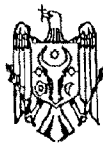




MD/EP 3902803 T2 2023.10.31

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) MD/EP 3902803 (13) T2

(51) Int. Cl.: C07D 487/04 (2006.01.01)
C07D 471/04 (2006.01.01)
C07D 471/20 (2006.01.01)
A61P 35/00 (2006.01.01)
A61K 31/5025 (2006.01.01)

(12) BREVET DE INVENȚIE EUROPEAN VALIDAT

<p>(21) Numărul de depozit: e 2021 1082</p> <p>(22) Data de depozit: 2019.12.27</p> <p>(96) Numărul cererii și data de depozit a cererii de brevet european: 19845796.2, 2019.12.27</p> <p>(97) Numărul de publicare și data publicării de către OEB a cererii de brevet european: 3902803, 2021.11.03</p> <p>(31) Numărul cererii prioritare: 201862785519 P</p> <p>(32) Data de depozit a cererii prioritare: 2018.12.27</p> <p>(33) Țara cererii prioritare: US</p>	<p>(49) Data publicării traducerii fascicului de brevet european validat: BOPI nr. 10/2023, 2023.10.31</p> <p>(80) Data publicării mențiunii acordării de către OEB: EPB nr. 05/2023, 2023.02.01</p> <p>(82) Data publicării solicitării de validare a brevetului european: BOPI nr. 11/2021, 2021.11.30</p>
<p>(71) Solicitant: LES LABORATOIRES SERVIER, FR</p> <p>(72) Inventatori: KONTEATIS Zenon D., US; LI Mingzong, US; REZNIK Samuel K., US; SUI Zhihua, US</p> <p>(73) Titular: LES LABORATOIRES SERVIER, FR</p> <p>(74) Mandatar autorizat: PARASCA Dumitru</p>	

(54) Inhibitori aza-heterobicyclici ai MAT2A și metode de utilizare pentru tratarea cancerului

(57) Rezumat:

1
Prezenta divulgare furnizează compuși în conformitate cu Formula I, și sărurile lor acceptabile farmaceutic, tautomeri, și/sau izotopologi după cum s-a descris în divulgare. Compușii sunt inhibitori ai izoformei adenziltransferazei de metionină 2A (MAT2A). Sunt de asemenea furnizate

2
compoziții farmaceutice și metode pentru utilizarea compușilor pentru tratamentul cancerelor, incluzând unele cancere în care gena care codifică fosforilaza metiltioadenozinei (MTAP) este șterasă.

Revendicări: 14

MD/EP 3902803 T2 2023.10.31

(54) Aza-heterobicyclic inhibitors of mat2a and methods of use for treating cancer

(57) Abstract:

1

The present disclosure provides for compounds according to Formula I and their pharmaceutically acceptable salts, tautomers, and/or isotopologues as described in the disclosure. The compounds are inhibitors of methionine adenosyltransferase isoform 2A (MAT2A). Also provided are pharmaceutical

2

compositions and methods of using the compounds for treating cancers, including some cancers in which the gene encoding methylthioadenosine phosphorylase (MTAP) is deleted.

Claims: 14

Descriere:**(Descrierea se publică în varianta redactată de solicitant)****FUNDAL**

5 Adenoziltransferaza de metionină (MAT), care este de asemenea cunoscută ca sintetază de S-adenozilmetionină, este o enzimă celulară care catalizează sinteza de S-adenozil metionină (SAM sau AdoMet) din metionină și ATP; cataliza este considerată ca fiind etapa limitativă a ratei ciclului de metionină. SAM este donatorul propilamino în biosinteza poliaminei, principalul donator de metil pentru metilarea ADN, și este implicată în transcripția genei și proliferarea celulară precum și în producția de metaboliți secundari.

10 Două gene denumite MAT1A și MAT2A codifică două izoforme MAT catalitic distincte, respectiv. A treia genă, MAT2B, codifică o subunitate reglatoare MAT2A. MAT1A este exprimată specific în ficatul adult, în timp ce MAT2A este distribuită pe larg. Deoarece izoformele MAT diferă în cineticile catalitice și proprietățile reglatoare, celulele care exprimă MAT1A au niveluri SAM considerabil mai ridicate decât celulele care exprimă MAT2A. S-a descoperit că hipometilarea promotorului MAT2A și acetilarea histonă determină suprareglarea expresiei de MAT2A. *Vezi, de exemplu* M. Vázquez-Chantada și colab., *Gastroenterology* 138 (2010) 1943-53; M. Frau și colab., *J. Hepatol.* 59 (2013) 830-41; M. Frau și colab., *Hepatology* 56 (2012) 165-75; și R. M. Pascale și colab., *Transl. Gastroenterol. Hepatol.* 3 (2018) 36.

20 În carcinomul hepatocelular (HCC), apar subreglarea MAT1A și suprareglarea MAT2A, care sunt cunoscute ca comutația MAT1A:MAT2A. Comutația, însoțită de suprareglarea MAT2B, conduce la conținuturi SAM mai scăzute, care furnizează un avantaj de creștere al celulelor hepatom. Deoarece MAT2A joacă un rol crucial în facilitarea creșterii celulelor hepatom, ea este o țintă pentru terapia antineoplazică. Studiile recente au arătat că silențierea prin utilizarea de mici interferări ARN suprimă substanțial creșterea și induce apoptoza în celulele hepatom. *Vezi, de exemplu*, T. Li și colab., *J. Cancer* 7(10) (2016) 1317-1327.

25 Unele linii celulare de cancer care sunt deficiente la MTAP sunt în special sensibile la inhibarea MAT2A. Marjon și colab. (*Cell Reports* 15(3) (2016) 574-587). MTAP (fosforilaza metiltioadenozinei) este o enzimă exprimată pe larg în țesuturile normale care catalizează conversia metiltioadenozinei (MTA) în adenină și 5-metiltioriboză-1-fosfat. Adenina este salvată pentru a genera adenzin monofosfat, și 5-metiltioriboză-1-fosfat este convertită la metionină și format. Din cauza acestei căi de salvare, MTA poate servi ca o sursă alternativă de purină când sinteza de novo a purinei este blocată, de exemplu, cu antimetaboliți, cum ar fi L-alanozina.

35 MAT2A este dereglată în cancerul suplimentare cărora le lipsește deleția MTAP, incluzând carcinomul hepatocelular și leucemia. J. Cai și colab., *Cancer Res.* 58 (1998) 1444-1450; T. S. Jani și colab., *Cell. Res.* 19 (2009) 358-369. Silențierea expresiei de MAT2A prin interferență ARN conduce la efecte antiproliferative în câteva modele de cancer. H. Chen și colab., *Gastroenterology* 133 (2007) 207-218; Q. Liu și colab. *Hepatology Res.* 37 (2007) 376-388.

40 Multor celule maligne umane și murine le lipsește activitatea MTAP. Deficiența MTAP nu se găsește numai în celulele de cultură de țesut, ci deficiența este de asemenea prezentă în leucemii primare, gliome, melanoame, cancer pancreatic, cancer pulmonar nonmicrocelular (NSCLC), cancer la vezică, astrocitoame, osteosarcoame, cancer la cap și gât, condrosarcoame mixoide, cancer ovariene, cancer endometrial, cancer la sân, sarcoame ale țesutului moale, limfoame non-Hodgkin, și mezotelioame. Gena codifică hărțile MTAP umane la regiunea 9p21 pe cromozomul uman 9p. Această regiune conține de asemenea gene supresoare ale tumorii p16INK4A (cunoscute de asemenea ca CDKN2A) și p15INK4B. Aceste gene codifică p16 și p15, care sunt inhibitori ai kinazelor dependente de ciclina D, cdk4 și respectiv cdk6.

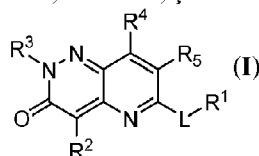
50 Transcriptul p16INK4A poate fi alternativ, cadrul de citire alternativ (ARF) îmbinat într-un transcript care codifică p14ARF. p14ARF se leagă la MDM2 și previne degradarea lui p53 (Pomerantz și colab. (1998) *Cell* 92:713-723). Regiunea cromozomială 9p21 este de interes deoarece este frecvent ștersă homozigot într-o varietate de cancer, incluzând leucemii, NSCLC, cancer pancreatic, gliome, melanoame, și mezotelioame. Delețiile inactivează adesea mai mult de o genă. De exemplu, Cairns și colab. ((1995) *Nat. Gen.* 11:210-212) au raportat că după studierea a mai mult de 500 de tumori primare, aproape toate delețiile identificate în astfel de tumori au implicat o regiune 170 kb conținând MTAP, p14ARF și P16INK4A. Carson și colab. (WO 99/67634) au raportat că există o corelație între stadiul

dezvoltării tumorii și pierderea homozigotității genei care codifică MTAP și a genei care codifică p16. De exemplu, deleția genei MTAP, dar nu a p16INK4A a fost raportată ca fiind indicatorul unui cancer într-un stadiu timpuriu de dezvoltare, în timp ce deleția genelor care codifică p16 și MTAP a fost raportată ca fiind indicatorul unui cancer într-un stadiu mai avansat al dezvoltării tumorii. La unii pacienți cu osteosarcom, gena MTAP a fost prezentă la diagnostic dar a fost ștearsă la un moment de timp ulterior (Garcia-Castellano și colab., Clin. Cancer Res. 8(3) 2002 782-787).

REZUMAT

Prezenta divulgare furnizează compuși care inhibă MAT2A. Compușii și compozițiile lor farmaceutice sunt utile în metode pentru tratarea diferitelor cancere, incluzându-le pe cele care sunt refractare la tratamentele standard, cum ar fi chirurgia, terapia cu radiație, chimioterapia, și terapia hormonală.

Astfel, în conformitate cu unele realizări, prezenta divulgare furnizează un compus conform Formulei I sau o sare acceptabilă farmaceutic, tautomer, și/sau izotopolog al acestuia:



În Formula I, L este O, S, NR, sau o legătură. R este H sau C₁-alchil C₆-.

R¹ este selectat din grupul constând din C₁-alchil C₆-, C₂-alchenil C₆-, C₃-carbocicil C₆-, -(C₁-alchil C₆-)(C₃-carbocicil C₆-), și -(C₁-alchil C₆-)(C₃-cicloalchenil C₆) în care orice alchil în R¹ este liniar sau ramificat. Într-o realizare, R¹ este substituit opțional cu halo 1-6 sau deuteriu 1-6.

Alternativ, într-o realizare, când L este NR, atunci R și R¹ în combinație cu L reprezintă un heterocicloalchil cu 3 până la 6 membri (în care 1-4 membri din inel sunt selectați în mod independent dintre N, O, și S) substituiți opțional cu unul sau mai mulți R^A.

R² și R³ sunt selectați în mod independent din grupul constând din C₂-alchil C₆-, C₆-aril C₁₀-, C₃-carbocicil C₆-, heteroaril cu 5 până la 10 membri (în care 1-4 membri ai heteroarilului sunt selectați în mod independent dintre N, O, și S), și heterocicloalchil cu 3 până la 14 membri (în care 1-4 membri ai heterocicloalchilului sunt selectați în mod independent dintre N, O, și S). R² și R³ sunt substituiți în mod independent și opțional cu unul sau mai mulți substituenți care sunt selectați din grupul constând din R^A, OR^A, halo, -N=N-R^A, -NR^AR^B, -(C₁-alchil C₆-)NR^AR^B, -C(O)OR^A, -C(O)NR^AR^B, -OC(O)R^A, -Si(C₁-alchil C₆-)₃ și -CN.

R⁴ este selectat din grupul constând din H, C₁-alchil C₆- (substituit opțional cu unul sau mai mulți halo, hidroxi sau heterocicloalcoxi cu 3 până la 14 membri (în care 1-4 membri ai heterocicloalcoxiului sunt selectați în mod independent dintre N, O, și S)), -O(C₁-alchil C₆-) (substituit opțional cu unul sau mai mulți halo), -OH, halo, -CN, -(C₁-alchil C₆-)NR^AR^B, și -NR^AR^B.

R⁵ este selectat din grupul constând din H, C₁-alchil C₆-, C₁-alcoxi C₆-, C₂-alchenil C₆-, C₂-alchil C₆-, halo, -CN, și -NR^CR^D.

R^A și R^B sunt selectați în mod independent din grupul constând din H, -CN, -hidroxi, oxo, C₁-alchil C₆-, C₁-alcoxi C₆-, C₂-alchenil C₆-, C₂-alchil C₆-, -NH₂, -S(O)₀₋₂-(C₁-alchil C₆-), -S(O)₀₋₂-(C₆-aril C₁₀-), -C(O)(C₁-alchil C₆-), -C(O)(C₃-carbocicil C₁₄-), -C₃-carbocicil C₁₄-, - (C₁-alchil C₆-)(C₃-carbocicil C₁₄-), C₆-aril C₁₀-, heterocicloalchil cu 3 până la 14 membri și - (C₁-alchil C₆-)(heterocicloalchil cu 3 până la 14 membri) (în care 1-4 membri ai heterocicloalchilului sunt selectați în mod independent dintre N, O, și S), și heteroaril cu 5 până la 10 membri (în care 1-4 membri ai heteroarilului sunt selectați în mod independent dintre N, O, și S).

Fiecare radical alchil, alcoxi, alchenil, alchil, aril, carbocicil, heterocicloalchil, și heteroaril al R^A și R^B este substituit opțional cu unul sau mai mulți substituenți selectați din grupul constând din deuteriu, hidroxi, halo, -NR'₂ (în care fiecare R' este selectat în mod independent din grupul constând din C₁-alchil C₆-, C₂-alchenil C₆-, C₂-alchil C₆-, C₆-aril C₁₀-, heterocicloalchil cu 3 până la 14 membri și -

(C₁-alchil C₆₋)-(heterocicloalchil cu 3 până la 14 membri) (în care 1-4 membri din inel sunt selectați în mod independent dintre N, O, și S), și heteroarilii cu 5 până la 10 membri (în care 1-4 membri ai heteroarilului sunt selectați în mod independent dintre N, O, și S)), -NHC(O)(OC₁-alchil C₆₋), -NO₂, -CN, oxo, -C(O)OH, -C(O)O(C₁-alchil C₆₋), -C₁-alchil C₆₋(-C₁-alcoxi C₆₋), -C(O)NH₂, C₁-alchil C₆₋, -C(O)C₁-alchil C₆₋, -OC₁-alchil C₆₋, -Si(C₁-alchil C₆₋)₃, -S(O)₀₋₂(C₁-alchil C₆₋), C₆-aril C₁₀₋, -(C₁-alchil C₆₋)(C₆-aril C₁₀₋), heterocicloalchil cu 3 până la 14 membri, și -(C₁-alchil C₆₋)-(heterociclu cu 3 până la 14 membri) (în care 1-4 membri ai heterociclului sunt selectați în mod independent dintre N, O, și S), și -O(C₆-aril C₁₄₋). Fiecare substituent alchil, alchenil, aril, și heterocicloalchil în R^A și R^B este substituit opțional cu unul sau mai mulți substituenți selectați din grupul constând din deuteriu, hidroxi, -OC₁-alchil C₆₋, halo, -NH₂, -(C₁-alchil C₆₋)NH₂, -C(O)OH, CN, și oxo.

R^C și R^D sunt fiecare selectați în mod independent dintre H și C₁-alchil C₆₋.

Divulgarea furnizează într-o altă realizare o compoziție farmaceutică cuprinzând o cantitate eficientă terapeutică dintr-un compus sau o sare acceptabilă farmaceutică, tautomer, și/sau izotopolog ai acestuia cum s-a descris aici, și un purtător acceptabil farmaceutic. Referirile la metodele de tratament în paragrafele ulterioare ale acestei descrieri trebuie să fie interpretate ca referiri la compușii, compozițiile farmaceutice și medicamentele din prezenta invenție pentru utilizare într-o metodă pentru tratamentul corpului uman (sau animal) prin terapie (sau pentru diagnostic).

Într-o altă realizare, divulgarea furnizează o metodă pentru tratarea unui cancer la un subiect care suferă de acesta, cuprinzând administrarea către subiect a unei cantități eficiente dintr-un compus inhibitor al MAT2A cum s-a descris aici.

Încă o altă realizare a divulgării este o metodă pentru inhibarea sintezei de S-adenozil metionină (SAM) într-o celulă, cuprinzând introducerea în celulă a unei cantități eficiente dintr-un compus, sau dintr-o sare acceptabilă farmaceutică, tautomer, și/sau izotopolog ale acestuia, cum s-a descris aici.

Divulgarea se referă într-o altă realizare, la o metodă pentru inhibarea sintezei de S-adenozil metionină (SAM) la un subiect, cuprinzând administrarea către subiect a unei cantități eficiente din cel puțin un compus sau o sare, tautomer, și/sau izotopolog ai acestuia cum s-a descris aici.

Într-o realizare, divulgarea furnizează o metodă pentru tratarea unui cancer la un subiect care suferă de acesta, în care cancerul este caracterizat printr-o reducere sau absența expresiei genei fosforilază metiltoadenozină (MTAP), absența genei MTAP, sau funcționarea redusă a proteinei MTAP, în comparație cu cancerul unde gena sau proteina MTAP sunt prezente și/sau funcționează complet, metoda cuprinzând administrarea către subiect a unei cantități eficiente terapeutică dintr-un compus, sau dintr-o sare acceptabilă farmaceutică, tautomer, și/sau izotopolog ai acestuia, cum s-a descris aici.

Divulgarea furnizează de asemenea într-o altă realizare, un compus sau o sare acceptabilă farmaceutică, tautomer, și/sau izotopolog ai acestuia, cum s-a descris aici, pentru inhibarea sintezei de S-adenozil metionină (SAM).

În încă o altă realizare, divulgarea furnizează un compus sau o sare acceptabilă farmaceutică, tautomer, și/sau izotopolog ai acestuia, cum s-a descris aici, pentru utilizare în tratarea unui cancer la un subiect care suferă de acesta.

Divulgarea furnizează de asemenea utilizarea unui compus cum s-a descris aici, sau o sare acceptabilă farmaceutică a acestuia, pentru fabricarea unui medicament pentru tratarea cancerului.

50 DESCRIERE DETALIATĂ

Compușii descriși aici sunt inhibitori ai MAT2A. Prezenta divulgare se referă astfel nu numai la astfel de compuși în conformitate cu Formula I, ci de asemenea la compoziții farmaceutice ale lor, tautomeri, și izotopologi. Compușii și compozițiile sunt utili în tratarea cancerelor. Unele cancere includ diferite cancere cu deleție de MTAP, adică, acele cancere caracterizate prin absența sau deleția genei/proteinei MTAP sau funcționarea redusă a proteinei MTAP.

Definiții

„Alchil” se referă la grupări hidrocarburi cu catenă liniară, ramificată, de la 1 până la aproximativ 20 atomi de carbon. De exemplu, un alchil poate avea de la 1 până la 10 atomi de carbon sau de la 1 până la 6 atomi de carbon. Exemplele de alchil includ grupări alchil cu catenă liniară cum ar fi metil, etil,

propil, butil, pentil, hexil, heptil, octil, nonil, decil, undecil, dodecil, și altele asemenea, și includ de asemenea izomeri cu catenă ramificată de grupări alchil cu catenă liniară, de exemplu fără limitare, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, și altele asemenea. Astfel, de grupări alchil includ grupări alchil primare, grupări alchil secundare, și grupări alchil terțiare. O grupare alchil poate fi nesubstituită sau substituită opțional cu unul sau mai mulți substituenți cum s-a descris aici mai jos.

Exprimarea „alchil substituit” se referă la alchilul substituit la una sau mai multe poziții, de exemplu, 1, 2, 3, 4, 5, sau chiar 6 poziții, care substituenți sunt atașați la orice atom disponibil pentru a produce un compus stabil, cu substituția cum s-a descris aici. „Alchil substituit opțional” se referă la alchil sau alchil substituit.

Fiecare din termenii „halogen”, „halogenură”, și „halo” se referă la -F, -Cl, -Br, sau -I.

Termenul „alchenil” se referă la grupări hidrocarbil cu catenă liniară sau ramificată incluzând de la 2 până la aproximativ 20 atomi de carbon având 1-3, 1-2, sau cel puțin o legătură dublă carbon la carbon. O grupare alchenil poate fi nesubstituită sau substituită opțional cu unul sau mai mulți substituenți cum s-a descris aici mai jos.

„Alchenil substituit” se referă la alchenilul substituit la 1 sau mai multe, de exemplu, 1, 2, 3, 4, 5, sau chiar 6 poziții, care substituenți sunt atașați la orice atom disponibil pentru a produce un compus stabil, cu substituția cum s-a descris aici. „Alchenil substituit opțional” se referă la alchenil sau alchenil substituit.

„Alchină sau „alchinil” se referă la o hidrocarbură nesaturată cu catenă liniară sau ramificată având numărul indicat de atomi de carbon și cel puțin o legătură triplă. Exemple ale unei grupări alchinil includ, dar nu sunt limitate la, acetilen, propină, 1-butină, 2-butină, 1-pentină, 2-pentină, 1-hexină, 2-hexină, 3-hexină, 1-heptină, 2-heptină, 3-heptină, 1-octină, 2-octină, 3-octină și 4-octină. O grupare alchinil poate fi nesubstituită sau substituită opțional cu unul sau mai mulți substituenți cum s-a descris aici mai jos.

„Alchinil substituit” se referă la un alchinil substituit la 1 sau mai multe, de exemplu, 1, 2, 3, 4, 5, sau chiar 6 poziții, care substituenți sunt atașați la orice atom disponibil pentru a produce un compus stabil, cu substituții cum s-a descris aici. „Alchinil substituit opțional” se referă la alchinil sau alchinil substituit.

Termenul „alcoxi” se referă la o grupare -O-alchil având numărul indicat de atomi de carbon. De exemplu, o grupare $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alcoxi include -O-metil, -O-etil, -O-propil, -O-izopropil, -O-butil, -O-sec-butil, -O-terț-butil, -O-pentil, -O-izopentil, -O-neopentil, -O-hexil, -O-izohexil, și -O-neohexil.

Termenul „carbociclii” se referă la un sistem inelar monociclic, biciclic, triciclic, sau policiclic, cu 3 până la 14 membri, care este fie saturat, cum ar fi „cicloalchil”, sau fie nesaturat, cum ar fi „cicloalchenil.” Termenul „cicloalchenil” se referă specific la un alchenil ciclic, cum ar fi $\text{C}_3\text{-C}_6$ -cicloalchenil. Carbocicliul poate fi atașat prin orice atom. Carbocicliul, de exemplu, are de asemenea în vedere inele fuzionate în care, de exemplu, un carbociclii este fuzionat la un aril sau la un inel heteroaril cum s-a definit aici. Exemplele reprezentative de carbociclii includ, dar nu sunt limitate la, ciclopropil, ciclobutil, ciclohexil, ciclohexil, ciclopropanil, ciclobutenil, ciclohexenil, fenil, naftil, antracil, benzofuranil, și benzotiofenil. O grupare carbociclii poate fi nesubstituită sau substituită opțional cu unul sau mai mulți substituenți cum s-a descris aici mai jos.

„Carbociclii substituit” se referă la carbociclii substituit la 1 sau mai multe, de exemplu, 1, 2, 3, 4, 5, sau chiar 6 poziții, care substituenți sunt atașați la orice atom disponibil pentru a produce un compus stabil, cu substituții cum s-a descris aici. „Carbociclii substituit opțional” se referă la carbociclii sau carbociclii substituit.

„Aril” când s-a utilizat singur sau ca o parte dintr-un alt termen înseamnă o grupare aromatică carbociclică, indiferent dacă este fuzionată sau nu, având numărul de atomi de carbon desemnat sau dacă nu este desemnat nici un număr, până la 14 atomi de carbon, cum ar fi un $\text{C}_6\text{-C}_{14}$ -aryl. Grupările aril particulare sunt fenil, naftil, bifenil, fenantrenil, naftacenil, și altele asemenea (vezi de exemplu Lang's Handbook of Chemistry (Dean, J. A., ed) a 13-a ed. Tabelul 7-2. Un aril particular este fenilul. „Aril” include de asemenea sisteme inelare aromatice care sunt fuzionate opțional cu un inel carbociclii, așa cum s-a definit aici. O grupare aril poate fi nesubstituită sau substituită opțional cu unul sau mai mulți substituenți cum s-a descris aici mai jos.

Un „aryl substituit” este un aril care este substituit în mod independent cu unul sau mai mulți substituenți atașați la orice atom disponibil pentru a produce un compus stabil, în care substituenții sunt cum s-a descris aici. „Aryl substituit opțional” se referă la aril sau aril substituit.

Termenul „heteroatom” se referă la N, O, și S. Compușii care conțin atomi de N sau S pot fi oxidați opțional la compușii N-oxid, sulfoxid, sau sulfonă corespunzători.

„Heteroaril”, singur sau în combinație cu orice alt radical descris aici, se referă la o structură inelară aromatică monociclică conținând 5 până la 10, cum ar fi 5 sau 6 atomi în inel, sau o grupare aromatică biciclică având 8 până la 10 atomi, conținând unul sau mai mult, cum ar fi 1-4, 1-3, sau 1-2, heteroatomi selectați în mod independent din grupul constând din O, S, și N. Heteroarilul intenționează de asemenea să includă S sau N oxidați, cum ar fi sulfinil, sulfonil și N-oxidul unui azot terțiar din inel. Un carbon sau heteroatom este punctul de atașare al structurii inelare heteroaril astfel încât să fie produs un compus stabil. Exemplele de grupări heteroaril includ, dar nu sunt limitate la, piridinil, piridazinil, pirazinil, chinoxalil, indolizininil, benzo[b]tienil, chinazolinil, purinil, indolil, chinolinil, pirimidinil, pirolil, pirazolil, oxazolil, tiazolil, tienil, izoxazolil, oxatiadiazolil, izotiazolil, tetrazolil, imidazolil, triazolil, furanil, benzofuril, și indolil. O grupare heteroaril poate fi nesubstituită sau substituită opțional cu unul sau mai mulți substituenți cum s-a descris aici mai jos.

Un „heteroaril substituit” este un heteroaril care este substituit în mod independent, în afară de cazul când este indicat altfel, cu unul sau mai mulți, de exemplu, 1, 2, 3, 4 sau 5, de asemenea 1, 2, sau 3 substituenți, de asemenea 1 substituent, atașați la orice atom disponibil pentru a produce un compus stabil, în care substituenții sunt cum s-a descris aici. „Heteroaril substituit opțional” se referă la heteroaril sau heteroaril substituit.

„Heterocicloalchil” înseamnă un sistem inelar monociclic, biciclic, tricyclic sau policiclic nearomatic saturat sau nesaturat care are de la 3 până la 14, cum ar fi 3 până la 6, atomi în care de la 1 până la 4 atomi de carbon în inel sunt înlocuiți cu heteroatomi de O, S sau N. Un heterocicloalchil este fuzionat opțional cu aril sau heteroaril cu 5-6 membri în inel, și include S sau N oxidați, cum ar fi sulfinil, sulfonil și N-oxidul unui azot terțiar din inel. Punctul de atașare al inelului heterocicloalchil este la un carbon sau heteroatom astfel încât să fie reținut un inel stabil. Exemplele de grupări heterocicloalchil includ fără limitare, morfolino, tetrahydrofuranil, dihidropiridinil, piperidinil, pirolidinil, piperazinil, dihidrobenzofuril, și dihidroindolil. O grupare heterocicloalchil poate fi nesubstituită sau substituită opțional cu unul sau mai mulți substituenți cum s-a descris aici mai jos.

„Heterocicloalchil substituit opțional” înseamnă un heterocicloalchil care este substituit cu 1 până la 3 substituenți, de exemplu, 1, 2 sau 3 substituenți, atașați la orice atom disponibil pentru a produce un compus stabil, în care substituenții sunt cum s-a descris aici.

„Heterocicloalcoxi” se referă la o grupare -O-heterocicloalchil având numărul indicat de atomi membri într-un sistem inelar monociclic, biciclic, tricyclic sau policiclic și unde 1 până la 4 atomi de carbon din inel sunt înlocuiți cu heteroatomi de O, S sau N.

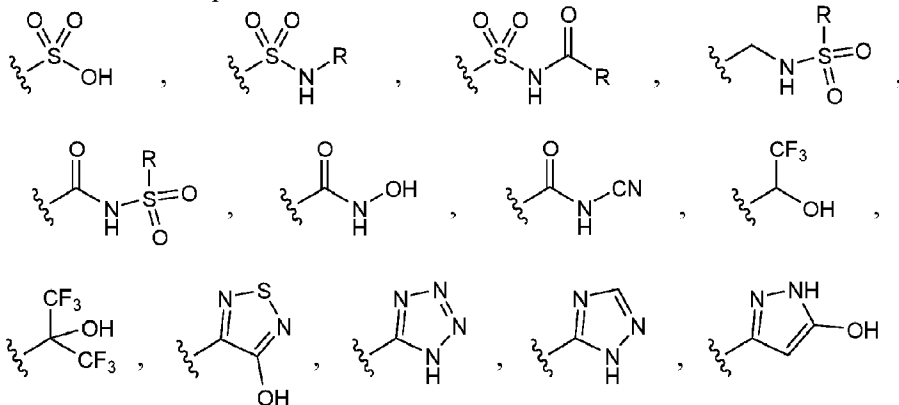
„Heterocicloalcoxi substituit opțional” se referă la o grupare heterocicloalcoxi care este substituită cu 1 până la 3 substituenți, de exemplu, 1, 2 sau 3 substituenți, atașați la orice atom disponibil pentru a produce un compus stabil, în care substituenții sunt cum s-a descris aici.

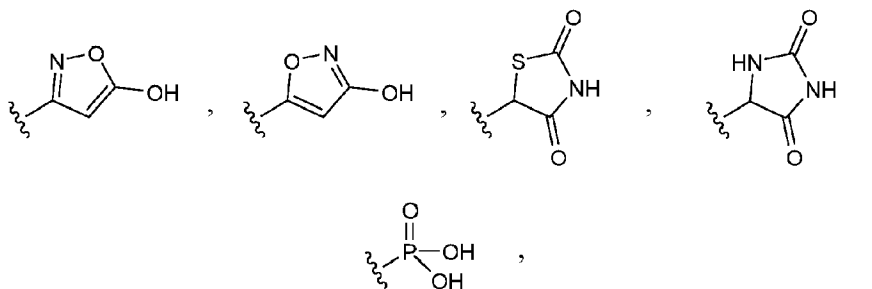
Termenii „nitril” sau „ciano” pot fi utilizați interschimbabil și se referă la o grupare -CN care este legată la un atom de carbon al unui inel heteroaril al unui inel aril, și al unui inel heterocicloalchil.

Termenul „oxo” se referă la un atom =O atașat la un radical saturat sau nesaturat. Atomul =O poate fi atașat la un atom de carbon, sulf, sau azot care este parte a unui radical ciclic sau aciclic.

Un „hidroxil” sau „hidroxi” se referă la o grupare -OH.

Substituentul -CO₂H poate fi înlocuit cu înlocuiri bioizosterice cum ar fi:





și altele asemenea, în care R are aceeași definiție ca R^A cum s-a definit aici. *Vezi, de exemplu*, PRACTICE OF MEDICINAL CHEMISTRY (Academic Press: New York, 1996), la pagina 203.

Compușii descriși aici pot exista în diferite forme izomerice, incluzând izomeri configuraționali, geometrici, și conformaționali, incluzând, de exemplu, conformații *cis* sau *trans*. Compușii pot exista de asemenea în una sau mai multe forme tautomerice, incluzând atât tautomeri singuri cât și amestecuri de tautomeri. Termenul „izomer” este intenționat să cuprindă toate formele izomerice ale unui compus din această divulgare, incluzând formele tautomerice ale compusului. Compușii din prezenta divulgare pot exista de asemenea în forme cu catenă deschisă sau ciclizate. În unele cazuri, una sau mai multe din formele ciclizate pot rezulta din pierderea apei. Compoziția specifică a formelor cu catenă deschisă și ciclizate poate fi dependentă de cum este izolat, depozitat sau administrat compusul. De exemplu, compusul poate exista în primul rând într-o formă cu catenă deschisă sub condiții acidice dar poate cicliza sub condiții neutre. Toate formele sunt incluse în divulgare.

Unii compuși descriși aici pot avea centri asimetrici și prin urmare există în diferite forme enantiomerice și diastereomerice. Un compus din divulgare poate fi sub forma unui izomer optic sau a unui diastereomer. Corespunzător, divulgarea cuprinde compuși și utilizări ale lor cum s-a descris aici sub forma izomerilor lor optici, diastereoizomerilor și amestecurilor acestora, incluzând un amestec racemic. Izomerii optici ai compușilor din divulgare pot fi obținuți prin tehnici cunoscute cum ar fi sinteză asimetrică, cromatografie chirală, tehnologie cu pat mobil simulat sau prin separarea chimică a stereoizomerilor prin folosirea agenților de separare activi optic.

Dacă nu se indică altfel, termenul „stereoizomer” înseamnă un stereoizomer al unui compus care este substanțial fără alți stereoizomeri ai aceluși compus. Astfel, un compus stereomeric pur având un centru chiral va fi substanțial fără enantiomerul opus al compusului. Un compus stereomeric pur al compusului având doi centri chirali va fi substanțial fără alți diastereomeri ai compusului. Un compus tipic stereomeric pur cuprinde mai mult de aproximativ 80% din masa unui stereoizomer al compusului și mai puțin de aproximativ 20% din masa altor stereoizomeri ai compusului, de exemplu mai mult de aproximativ 90% din masa unui stereoizomer al compusului și mai puțin de aproximativ 10% din masa celorlalți stereoizomeri ai compusului, sau mai mult de aproximativ 95% din masa unui stereoizomer al compusului și mai puțin de aproximativ 5% din masa celorlalți stereoizomeri ai compusului, sau mai mult de aproximativ 97% din masa unui stereoizomer al compusului și mai puțin de aproximativ 3% din masa celorlalți stereoizomeri ai compusului, sau mai mult de aproximativ 99% din masa unui stereoizomer al compusului și mai puțin de aproximativ 1% din masa celorlalți stereoizomeri ai compusului. Stereoizomerul cum s-a descris mai sus poate fi văzut ca o compoziție care cuprinde doi stereoizomeri care sunt prezenți în respectivele lor procentaje de greutate descrise aici.

Așa cum s-a utilizat în acest document, termenul „izotopolog” este un compus îmbogățit izotopic. Așa cum s-a utilizat în acest document, și dacă nu este indicat altfel, termenul „îmbogățit izotopic” se referă la un atom având o compoziție izotopică, alta decât compoziția izotopică abundentă naturală a aceluși atom. „Îmbogățit izotopic” se poate referi de asemenea la un compus conținând cel puțin un atom având o compoziție izotopică alta decât compoziția izotopică naturală a aceluși atom. La un izotopolog, „îmbogățirea izotopică” se referă la procentajul de incorporare a unei cantități dintr-un izotop specific al unui atom dat într-o moleculă, în locul compoziției izotopice naturale a aceluși atom. De exemplu, îmbogățirea deuteriului cu 1% la o poziție dată înseamnă că 1% din moleculele dintr-o mostră dată conțin deuteriu la poziția specificată. Deoarece distribuția de deuteriu care apare natural este de aproximativ 0,0156%, îmbogățirea deuteriului la orice poziție într-un compus sintetizat utilizând materii prime neîmbogățite este de aproximativ 0,0156%.

Astfel, așa cum s-a utilizat în acest document, și dacă nu este indicat altfel, termenul „factor de îmbogățire izotopică” se referă la raportul între compoziția izotopică și compoziția izotopică naturală a unui izotop specificat.

Cu referire la compușii furnizați aici, când o poziție a unui atom particular este desemnată ca având deuteriu sau „D” sau „H²”, se înțelege că abundența deuteriului la acea poziție este substanțial mai

mare decât abundența naturală a deuteriului, care este de aproximativ 0,015%. O poziție desemnată ca având deuteriu, are de obicei un factor minim de îmbogățire izotopică de, în realizările particulare, cel puțin 1000 (15% încorporare de deuteriu), cel puțin 2000 (30% încorporare de deuteriu), cel puțin 3000 (45% încorporare de deuteriu), cel puțin 3500 (52,5% încorporare de deuteriu), cel puțin 4000 (60% încorporare de deuteriu), cel puțin 4500 (67,5% încorporare de deuteriu), cel puțin 5000 (75% încorporare de deuteriu), cel puțin 5500 (82,5% încorporare de deuteriu), cel puțin 6000 (90% încorporare de deuteriu), cel puțin 6333,3 (95% încorporare de deuteriu), cel puțin 6466,7 (97% încorporare de deuteriu), cel puțin 6600 (99% încorporare de deuteriu), sau cel puțin 6633,3 (99,5% încorporare de deuteriu) la fiecare atom de deuteriu desemnat. Îmbogățirea izotopică și factorul de îmbogățire izotopică ale compușilor furnizați aici pot fi determinate utilizând metode analitice convenționale cunoscute cuiva având calificare obișnuită în domeniu, incluzând spectrometria de masă și spectroscopia de rezonanță magnetică nucleară.

Dacă există o discrepanță între o structură reprezentată și un nume dat acelei structuri, atunci structura reprezentată controlează. Suplimentar, dacă stereochemia unei structuri sau a unei porțiuni de structură nu este indicată cu, de exemplu, linii îngroșate sau punctate, structura sau porțiunea structurii trebuie să fie interpretată ca cuprinzând toți stereoizomerii acesteia. În unele cazuri, totuși, unde există mai mult de un centru chiral, structurile și numele pot fi reprezentate ca enantiomeri singuri pentru a ajuta la descrierea stereochemiei relative. Cei calificați în domeniul sintezei organice vor ști dacă compușii sunt preparați ca enantiomeri singuri din metodele utilizate pentru prepararea acestora.

Așa cum s-a utilizat în acest document, și în afară de cazul când altfel este specificat contrariul, termenul „compus” este inclusiv prin aceea că el cuprinde un compus sau o sare acceptabilă farmaceutic, stereoizomer, izotopolog, și/sau tautomer ai acestuia. Astfel, de exemplu, un compus cu Formula I sau II include o sare acceptabilă farmaceutic a unui izotopolog al compusului.

În această descriere, o „sare acceptabilă farmaceutic” este o sare acidică sau bazică organică sau anorganică acceptabilă farmaceutic a unui compus al divulgării. Sărurile reprezentative acceptabile farmaceutic includ, de exemplu, sărurile de metal alcalin, sărurile alcaline pământoase, sărurile de amoniu, sărurile solubile în apă și insolubile în apă, cum ar fi sărurile de acetat, (4,4-diaminostilbenă-2,2-disulfonat) de amoniu, benzensulfonat, benzonat, bicarbonat, bisulfat, bitartrat, borat, bromură, butirat, calciu, edetat de calciu, camsilat, carbonat, clorură, citrat, clavulariat, diclorhidrat, edetat, edisilat, estolat, esilat, fumarat, gluceptat, gluconat, glutamat, glicolilarsanilat, hexafluorofosfat, hexilresorcinat, hidrabamină, bromhidrat, clorhidrat, hidroxinaftoat, iodură, izotionat, lactat, lactobionat, laurat, maleat, maleat, mandelat, mesilat, metilbromidă, metilnitrat, metilsulfat, mucat, napsilat, nitrat, sare de N-metilglucamină de amoniu, 3-hidroxi-2-naftoat, oleat, oxalat, palmitat, pamoat (1,1-meten-bis-2-hidroxi-3-naftoat, einbonat), pantotenat, fosfat/difosfat, picrat, poligalacturonat, propionat, p-toluensulfonat, salicilat, stearat, subacetat, succinat, sulfat, sulfosalicilat, suramat, tanat, tartrat, teoclat, tosilat, trietiodidă, și valerat. O sare acceptabilă farmaceutic poate avea mai mult de un atom încărcat în structura sa. În acest caz, sarea acceptabilă farmaceutic poate avea mai mulți contraioni. Astfel, o sare acceptabilă farmaceutic poate avea unul sau mai mulți atomi încărcăți și/sau unul sau mai mulți contraioni.

Termenii „tratează”, „tratare” și „tratament” se referă la ameliorarea sau eradicarea unei boli sau simptome asociate cu o boală. În anumite realizări, astfel de termeni se referă la minimizarea împrăștierii sau înrăutățirii bolii care rezultă prin administrarea unuia sau mai multor agenți profilactici sau terapeutici la un pacient cu o astfel de boală.

Termenii „previne”, „prevenit”, și „prevenire” se referă la prevenirea debutului, recurenței, sau împrăștierii bolii la un pacient care rezultă prin administrarea unui agent profilactic sau terapeutic.

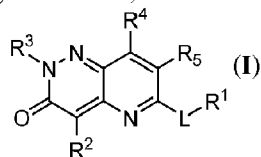
Termenul „cantitate eficientă” se referă la o cantitate dintr-un compus din divulgare sau dintr-un alt ingredient activ, suficientă pentru a furniza un beneficiu terapeutic sau profilactic în tratamentul sau prevenirea unei boli sau pentru a întârzia sau minimiza simptomele asociate cu o boală. În plus, o cantitate eficientă terapeutic cu privire la un compus din divulgare, înseamnă, cantitatea de agent terapeutic singur, sau în combinație cu alte terapii, care furnizează un beneficiu terapeutic în tratamentul sau prevenirea unei boli. Utilizat în legătură cu un compus din divulgare, termenul poate cuprinde o cantitate care îmbunătățește terapia globală, reduce sau evită simptomele sau cauzele bolii, sau îmbunătățește eficacitatea terapeutică a, sau sinergizează, cu un alt agent terapeutic.

Un „pacient” sau subiect” include un animal, cum ar fi un om, vacă, cal, oaie, miel, porc, pui, curcan, prepeliță, pisică, câine, șoarece, șobolan, iepure sau cobai. În conformitate cu unele realizări, animalul este un mamifer cum ar fi o non-primată și o primată (*de exemplu*, maimuță și om). Într-o realizare, un pacient este un om, cum ar fi un bebeluș, copil, adolescent sau adult.

„Inhibitor” înseamnă un compus care previne sau reduce cantitatea de sinteză a SAM. Într-o realizare, un inhibitor se leagă la MAT2A. Într-o realizare, inhibitorul inhibă funcționarea MAT2A.

COMPUȘI

Cum s-a descris în general mai sus, prezenta divulgare furnizează compuși și săruri acceptabile farmaceutic, tautomeri, și/sau izotopologi ai acestuia, în care compușii sunt conformi cu Formula I:



În Formula I, L este O, S, NR, sau o legătură. R este H sau C₁-C₆-alchil.

5 R¹ este selectat din grupul constând din C₁-C₆-alchil, C₂-C₆-alchenil, C₃-C₆-carbocicilil, -(C₁-C₆-alchil)(C₃-C₆-carbocicilil), și -(C₁-C₆-alchil)(C₃-C₆-cicloalchenil) în care orice alchil din R¹ este liniar sau ramificat. Într-o realizare, R¹ este substituit opțional cu halo 1 - 6 sau deuteriu 1 - 6.

Alternativ, într-o realizare, când L este NR, atunci R și R¹ în combinație cu L reprezintă un heterocicloalchil cu 3 până la 6 membri (în care 1-4 membri din inel sunt selectați în mod independent
10 dintre N, O, și S) substituiți opțional cu unul sau mai mulți R^A.

R² și R³ sunt selectați în mod independent din grupul constând din C₂-C₆-alchil, C₆-C₁₀-aril, C₃-C₆-carbocicilil, heteroaril cu 5 până la 10 membri (în care 1-4 membri ai heteroarilului sunt selectați în mod independent dintre N, O, și S), și heterocicloalchil cu 3 până la 14 membri (în care 1-4 membri ai heterocicloalchilului sunt selectați în mod independent dintre N, O, și S). R² și R³ sunt substituiți în mod
15 independent și opțional cu unul sau mai mulți substituenți care sunt selectați din grupul constând din R^A, OR^A, halo, -N=N-R^A, -NR^AR^B, -(C₁-C₆-alchil)NR^AR^B, -C(O)OR^A, -C(O)NR^AR^B, -OC(O)R^A, -Si(C₁-C₆-alchil)₃ și -CN.

R⁴ este selectat din grupul constând din H, C₁-C₆-alchil (substituit opțional cu unul sau mai mulți halo, hidroxi sau heterocicloalcoxi cu 3 până la 14 membri (în care 1-4 membri ai heterocicloalcoxiului sunt selectați în mod independent dintre N, O, și S)), -O(C₁-C₆-alchil) (substituit opțional cu unul sau mai
20 mulți halo), -OH, halo, -CN, -(C₁-C₆-alchil)NR^AR^B, și -NR^AR^B.

R⁵ este selectat din grupul constând din H, C₁-C₆-alchil, C₁-C₆-alcoxi, C₂-C₆-alchenil, C₂-C₆-alchil, halo, -CN, și -NR^CR^D.

R^A și R^B sunt selectați în mod independent din grupul constând din H, -CN, -hidroxi, oxo, C₁-C₆-alchil, C₁-C₆-alcoxi, C₂-C₆-alchenil, C₂-C₆-alchil, -NH₂, -S(O)₀₋₂-(C₁-C₆-alchil), -S(O)₀₋₂-(C₆-C₁₀-aril), -C(O)(C₁-C₆-alchil), -C(O)(C₃-C₁₄-carbocicilil), -C₃-C₁₄-carbocicilil, - (C₁-C₆-alchil)(C₃-C₁₄-carbocicilil), C₆-C₁₀-aril, heterocicloalchil cu 3 până la 14 membri și - (C₁-C₆-alchil)-(heterocicloalchil cu 3 până la 14
25 membri) (în care 1-4 membri ai heterocicloalchilului sunt selectați în mod independent dintre N, O, și S), și heteroaril cu 5 până la 10 membri (în care 1-4 membri ai heteroarilului sunt selectați în mod independent dintre N, O, și S).
30

Fiecare radical alchil, alcoxi, alchenil, alchil, aril, carbocicilil, heterocicloalchil, și heteroaril al R^A și R^B este substituit opțional cu unul sau mai mulți substituenți selectați din grupul constând din deuteriu, hidroxi, halo, -NR'₂ (în care fiecare R' este selectat în mod independent din grupul constând din C₁-C₆-alchil, C₂-C₆-alchenil, C₂-C₆-alchil, C₆-C₁₀-aril, heterocicloalchil cu 3 până la 14 membri și -(C₁-C₆-alchil)-(heterocicloalchil cu 3 până la 14 membri) (în care 1-4 membri din inel sunt selectați în mod
35 independent dintre N, O, și S), și heteroaril cu 5 până la 10 membri (în care 1-4 membri ai heteroarilului sunt selectați în mod independent dintre N, O, și S), -NHC(O)(OC₁-C₆-alchil), -NO₂, -CN, oxo, -C(O)OH, -C(O)O(C₁-C₆-alchil), -C₁-C₆-alchil(C₁-C₆-alcoxi), -C(O)NH₂, C₁-C₆-alchil, -C(O)C₁-C₆-alchil, -OC₁-C₆-alchil, -Si(C₁-C₆-alchil)₃, -S(O)₀₋₂-(C₁-C₆-alchil), C₆-C₁₀-aril, -(C₁-C₆-alchil)(C₆-C₁₀-aril), heterocicloalchil cu 3 până la 14 membri, și -(C₁-C₆-alchil)-(heterociclu cu 3 până la 14 membri) (în care
40 1-4 membri ai heterociclului sunt selectați în mod independent dintre N, O, și S), și -O(C₆-C₁₄-aril). Fiecare substituent alchil, alchenil, aril, și heterocicloalchil din R^A și R^B este substituit opțional cu unul sau mai mulți substituenți selectați din grupul constând din hidroxi, -OC₁-C₆-alchil, halo, -NH₂, -(C₁-C₆-alchil)NH₂, -C(O)OH, CN, și oxo.

45 R^C și R^D sunt fiecare selectați în mod independent dintre H și C₁-C₆-alchil.

În unele realizări, R⁴ este selectat din grupul constând din H, C₁-C₆-alchil (substituit opțional cu unul sau mai mulți halo, hidroxi sau heterocicloalcoxi cu 3 până la 14 membri (în care 1-4 membri ai heterocicloalcoxiului sunt selectați în mod independent dintre N, O, și S)), -O(C₁-C₆-alchil), -(C₁-C₆-alchil)NR^AR^B, și -NR^AR^B (în care R^A și R^B sunt selectați în mod independent dintre H și C₁-C₆-alchil); și
50 R⁵ este selectat din grupul constând din H, C₁-C₆-alchil, C₁-C₆-alcoxi, și -NR^CR^D.

În alte realizări, cel puțin unul dintre R⁴ și R⁵ este H. De exemplu, R⁴ este H sau R⁵ este H. Alternativ, fiecare dintre R⁴ și R⁵ este H.

Opțional în combinație cu orice altă realizare descrisă aici, diferite realizări asigură un compus cu Formula I în care R² este C₆-C₁₀-aril substituit opțional sau heteroaril cu 5 până la 10 membri
55 substituit opțional. Într-o realizare, R² este C₆-C₁₀-aril substituit opțional, cum ar fi fenil substituit

opțional. Într-o altă realizare, R² este heteroaril cu 5 până la 10 membri substituit opțional, și în care 1 membru din inel este N. De exemplu, R² este un heteroaril cu 5 sau cu 6 membri substituit opțional, sau un heteroaril cu 6 membri substituit opțional, un exemplu al căruia este piridil substituit opțional.

5 În unele realizări, opțional în combinație cu oricare altul descris aici, R³ este heterocicloalchil cu 3 până la 14 membri substituit opțional sau heteroaril cu 5 până la 10 membri substituit opțional. Exemplele nelimitative de R³ sunt selectate din grupul constând din benzotiazolil, benzoizotiazolil, benzoxazolil, piridinil, piridinonil, piridazinil, benzimidazolil, benzotriazolil, indazolil, chinoxalinil, chinolinil, chinazolinil, imidazopiridinil, pirazolopiridinil, triazolopiridinil, cinolinil, izoxazolil, pirazolil, benzofuranil, dihidrobenzofuranil, dihidrobenzodioxinil, și tetrahidrobenzodioxinil, din care fiecare poate fi substituit opțional.

10 În alte realizări, R³ este C₆-C₁₀-aril substituit opțional. Un exemplu este fenilul substituit opțional.

15 Divulgarea furnizează unii compuși cu Formula I în care R² este fenil substituit opțional și R³ este heterocicloalchil cu 3 până la 14 membri substituit opțional sau heteroaril cu 5 până la 10 membri substituit opțional.

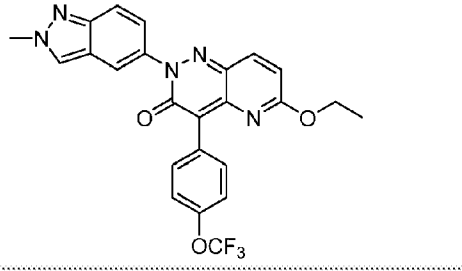
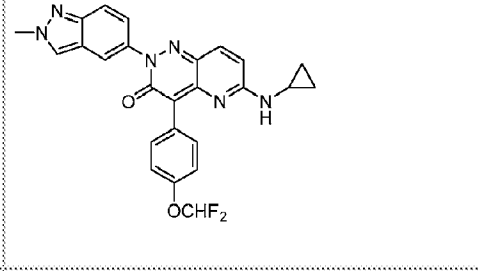
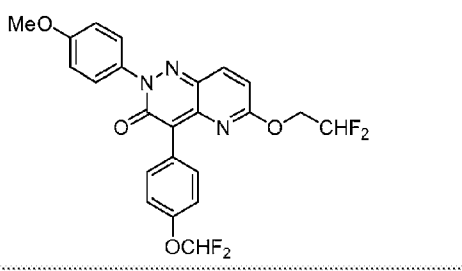
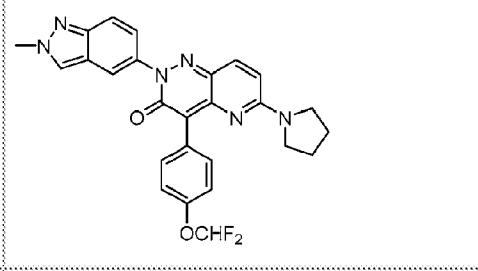
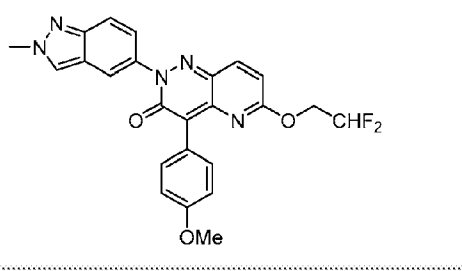
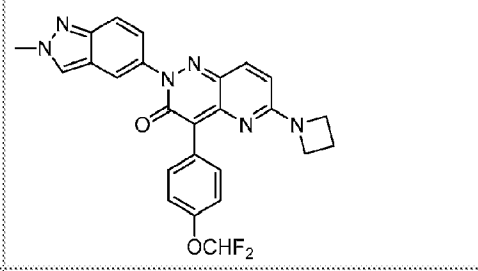
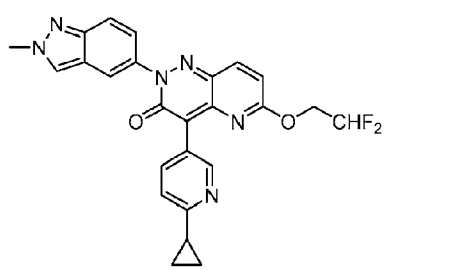
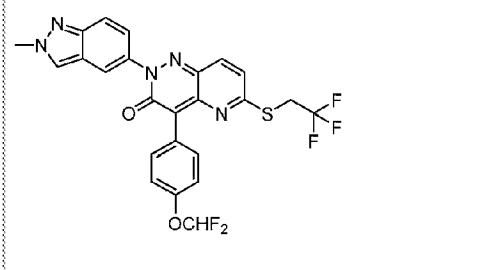
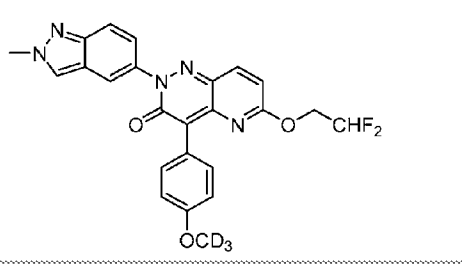
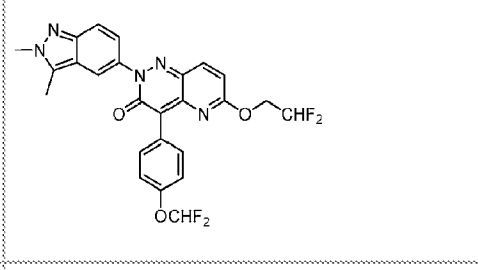
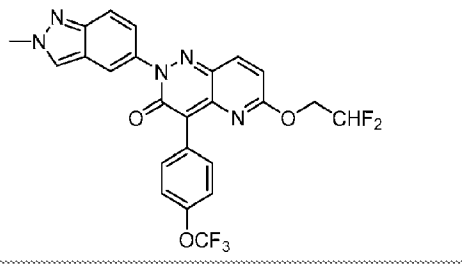
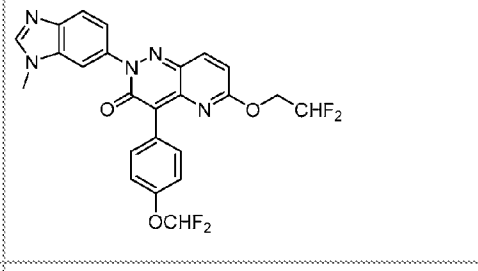
În diferite realizări, divulgarea furnizează un compus cu Formula I în care L este O sau NR. În plus, în conformitate cu realizări suplimentare, R¹ este C₁-C₆-alchil substituit opțional sau C₃-C₆-carbocicil substituit opțional. Un exemplu de R¹ este C₁-C₃-alchil care este substituit opțional cu 1-3 F.

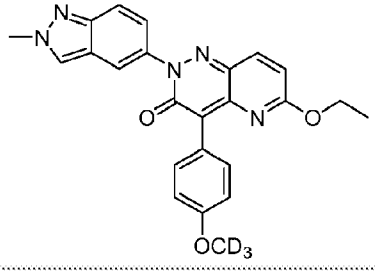
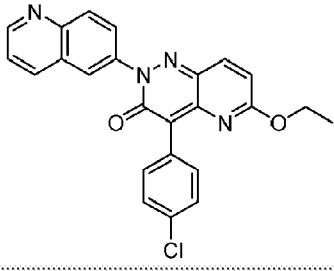
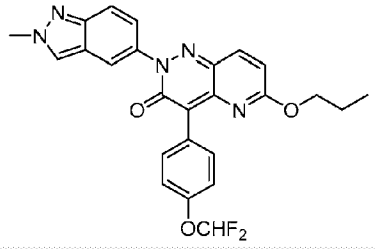
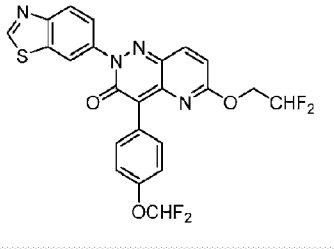
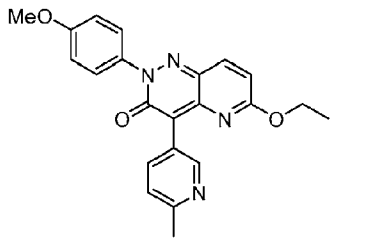
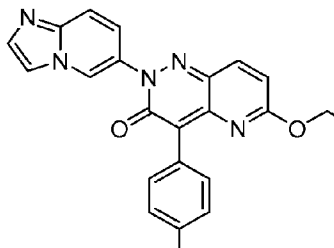
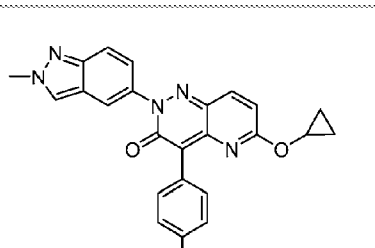
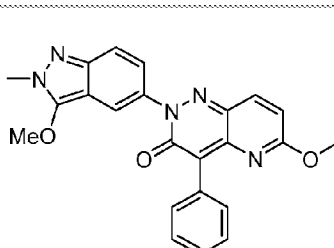
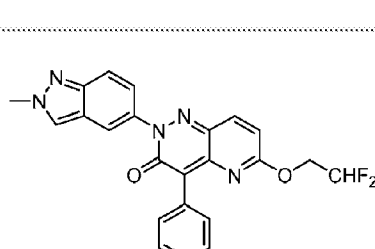
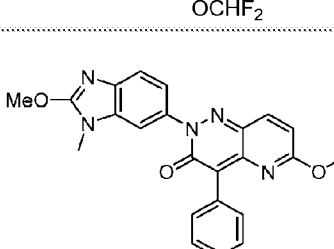
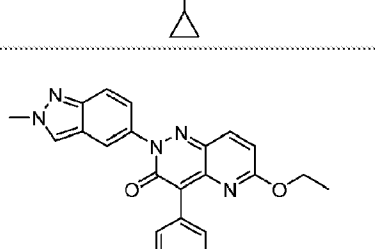
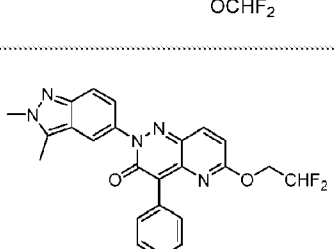
20 Un subset de compuși cu Formula I, în conformitate cu o realizare, sunt cei în care L este O sau NR și R este H; R¹ este C₁-C₃-alchil care este substituit opțional cu 1-3 F; R² este heterocicloalchil cu 3 până la 14 membri substituit opțional sau heteroaril cu 5 până la 10 membri substituit opțional (în care 1 membru heterocicloalchil sau heteroaril este N) sau C₆-C₁₀-aril substituit opțional; R³ este heterocicloalchil cu 3 până la 14 membri substituit opțional sau heteroaril cu 5 până la 10 membri substituit opțional în care 1 până la 3 membri ai heterocicloalchilului sau heteroarilului sunt selectați în mod independent dintre N, O, și S; și fiecare dintre R⁴ și R⁵ este H. În unele realizări, L este NR.

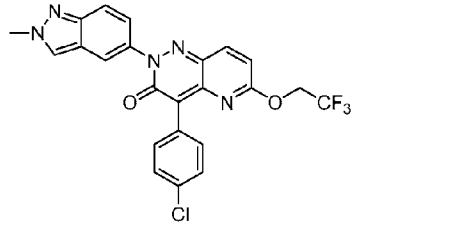
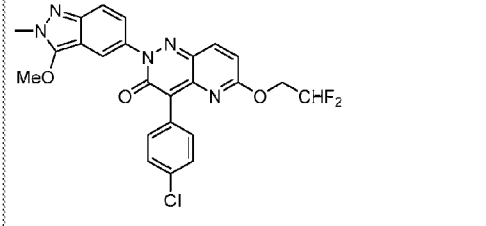
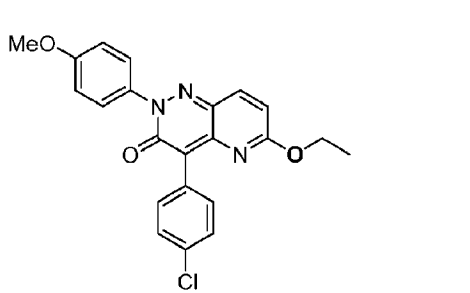
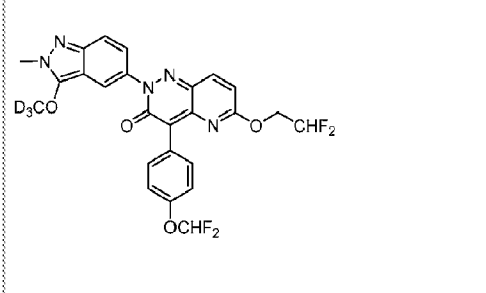
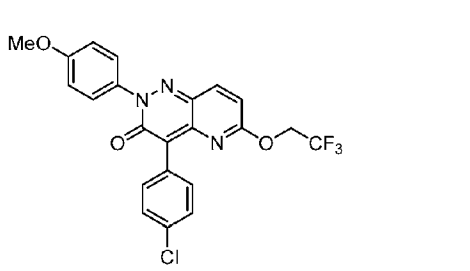
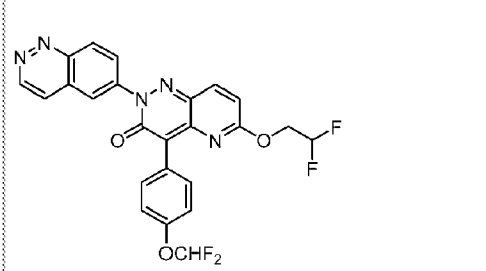
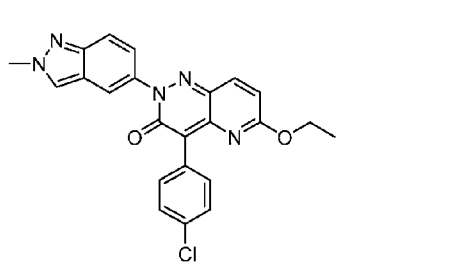
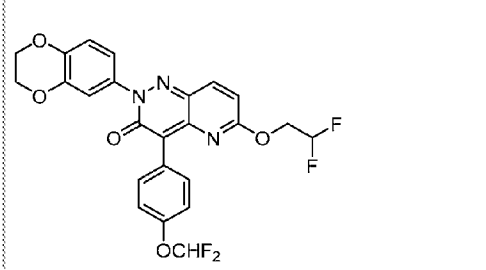
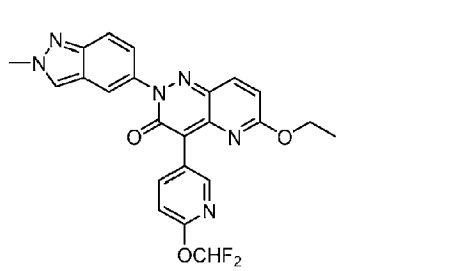
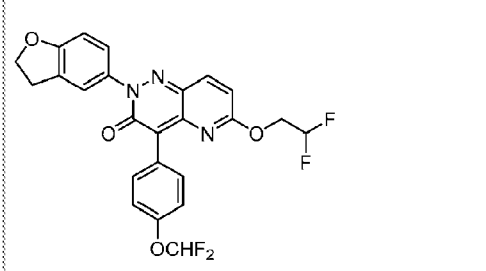
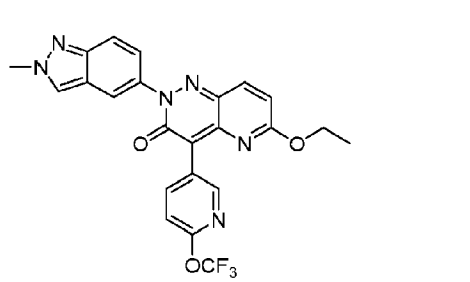
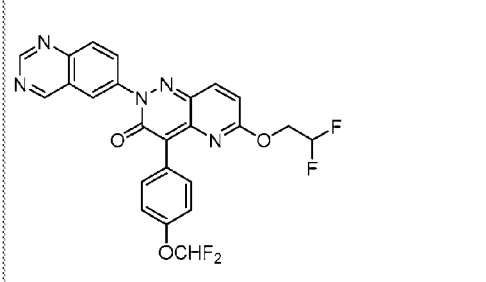
25 În diferite realizări, divulgarea furnizează exemple specifice de compuși cu Formula I, și săruri ale lor acceptabile farmaceutic, tautomeri, și/sau izotopologi cum s-a stabilit în Tabelul 1 de mai jos:

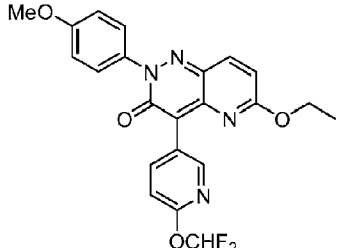
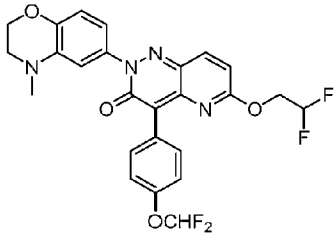
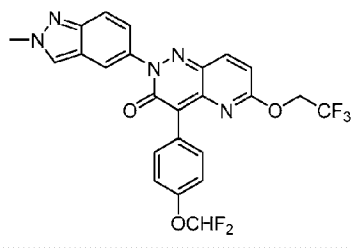
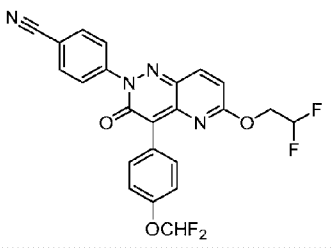
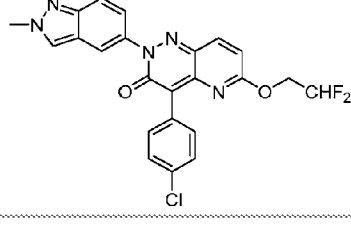
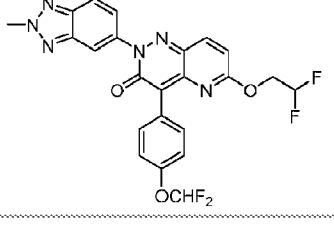
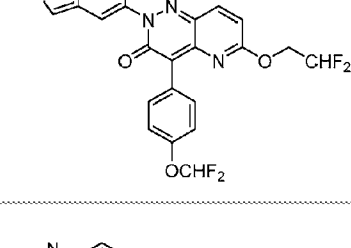
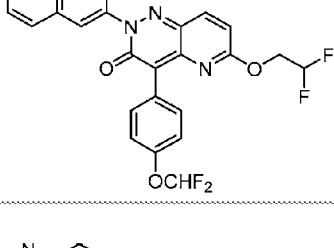
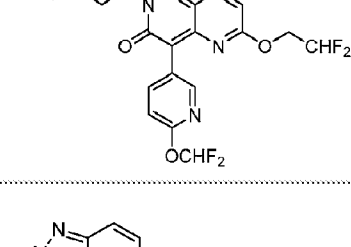
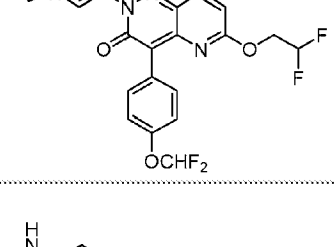
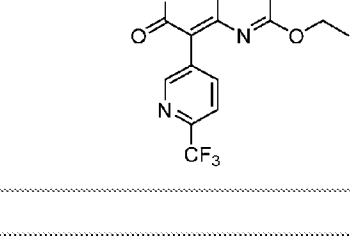
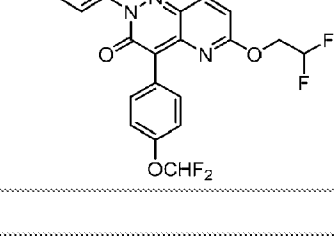
Tabelul 1

101		159	
102		160	
103		161	
104		162	

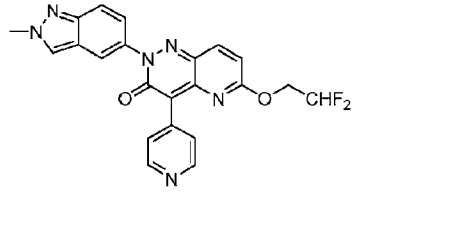
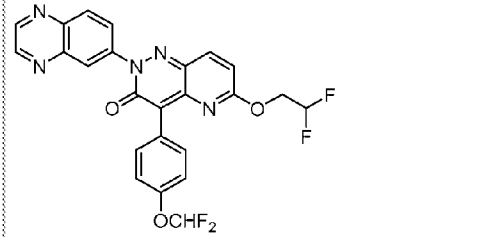
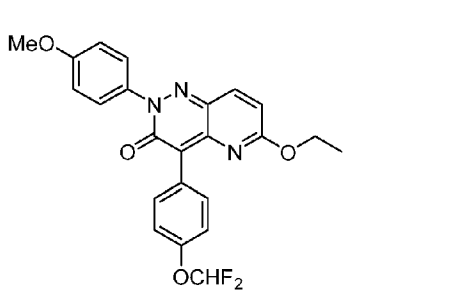
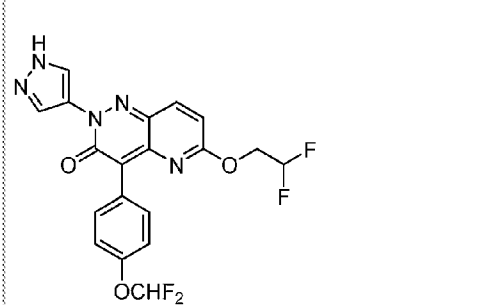
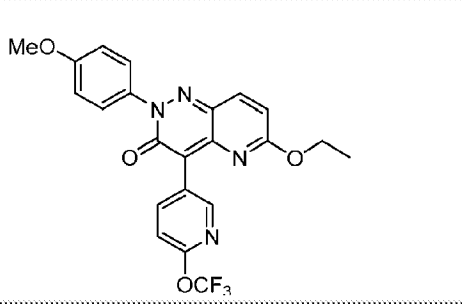
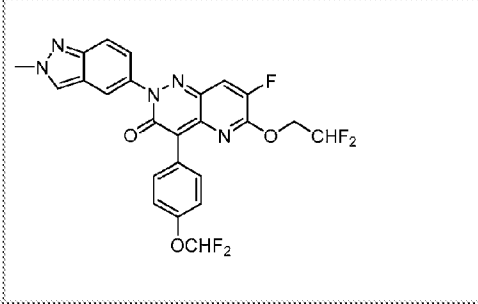
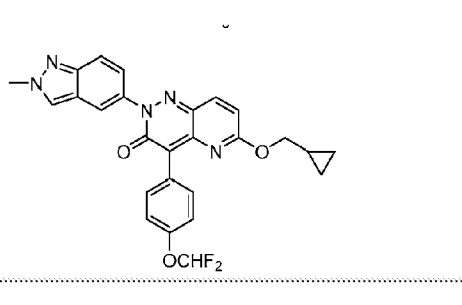
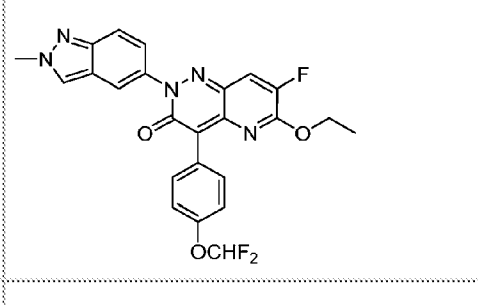
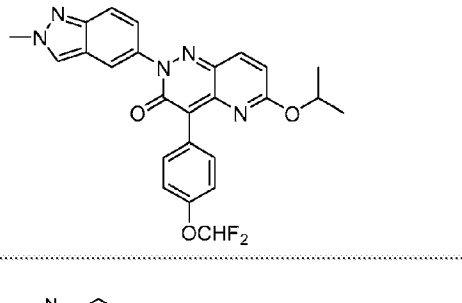
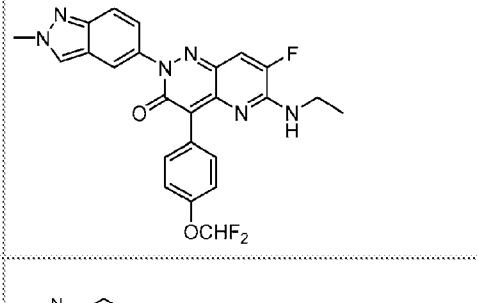
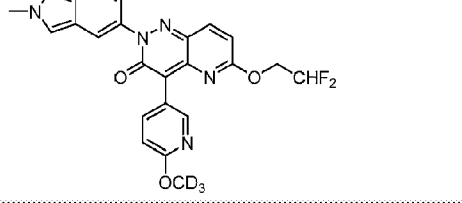
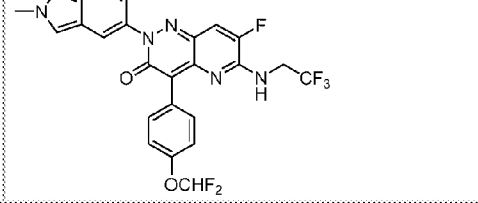
			
105		163	
106		164	
107		165	
108		166	
109		167	
110		168	

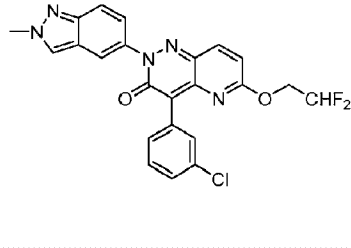
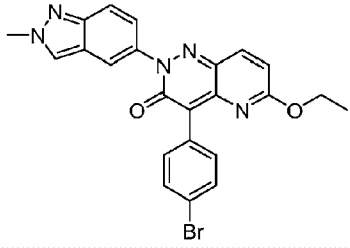
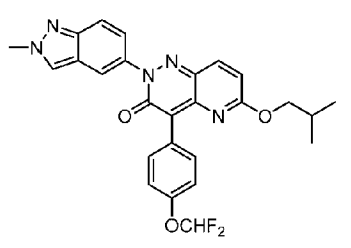
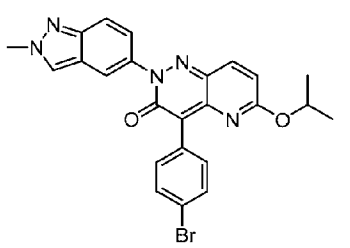
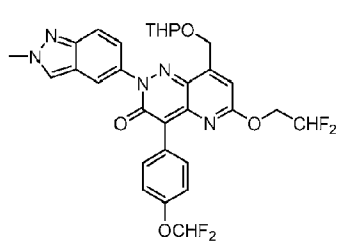
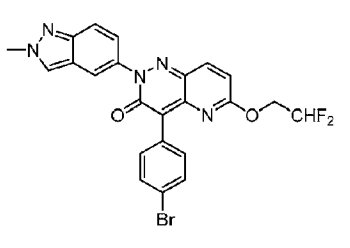
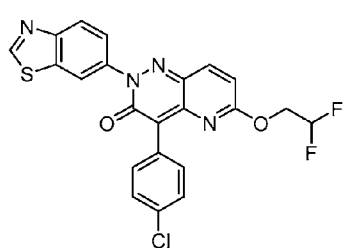
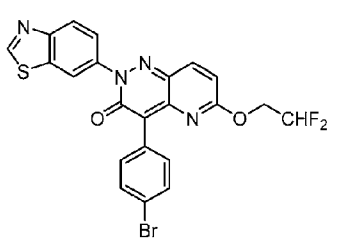
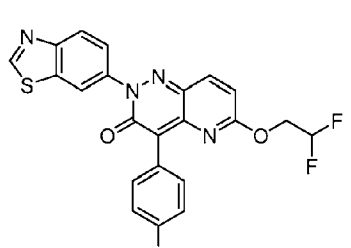
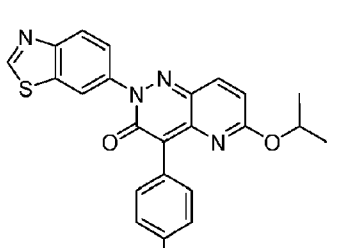
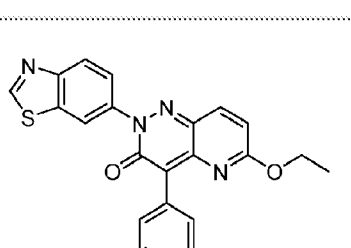
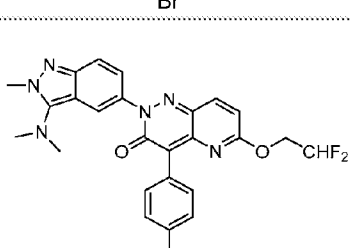
			
111		169	
112		170	
113		171	
114		172	
115		173	
116		174	

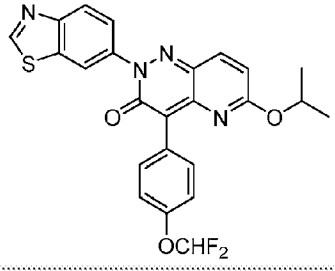
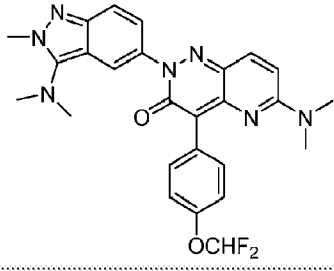
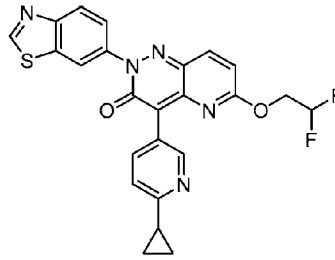
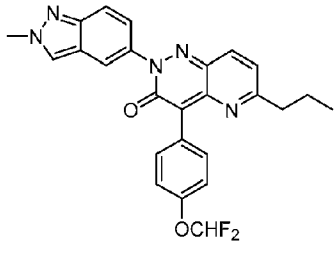
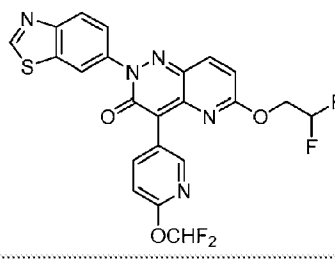
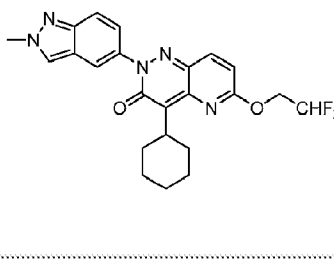
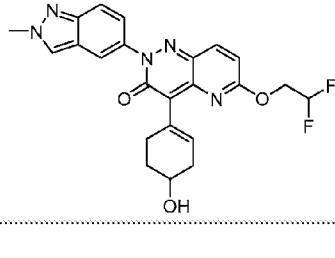
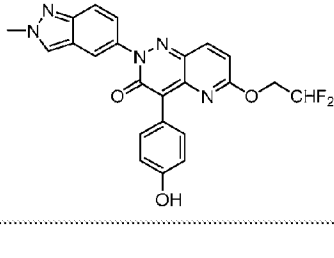
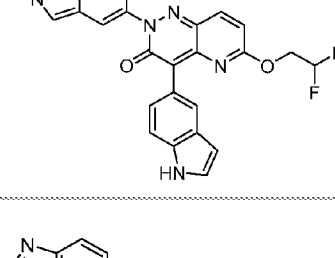
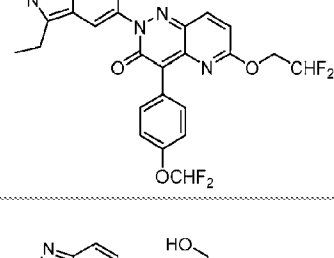
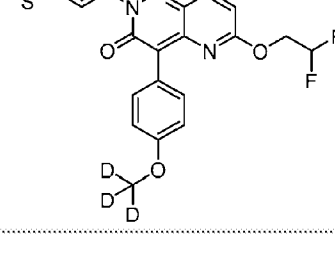
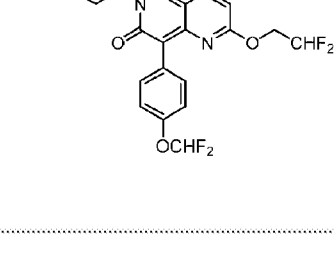
			
117		175	
118		176	
119		177	
120		178	
121		179	
122		180	

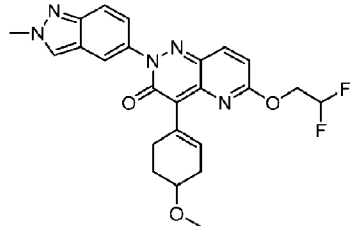
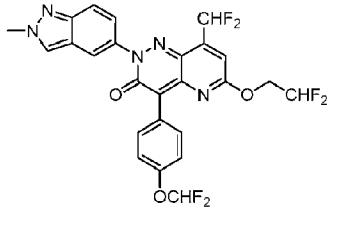
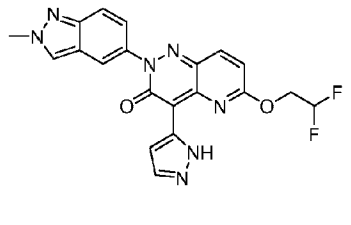
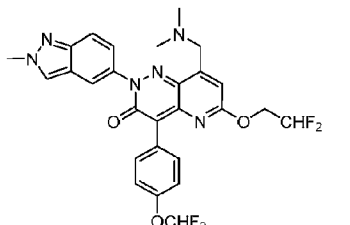
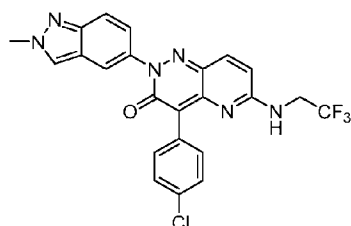
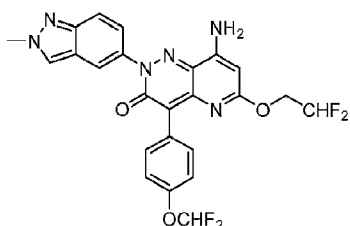
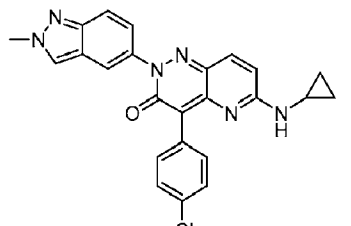
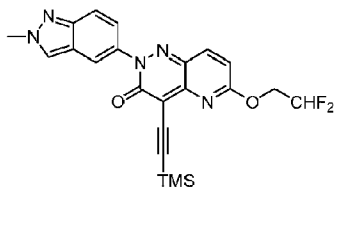
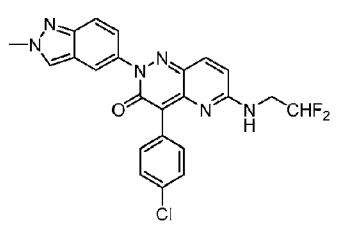
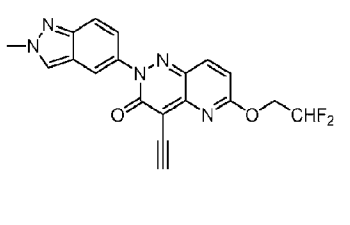
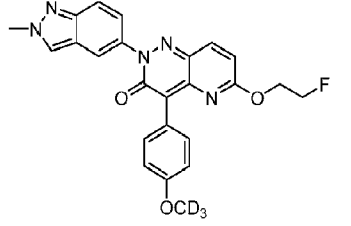
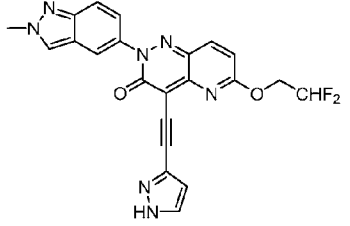
	 <chem>COc1ccc(cc1)n2nc3cc(OCC)nc3c(=O)n2c4ccc(OCHF2)cc4</chem>	 <chem>COc1ccc(cc1)c2nc3cc(OCC(F)(F)F)nc3c(=O)n2c4ccc(OCHF2)cc4</chem>	
123	 <chem>COc1ccc(cc1)c2nc3cc(OCC(F)(F)F)nc3c(=O)n2c4ccc(OCHF2)cc4</chem>	181	 <chem>COc1ccc(cc1)c2nc3cc(OCC(F)(F)F)nc3c(=O)n2c4ccc(N#N)cc4</chem>
124	 <chem>COc1ccc(cc1)c2nc3cc(OCC(F)(F)F)nc3c(=O)n2c4ccc(Cl)cc4</chem>	182	 <chem>COc1ccc(cc1)c2nc3cc(OCC(F)(F)F)nc3c(=O)n2c4ccc(OCHF2)cc4</chem>
125	 <chem>COc1ccc(cc1)c2nc3cc(OCC(F)(F)F)nc3c(=O)n2c4ccc(OCHF2)cc4</chem>	183	 <chem>COc1ccc(cc1)c2nc3cc(OCC(F)(F)F)nc3c(=O)n2c4ccc(OCHF2)cc4</chem>
126	 <chem>COc1ccc(cc1)c2nc3cc(OCC(F)(F)F)nc3c(=O)n2c4ccc(OCHF2)cc4</chem>	184	 <chem>COc1ccc(cc1)c2nc3cc(OCC(F)(F)F)nc3c(=O)n2c4ccc(OCHF2)cc4</chem>
127	 <chem>COc1ccc(cc1)c2nc3cc(OCC(F)(F)F)nc3c(=O)n2c4ccc(C(F)(F)F)cc4</chem>	185	 <chem>COc1ccc(cc1)c2nc3cc(OCC(F)(F)F)nc3c(=O)n2c4ccc(N)cc4</chem>
128		186	

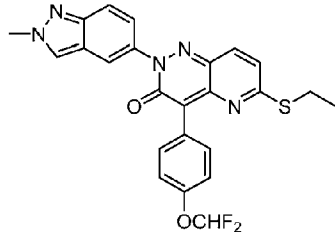
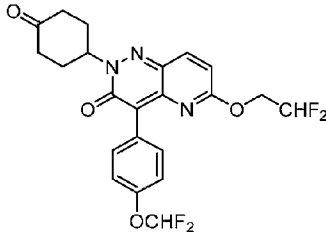
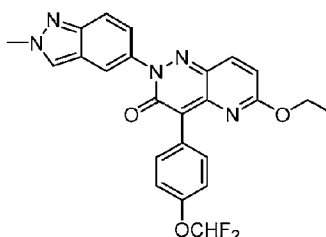
129		187	
130		188	
131		189	
132		190	
133		191	
134		192	

			
135		193	
136		194	
137		195	
138		196	
139		197	
140		198	

			
141		199	
142		200	
143		201	
144		202	
145		203	
146		204	

			
147		205	
148		206	
149		207	
150		208	
151		209	
152		210	

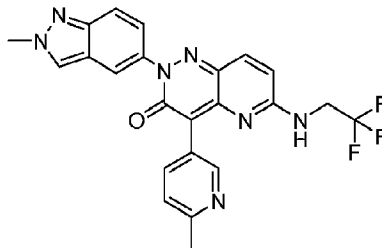
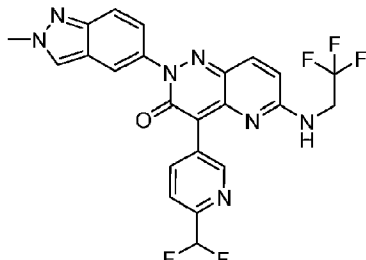
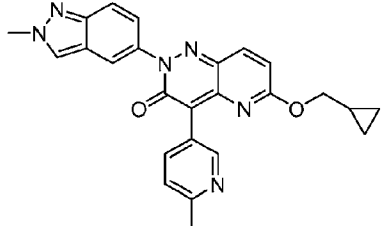
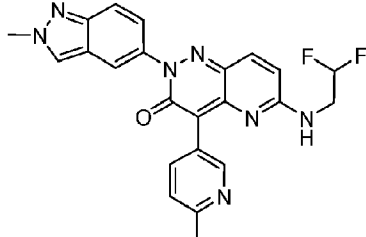
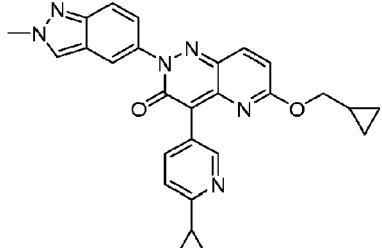
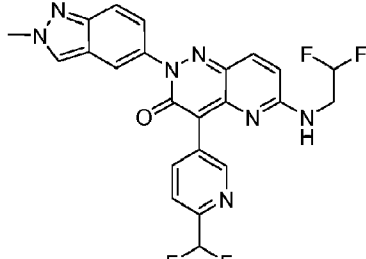
			
153		211	
154		212	
155		213	
156		214	
157		215	
158		216	

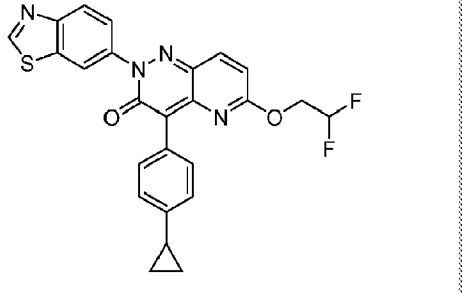
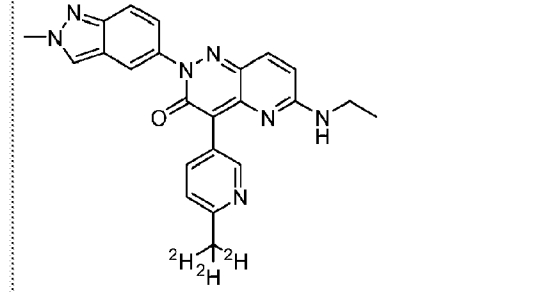
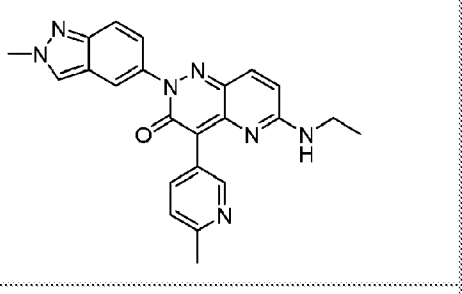
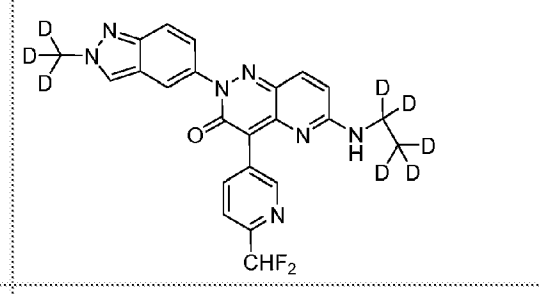
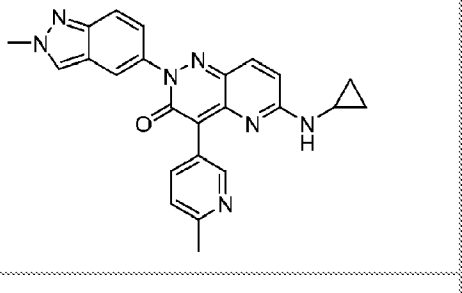
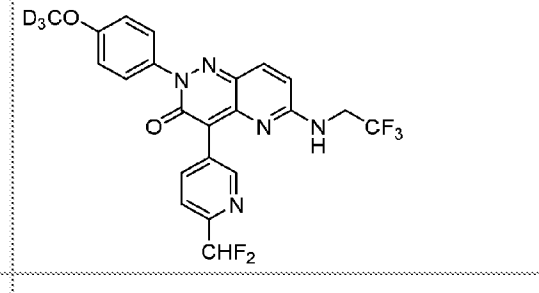
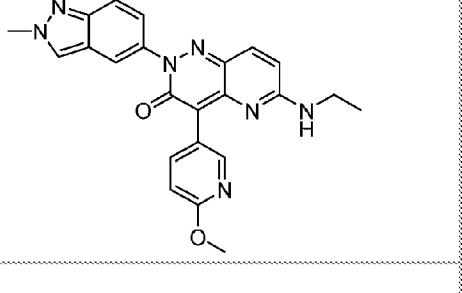
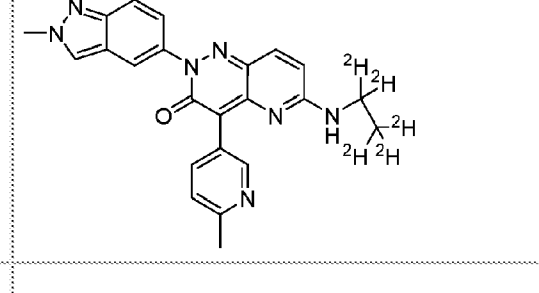
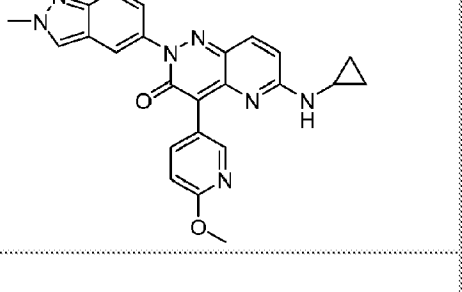
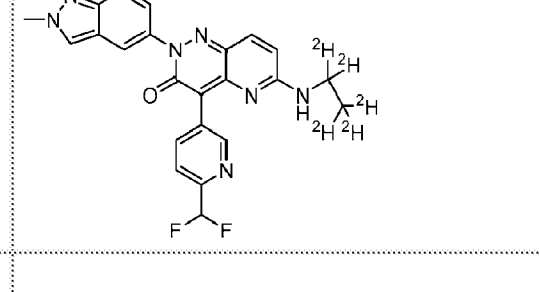
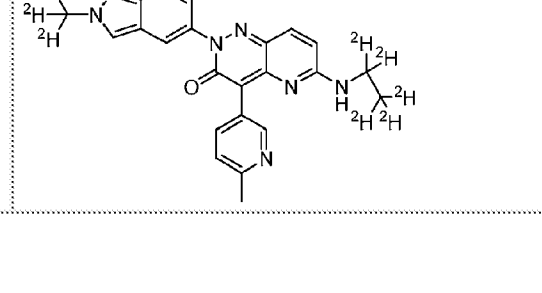
	
	<p style="text-align: center;">217</p> 

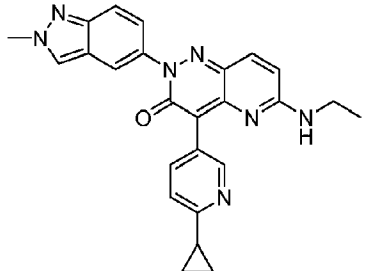
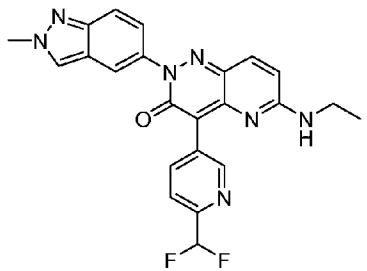
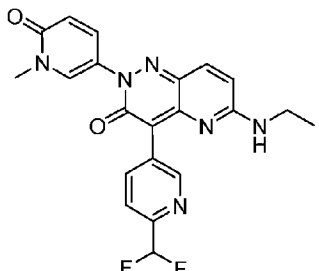
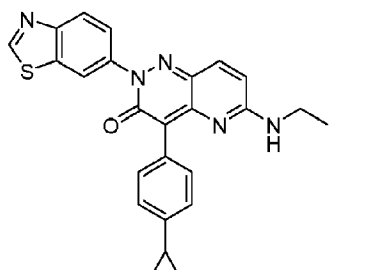
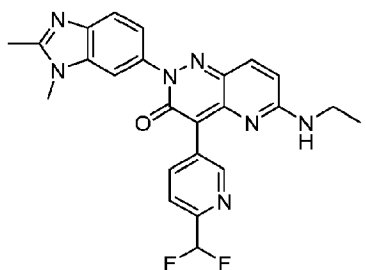
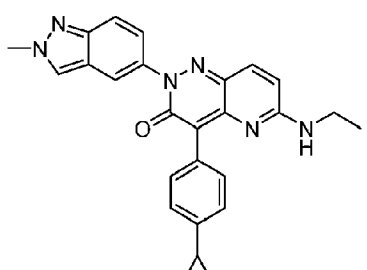
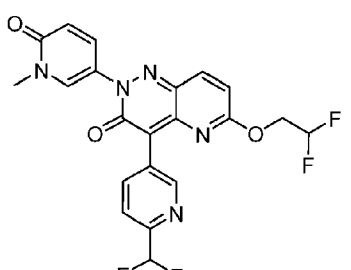
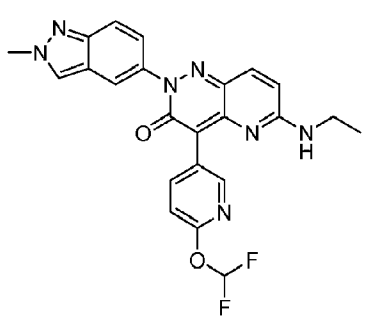
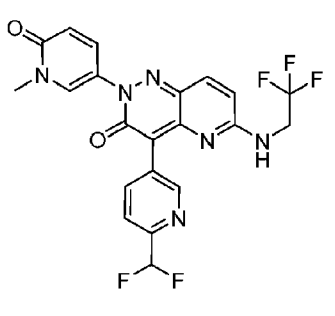
În alte diferite realizări, divulgarea furnizează exemple suplimentare specifice de compuși cu Formula I, și sărurile lor acceptabile farmaceutic, tautomeri, și/sau izotopologi cum s-a stabilit în Tabelul 2 de mai jos.

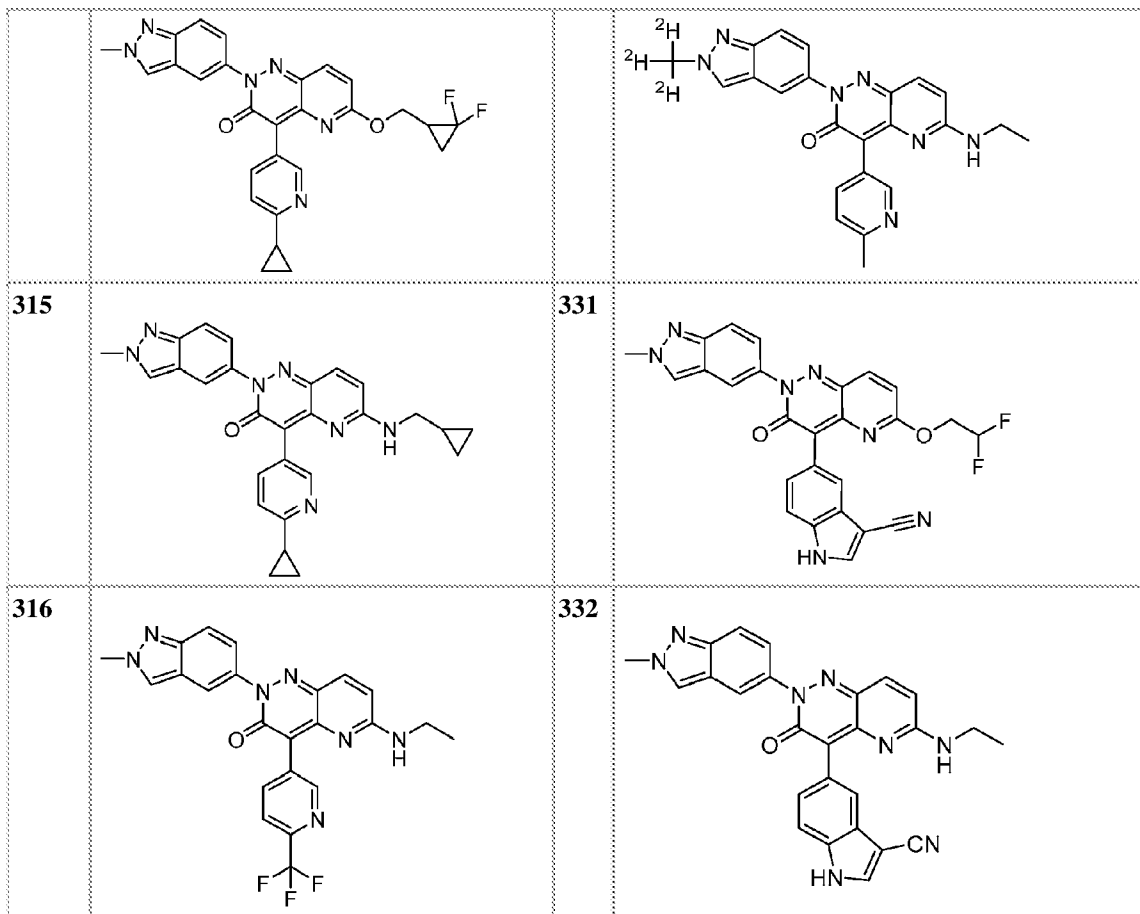
5

Tabelul 2

<p>301</p> 	<p>317</p> 
<p>302</p> 	<p>318</p> 
<p>303</p> 	<p>319</p> 
<p>304</p>	<p>320</p>

			
305		321	
306		322	
307		323	
308		324	
309		325	

			
310		326	
311		327	
312		328	
313		329	
314		330	



COMPOZIȚIE FARMACEUTICĂ

Divulgarea furnizează de asemenea o compoziție farmaceutică cuprinzând o cantitate eficientă terapeutic din unul sau mai mulți compuși conform Formulei I sau o sare acceptabilă farmaceutic, stereoisomer, tautomer, și/sau izotopolog, în amestec cu un purtător acceptabil farmaceutic. În unele realizări, compoziția conține în plus, în conformitate cu practicile acceptate de combinare farmaceutică, unul sau mai mulți agenți terapeutici suplimentari, excipienți acceptabili farmaceutic, diluanți, adjuvanți, stabilizatori, emulgatori, conservanți, coloranți, tamponi, agenți de conferirea aromelor.

Într-o realizare, compoziția farmaceutică cuprinde un compus selectat dintre celi ilustrați în Tabelul 1 sau o sare acceptabilă farmaceutic, stereoisomer, tautomer, și/sau izotopolog ai acestuia, și un purtător acceptabil farmaceutic.

Compoziția farmaceutică din prezenta divulgare este formulată, dozată, și administrată într-o manieră consistentă cu buna practică medicală. Factorii de luat în considerare în acest context includ tulburarea particulară care este tratată, subiectul particular care este tratat, afecțiunea clinică a subiectului, cauza tulburării, locul de livrare al agentului, metoda de administrare, programarea administrării, și alți factori cunoscuți practicienilor în medicină.

„Cantitatea eficientă terapeutică” dintr-un compus (sau dintr-o sare acceptabilă farmaceutic, stereoisomer, tautomer, și/sau izotopolog ai acestuia care este administrată este guvernată de astfel de considerații, și este cantitatea minimă necesară pentru a exercita un efect citotoxic asupra unui cancer, sau pentru a inhiba activitatea MAT2A, sau ambele. O astfel de cantitate poate fi sub cantitatea care este toxică pentru celulele normale, sau pentru subiect ca întreg. În general, cantitatea inițială eficientă terapeutică dintr-un compus (sau dintr-o sare acceptabilă farmaceutic, stereoisomer, sau tautomer ai acestuia) din prezenta divulgare care este administrată este în intervalul de la aproximativ 0,01 până la aproximativ 200 mg/kg sau de la aproximativ 0,1 până la aproximativ 20 mg/kg din greutatea corporală a pacientului pe zi, cu intervalul inițial tipic fiind de la aproximativ 0,3 până la aproximativ 15 mg/kg/zi. Formele de dozare orale unitare, cum ar fi tabletele și capsulele, pot conține de la aproximativ 1 mg până la aproximativ 1000 mg dintr-un compus (sau dintr-o sare acceptabilă farmaceutic, stereoisomer, sau tautomer ai acestuia) din prezenta divulgare. Într-o altă realizare, astfel de forme de dozare conțin de la aproximativ 50 mg până la aproximativ 500 mg dintr-un compus (sau dintr-o sare acceptabilă

farmaceutic, stereoisomer, sau tautomer ai acestuia) din prezenta divulgare. În încă o altă realizare, astfel de forme de dozare conțin de la aproximativ 25 mg până la aproximativ 200 mg dintr-un compus (sau dintr-o sare acceptabilă farmaceutic, stereoisomer, sau tautomer ai acestuia) din prezenta divulgare. În încă o altă realizare, astfel de forme de dozare conțin de la aproximativ 10 mg până la aproximativ 100 mg dintr-un compus (sau dintr-o sare acceptabilă farmaceutic, stereoisomer, sau tautomer ai acestuia) din prezenta divulgare. Într-o realizare suplimentară astfel de forme de dozare conțin de la aproximativ 5 mg până la aproximativ 50 mg dintr-un compus (sau dintr-o sare acceptabilă farmaceutic, stereoisomer, sau tautomer ai acestuia) din prezenta divulgare.

Compozițiile pot fi administrate oral, topic, parenteral, prin inhalare sau pulverizare sau rectal în formulări unitare de dozare. Termenul parenteral așa cum s-a utilizat în acest document include injecții subcutanate, intravenoase, intramusculare, intrasternale sau tehnici de perfuzie.

Compozițiile orale adecvate în conformitate cu divulgarea includ fără limitare tablete, mici pastile solubile, pastile, suspensii apoase sau uleioase, pulberi dispersabile sau granule, emulsii, capsule tari sau moi, siropuri sau elixire.

Cuprinse în domeniul divulgării sunt compozițiile farmaceutice adecvate pentru doze unitare unice care cuprind un compus din divulgare sau stereoisomerul său acceptabil farmaceutic, sarea, sau tautomerul și un purtător acceptabil farmaceutic.

Compozițiile adecvate pentru utilizare orală pot fi preparate în conformitate cu orice metodă cunoscută în domeniu pentru fabricarea compozițiilor farmaceutice. De exemplu, formulările lichide ale compușilor conțin unul sau mai mulți agenți selectați din grupul constând din agenți de îndulcire, agenți de aromatizare, agenți de colorare și agenți de conservare pentru a furniza preparări farmaceutice gustoase ale inhibitorului MAT2A.

Pentru compozițiile tabletelor, este utilizat un compus din prezenta divulgare în amestec cu excipienți netoxici acceptabili farmaceutic pentru fabricarea tabletelor. Exemple de astfel de excipienți includ fără limitare diluanți inerti, cum ar fi carbonatul de calciu, carbonatul de sodiu, lactoza, fosfatul de calciu sau fosfatul de sodiu; agenți de granulare și de dezintegrare, de exemplu, amidonul din porumb, sau acidul alginic; agenți de legare, de exemplu amidonul, gelatina sau acacia, și agenți de lubrifiere, de exemplu stearatul de magneziu, acidul stearic sau talcul. Tabletele pot fi neacoperite sau ele pot fi acoperite prin tehnici cunoscute de acoperire pentru a întârzia dezintegrarea și absorbția în tractul gastrointestinal și prin urmare pentru a furniza o acțiune terapeutică susținută pe o perioadă dorită de timp. De exemplu, poate fi utilizat un material de întârziere în timp, cum ar fi monostearatul de gliceril sau distearatul de gliceril.

Formulările pentru utilizare orală pot fi de asemenea prezentate ca capsule de gelatină tari în care ingredientul activ este amestecat cu un diluant solid inert, de exemplu, carbonat de calciu, fosfat de calciu sau caolin, sau ca capsule de gelatină moi în care ingredientul activ este amestecat cu apă sau cu un mediu uleios, de exemplu ulei de arahide, parafină lichidă sau ulei de măsline.

Pentru suspensiile apoase, un compus din prezenta divulgare este amestecat cu excipienți adecvați pentru a menține o suspensie stabilă. Exemple de astfel de excipienți includ fără limitare, carboximetilceluloză de sodiu, metilceluloză, hidropropilmetilceluloză, alginat de sodiu, polivinilpirolidonă, gumă de tragacant și gumă de salcâm.

Suspensiile orale pot conține de asemenea agenți de dispersare sau de umectare, cum ar fi fosfatidele care apar natural, de exemplu, lecitina, sau produsele de condensare ale unui oxid de alchilenă cu acizi grași, de exemplu stearat de polioxietilen, sau produse de condensare ale oxidului de etilen cu alcoolii alifatici cu catenă lungă, de exemplu, heptadecaetilenoxietanol, sau produse de condensare ale oxidului de etilen cu esteri parțial derivați din acizi grași și un hexitol cum ar fi monooleatul de polioxietilen sorbitol, sau produse de condensare ale oxidului de etilen cu esteri parțial derivați din acizi grași și anhidridă de hexitol, de exemplu monooleat de polietilenă sorbitan. Suspensiile apoase pot conține de asemenea unul sau mai mulți conservanți, de exemplu etil, sau p-hidroxibenzoat de n-propil, unul sau mai mulți agenți de colorare, unul sau mai mulți agenți de aromatizare, și unul sau mai mulți agenți de îndulcire, cum ar fi zaharoza sau zaharina.

Suspensiile uleioase pot fi formulate prin suspendarea un compus din prezenta divulgare într-un ulei vegetal, de exemplu ulei de arahide, ulei de măsline, ulei de susan sau ulei de nucă de cocos, sau într-un ulei mineral cum ar fi parafina lichidă. Suspensiile uleioase pot conține un agent de îngroșare, de exemplu ceară de albine, parafină tare sau alcool cetilic.

Agenții de îndulcire cum ar fi cei stabiliți mai sus, și agenții de aromatizare pot fi adăugați pentru a furniza preparări orale gustoase. Aceste compoziții pot fi conservate prin adăugarea unui antioxidant cum ar fi acidul ascorbic.

Pulberile dispersabile și granulele adecvate pentru prepararea unei suspensii apoase prin adăugarea de apă furnizează un compus din prezenta divulgare în amestec cu un agent de dispersare sau

de umezire, cu un agent de punere în suspensie și unul sau mai mulți conservanți. Agenții adecvați de dispersare sau de umezire și agenții de punere în suspensie sunt exemplificați prin cei deja menționați mai sus. Excipienții suplimentari, de exemplu de îndulcire, de aromatizare și agenții de colorare, pot fi de asemenea prezenți.

5 Compozițiile farmaceutice din prezenta divulgare pot fi de asemenea sub formă de emulsii de ulei în apă. Faza uleioasă poate fi un ulei vegetal, de exemplu ulei de măsline sau ulei de arahide, sau un ulei mineral, de exemplu parafină lichidă sau amestecuri ale acestora. Agenții adecvați de emulsionare pot fi gumele care apar natural, de exemplu gumă de salcâm sau gumă tragacant, fosfatidele care apar natural, de exemplu fasole de soia, lecitină, și esteri sau esteri parțial derivați din acizi grași și hexitol, anhidride, 10 de exemplu monooleat de sorbitan, și produse de condensare ale respectivilor esteri parțiali cu oxid de etilen, de exemplu monooleat de polioxietilen sorbitan. Emulsiile pot conține de asemenea agenți de îndulcire și de aromatizare.

Siropurile și elixirele pot fi formulate cu agenți de îndulcire, de exemplu glicerol, propilen glicol, sorbitol sau zaharoză. Astfel de formulări pot conține de asemenea un demulcent, un conservant, și agenți de aromatizare și de colorare. Compozițiile farmaceutice pot fi sub forma unui injectabil steril, a unei suspensii apoase sau a unei suspensii oleaginoase. Această suspensie poate fi formulată în conformitate cu domeniul cunoscut utilizând acei agenți adecvați de dispersare sau de umectare și agenți de punere în suspensie care au fost menționați mai sus. Prepararea injectabilă sterilă poate fi de asemenea o soluție sau suspensie injectabilă sterilă într-un diluant sau solvent netoxic, acceptabil parental, de exemplu ca soluție 20 în 1,3-butandiol. Printre vehiculele și solvenții acceptabili care pot fi utilizate sunt apa, soluția Ringer și soluția de clorură de sodiu izotonică. În plus, uleiurile sterile, nevolatile sunt utilizate în mod convențional ca solvent sau mediu de suspensie. În acest scop, poate fi utilizat orice ulei insipid nevolatil, incluzând mono sau digliceride sintetice. În plus, acizii grași cum ar fi acidul oleic își găsesc utilitatea în prepararea de injectabile.

25 Compușii cu Formula I generală pot fi de asemenea administrați sub formă de supozitoare pentru administrarea rectală a medicamentului. Aceste compoziții pot fi preparate prin amestecarea medicamentului cu un excipient neiritant adecvat care este solid la temperaturi obișnuite dar lichid la temperatura rectală și prin urmare se va topi în rect pentru a elibera medicamentul. Astfel de materiale sunt untul de cacao și polietilen glicolii.

30 Compozițiile pentru administrare parenterală sunt administrate într-un mediu steril. Depinzând de vehiculul utilizat și concentrația de medicament din formulare, formularea parenterală poate fi fie o suspensie sau fie o soluție care conține medicamentul dizolvat. Adjuvanții cum ar fi aneștizele locale, conservanții și agenții de tamponare pot fi de asemenea adăugați la compozițiile parenterale.

METODE DE UTILIZARE

35 Enzima MAT2A catalizează sinteza de S-adenozil metionină (SAM) din metionină și ATP în celule. Corespunzător, într-o altă realizare din prezenta divulgare este prevăzută o metodă de inhibare într-o celulă a sintezei SAM cuprinzând introducerea în celulă a unei cantități eficiente dintr-un compus cu Formula I sau dintr-o sare acceptabilă farmaceutic, stereoizomer, tautomer, și/sau izotopolog ai acestuia. Într-o realizare, celula este la un subiect. În unele realizări, un compus cu Formula I este utilizat 40 pentru a identifica alți compuși care sunt inhibitori ai MAT2A, de exemplu, într-un test competițional pentru legare la MAT2A sau pentru inhibarea producției de SAM. Legarea la MAT2A sau inhibarea producției de SAM de către un compus de testat având o etichetă detectabilă pot fi măsurate cu și fără prezența unui compus nemarcat al prezentei divulgări.

45 Prezenta divulgare furnizează de asemenea o metodă pentru tratarea unui cancer la un subiect care suferă de acesta, cuprinzând administrarea către subiect a unei cantități eficiente dintr-un compus inhibitor al MAT2A cum s-a descris aici. În unele realizări, inhibitorul MAT2A este un compus cu Formula I sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia. Într-o realizare, opțional în combinație cu orice altă realizare, subiectul este un mamifer, cum ar fi un om.

50 Într-o realizare, cancerul este un cancer cu deleție de MTAP. În unele realizări, cancerul este unul selectat din grupul constând din mezoteliom, neuroblastom, carcinom intestinal cum ar fi carcinom la rect, carcinom de colon, carcinom familial polipozal adenomatos și cancer colorectal ereditar nonpolipozal, carcinom la esofag, carcinom labial, carcinom de laringe, carcinom hipofaringian, carcinom la limbă, carcinom al glandei salivare, carcinom gastric, adenocarcinom, carcinom al tiroidei medulare, carcinom al tiroidei papilare, carcinom renal, carcinom parenchimal renal, carcinom ovarian, carcinom de 55 col uterin, carcinom de corp uterin, carcinom endometrial, carcinom corionic, carcinom pancreatic, carcinom la prostată, carcinom la vezică, carcinom la testicul, carcinom mamar, carcinom urinar, melanom, tumori la creier, cancer la cap și gât, limfom, leucemie limfatică acută (ALL), leucemie limfatică cronică (CLL), leucemie mieloidă acută (AML), leucemie mieloidă cronică (CML), carcinom hepatocelular, carcinom al vezicii biliare, carcinom bronhial, carcinom pulmonar microcelular (SCLC),

carcinom pulmonar nonmicrocelular (NSCLC), mielom multiplu (MM), basaliom, teratom, retinoblastom, melanom coroidian, seminom, rabdomio sarcom, osteosarcom, condrosarcom, miosarcom, liposarcom, fibrosarcom, sarcom Ewing, și plasmocitom.

5 În alte realizări, cancerul este selectat dintre cancer pulmonar, cancer pulmonar nonmicrocelular, cancer pulmonar cu celule bronhioloalviolare, cancer osos, cancer pancreatic, cancer la piele, cancer la cap și gât, melanom cutanat sau intraocular, cancer uterin, cancer ovarian, cancer rectal, cancer al regiunii anale, cancer la stomac, cancer gastric, cancer la colon, cancer la sân, cancer uterin, carcinom al trompelor uterine, carcinom de endometriu, carcinom de col uterin, carcinom de vagin, carcinom de vulvă, boală Hodgkin, cancer de esofag, cancer de intestin subțire, cancer al sistemului endocrin, cancer al glandei tiroide, cancer al glandei paratiroide, cancer al glandei suprarenale, sarcom de țesut moale, cancer de uretră, cancer de penis, cancer la prostată, cancer de vezică, cancer al rinichiului sau ureterei, carcinom cu celule renale, carcinom al pelvisului renal, mezoteliom, cancer hepatocelular, cancer biliar, leucemie cronică sau acută, limfom limfocitar, neoplasme ale sistemului nervos central (CNS), tumori ale șirei spinării, gliom al trunchiului cerebral, glioblastom multiform, astrocitoame, schwanoame, ependimoame, meduloblastoame, meningioame, carcinom cu celule scuamoase, adenoame pituitare, incluzând versiunile rezistente și/sau refractare ale oricăroră din cancerele de mai sus, și o combinație dintre unul sau mai multe din cancerele de mai sus.

10 În unele realizări, cancerul este selectat din grupul constând din leucemie limfocitară acută cu celule B (B-ALL), mezoteliom, limfom, carcinom pancreatic, cancer pulmonar, cancer gastric, cancer la esofag, cancer la vezică, cancer la creier, cancer la cap și gât, melanom și cancer la sân.

15 În alte realizări cancerul pulmonar este cancer pulmonar nonmicrocelular, cancer pulmonar microcelular, adenocarcinom la plămân, și carcinom la plămân cu celule scuamoase.

20 În alte realizări cancerul la sân este cancer la sân triplu negativ (TNBC).

25 În alte realizări, cancerul la creier este o tumoare la creier selectată din grupul constând din gliom, glioblastom, astrocitom, meningiom, meduloblastom, tumori neuroectodermale periferice, și craniofaringiom.

30 În încă alte realizări, cancerul este un limfom selectat din grupul constând din limfom cu celule de manta, limfom Hodgkin, limfom non-Hodgkin, limfom Burkitt, limfom difuz cu celule B mari (DLBCL), și leucemilimfom la adulți cu celule T (ATLL). Așa cum s-a utilizat în acest document, expresia leucemie/limfom cu celule T la adulți se referă la un limfom cu celule T rar și adesea agresiv care poate fi găsit în sânge (leucemie), noduli limfatici (limfom), piele, sau multiple zone ale corpului.

35 Cum s-a descris în general mai sus, fosforilaza metiltioadenozinei (MTAP) este o enzimă găsită în toate țesuturile normale care catalizează conversia metiltioadenozinei (MTA) în adenină și 5-metiltioriboză-1-fosfat. Adenina este recuperată pentru a genera monofosfat de adenozină, și 5-metiltioriboză-1-fosfatul este convertit la metionină și format. Din cauza acestei căi de recuperare, MTA poate servi ca o sursă purină alternativă când sinteza *de novo* a purinei este blocată, de exemplu, cu antimetaboliți, cum ar fi L-alanozina. Multor celule maligne umane și murine le lipsește activitatea MTAP. Deficiența MTAP nu este găsită numai în celulele de cultură de țesut ci, deficiența este de asemenea prezentă în leucemiile primare, gliome, melanoame, cancere pancreatice, cancere pulmonare nonmicrocelulare (NSCLC), cancere la vezică, astrocitoame, osteosarcoame, cancere la cap și gât, condrosarcoame mixoide, cancere ovariene, cancere endometriale, cancere la sân, sarcoame ale țesutului moale, limfoame non-Hodgkin, și mezotelioame. De exemplu, proliferarea celulelor canceroase care sunt nule MTAP, adică, cu deleție de MTAP, este inhibată prin distrugerea expresiei MAT2A cu shARN care a fost confirmată utilizând inhibitori micromoleculari ai MAT2A. K. Marjon și colab., Cell Reports 15 (2016) 574-587, încorporată aici prin referință. Un cancer cu MTAP nul sau cu deleție de MTAP este un cancer în care gena MTAP a fost ștearsă sau pierdută sau altfel deactivată sau un cancer în care proteina MTAP are o funcționare redusă sau alterată, sau o prezență redusă.

40 Corespunzător, într-o realizare din prezenta divulgare este prevăzută o metodă pentru tratarea unui cancer la un subiect în care cancerul este caracterizat prin reducerea sau absența expresiei MTAP sau absența genei MTAP sau funcționarea redusă a proteinei MTAP în comparație cu cancerule unde gena și/sau proteina MTAP este prezentă și funcționează complet, sau în comparație cu cancerule cu gena MTAP de tip sălbatic. Metoda cuprinde administrarea către subiect a unei cantități eficiente terapeutic dintr-un compus cu Formula I sau dintr-o sare acceptabilă farmaceutic, tautomer, și/sau izotopolog ai acestuia.

55 Într-o altă realizare, este prevăzută o metodă de tratare a unui cancer cu deleție de MTAP la un subiect, cuprinzând administrarea către subiect a unei cantități eficiente dintr-un compus cu Formula I sau dintr-o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia. Într-o realizare, cancerul cu deleție de MTAP este selectat dintre leucemie, gliom, melanom, cancer pancreatic, cancer pulmonar nonmicrocelular (NSCLC), cancer

la vezică, astrocitom, osteosarcom, cancer la cap și gât, condrosarcom mixoid, cancer ovarian, cancer endometrial, cancer la sân, sarcom al țesutului moale, limfom, și mezoteliom.

Într-o realizare, cancerul cu deleție de MTAP este cancer pancreatic. Într-o altă realizare, cancerul cu deleție de MTAP este selectat dintre cancer la vezică, melanom, cancer la creier, cancer pulmonar, cancer pancreatic, cancer la sân, cancer hepatic, cancer la esofag, cancer gastric, cancer la colon, cancer la cap și gât, cancer la rinichi, cancer la colon, limfom difuz cu celule B mari (DLBCL), leucemie limfoblastică acută (ALL), limfom cu celule de manta (MCL), glioblastom multiform (GBM), și cancer pulmonar nonmicrocelular (NSCLC).

Analiza genomică a liniilor celulare nule MTAP a dezvăluit că liniile celulare care încorporează o mutație KRAS sau o mutație p53 au fost sensibile la inhibarea MAT2A. Corespunzător, o realizare din prezenta divulgare furnizează o metodă pentru tratarea unui cancer la un subiect în care cancerul este caracterizat prin reducerea sau absența expresiei MTAP sau absența genei MTAP sau funcționarea redusă a proteinei MTAP, metoda cuprinzând administrarea către subiect a unei cantități eficiente terapeutic dintr-un compus cu Formula I, în care respectivul cancer este caracterizat în plus prin prezența unui KRAS mutant sau a unui p53 mutant. Într-o realizare, este prevăzută o metodă de tratare a unui cancer nul MTAP având un KRAS mutant sau un p53 mutant la un subiect, cuprinzând administrarea către subiect a unei cantități eficiente dintr-un compus cu Formula I sau dintr-o sare acceptabilă farmaceutic, tautomer, și/sau izotopolog ai acestuia. De exemplu, cancerul este nul MTAP și mutant KRAS, nul MTAP și mutant p53, sau fiecare dintre nul MTAP, mutant KRAS și mutant p53.

Termenul „KRAS mutant” sau „mutație KRAS” se referă la o proteină KRAS care încorporează o mutație activatoare care alterează funcționarea sa normală și gena care codifică o astfel de proteină. De exemplu, o proteină KRAS mutantă poate încorpora o singură substituție de aminoacizi la poziția 12 sau 13. Într-o realizare particulară, mutantul KRAS încorporează o substituție G12X sau G13X, în care X reprezintă orice modificare de aminoacid la poziția indicată. Într-o realizare particulară, substituția este G12V, G12R, G12C sau G13D. Într-o altă realizare, substituția este G13D. Prin „p53 mutant” sau „mutație p53” se înțelege proteina p53 (sau gena care codifică respectiva proteină) care încorporează o mutație care inhibă sau elimină funcția sa supresoare tumorală. Într-o realizare, respectiva mutație p53 este, Y126_de îmbinare, K132Q, M133K, R174fs, R175H, R196*, C238S, C242Y, G245S, R248W, R248Q, I255T, D259V, S261_de îmbinare, R267P, R273C, R282W, A159V sau R280K. Într-o realizare, cancerul anterior este cancer pulmonar nonmicrocelular (NSCLC), cancer pancreatic, cancer la cap și gât, cancer gastric, cancer la sân, cancer la colon sau cancer ovarian.

Într-o altă realizare, compușii divulgați în acest document sunt utili ca liganzi pentru degradarea proteinelor asociate cu boala. Un exemplu al acestei abordări este PROTACs (PROteolysis TArgeting Chimeras). PROTACs sunt molecule bifuncționale care cuprind atât un radical ligand selectat dintr-unul din compușii divulgați aici, care este capabil de a lega proteina țintă, cât și un radical de țintirea ligazei, cum ar fi o porțiune peptidică (la care se face referire ca degron) care este recunoscută și poliubichitinată prin ligaza E3. Astfel, PROTACs non-covalente se leagă la o proteină țintă, și recrutează ligaza E3 prin degron, care conduce la poliubichinarea și degradarea țintei legate. Un număr de publicații descriu utilizarea preclinică a PROTACs într-o varietate de arii terapeutice incluzând oncologia. *Vezi, de exemplu*, Lu și colab. Chemistry & Biology 22 (2015) 755-763.

EXEMPLE

Prezenta divulgare va fi mai complet înțeleasă prin referință la următoarele exemple. Exemplele nu ar trebui totuși să fie interpretate ca limitative ale domeniului prezentei divulgări.

Listă de unități și termeni:

anhy.
anhidru
aq.
apoasă
min
minut(minute)
mL
mililitru
mmol
milimol(milimoli)
mol
mol(moli)
MS
spectrometrie de masă

	RMN
	rezonanță magnetică nucleară
	TLC
	cromatografie în strat subțire
5	HPLC
	cromatografie de lichide de înaltă performanță
	RT(r.t.)
	temperatura camerei
	Spectru RMN
10	Hz
	hertz
	δ
	deplasare chimică
	J
15	constantă de cuplare
	s
	singlet
	d
	dublet
20	t
	triplet
	q
	cvartet
	m
25	multiplet
	br
	larg
	qd
	cvartet de <i>dublete</i>
30	dquin
	dublet de cvintete
	dd
	dublet de dublete
	dt
35	dublet de tripleți
	Solvenți și reactivi:
	CHCl ₃
	cloroform
	DCM
40	diclorometan
	DMF
	dimetilformamidă
	Et ₂ O
	dietil eter
45	EtOH
	alcool etilic
	EtOAc
	acetat de etil
	EA
50	acetat de etil
	MeOH
	alcool metilic
	MeCN
	acetonitril
55	PE
	eter de petrol
	THF
	tetrahidrofuran
	AcOH

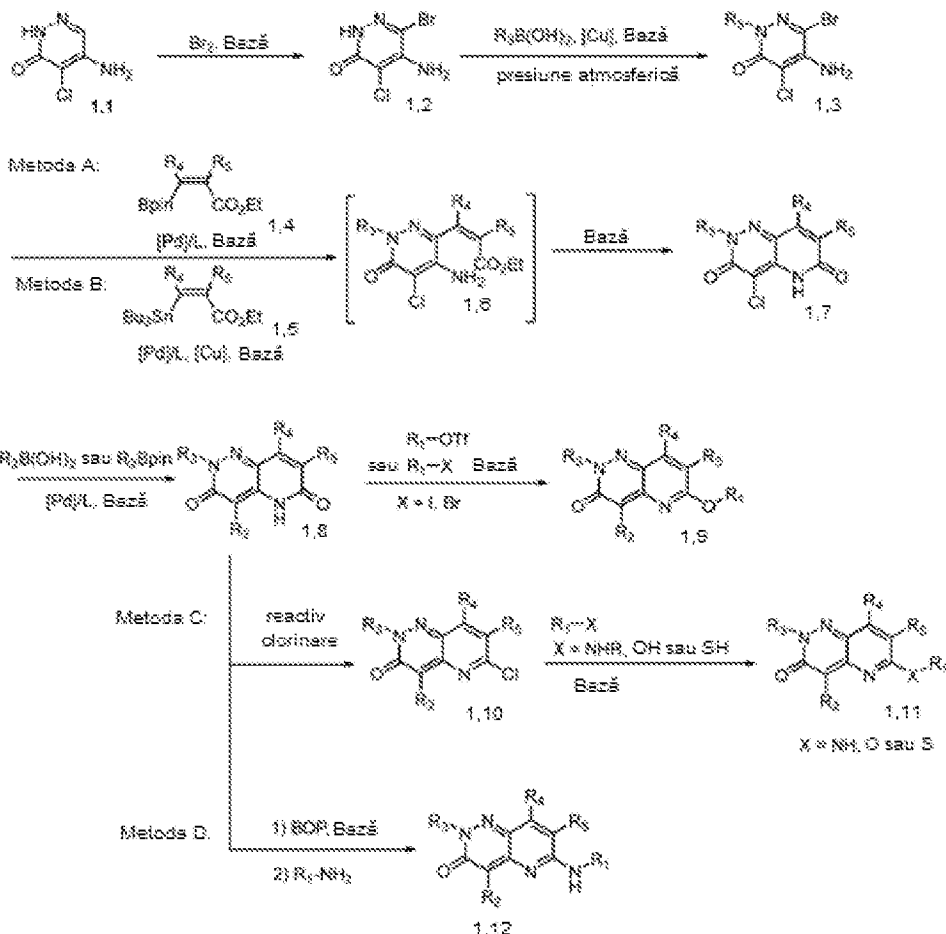
	acid acetic
	HCl
	acid clorhidric
	H ₂ SO ₄
5	acid sulfuric
	NH ₄ Cl
	clorură de amoniu
	KOH
	hidroxid de potasiu
10	NaOH
	hidroxid de sodiu
	K ₂ CO ₃
	carbonat de potasiu
	Na ₂ CO ₃
15	carbonat de sodiu
	TFA
	acid trifluoroacetic
	Na ₂ SO ₄
	sulfat de sodiu
20	NaBH ₄
	borohidru \bar{a} de sodiu
	NaHCO ₃
	bicarbonat de sodiu
	LiHMDS
25	hexametildisililamidă de litiu
	NaHMDS
	hexametildisililamidă de sodiu
	LAH
	hidru \bar{a} de litiu aluminiu
30	NaBH ₄
	borohidru \bar{a} de sodiu
	LDA
	diizopropilamidă de litiu
	Et ₃ N
35	trietilamină
	DMAP
	4-(dimetilamino)piridină
	DIPEA
	<i>N,N</i> -diizopropiletilamină
40	NH ₄ OH
	hidroxid de amoniu
	EDCI
	1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimidă
	HOBt
45	1-hidroxibenzotriazol
	HATU
	<i>O</i> -(7-azabenzotriazol-1-il)- <i>N,N,N',N'</i> -tetra-metiluroni
	Xphos
	2-Diciclohexilfosfino-2',4',6'-triiizopropilbifenil
50	BINAP
	2,2'-bis(difenilfosfanil)-1,1'-binaftil

Experimente generale

55 În următoarele exemple, reactivii și solvenții au fost cumpărați de la surse comerciale (cum ar fi Alfa, Acros, Sigma Aldrich, TCI și Shanghai Chemical Reagent Company), și utilizați fără purificare suplimentară în afară de cazul când s-a specificat altfel. Cromatografia rapidă a fost efectuată pe un Ez Purifier III utilizând coloană cu particule de gel de siliciu de 200-300 mesh. Plăcile pentru cromatografie analitică și preparativă în strat subțire (TLC) au fost HSGF 254 (cu grosimea de 0,15-0,2 mm, Shanghai Anbang Company, China). Spectrele de rezonanță magnetică nucleară (RMN) au fost obținute pe un

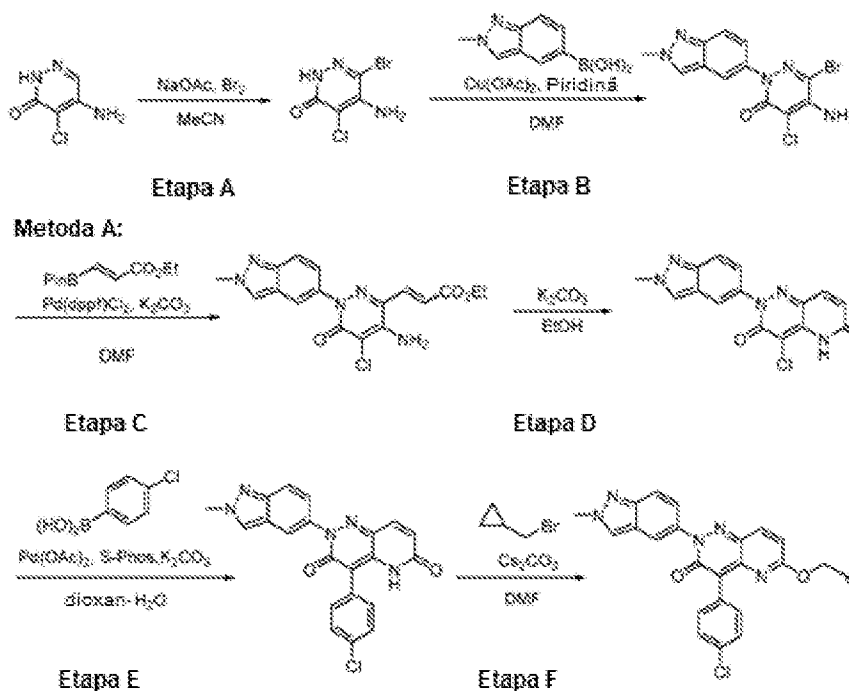
Brucker AMX-400 RMN (Brucker, Elveția). Deplasările chimice au fost raportate în părți per milion (ppm, δ) în josul câmpului din tetrametilsilan. Spectrele de masă au fost date cu ionizare prin electropulverizare (ESI) dintr-un spectrometru de masă Waters LCT TOF (Waters, SUA). Cromatografiile HPLC au fost înregistrate pe un cromatograf de lichide Agilent 1200 (Agilent, SUA, coloană: final 4,6mmx50mm, 5 μ m, fază mobilă A: 0,1% acid formic în apă; fază mobilă B: acetonitril). Reacțiile la microunde au fost efectuate pe un sintetizator cu microunde Initiator 2,5 (Biotage, Suedia).

Procedura generală I:



- 10 Compușii de structură 1,9, 1,11 și 1,12 au fost obținuți prin schema reprezentată ca Procedură generală I. Începând cu piridazinona 1,1, brominarea electrofilică a fost utilizată pentru a genera bromura heterociclică 1,2. Gruparea R_3 dorită a fost instalată utilizând o cuplare Chan-Lam pentru a genera compusul 1,3. În această etapă, grupările dorite R_4 și R_5 au fost instalate fie prin utilizarea unei cuplări încrucișate Suzuki cu reactivul 1,4 (Metoda A), sau fie printr-o cuplare încrucișată Stille cu reactivul 1,5 (Metoda B). Intermediarul 1,6 rezultat, a fost apoi ciclizat la miezul biciclic dorit 1,7 sub condiții bazice. Gruparea R_2 dorită a fost instalată utilizând o cuplare încrucișată Suzuki pentru a genera compusul 1,8. Compusul 1,8 a fost apoi alchilat pentru a instala gruparea R_1 dorită și a furniza compușii finali ai structurii 1,9. Alternativ, compusul 1,8 a fost clorinat pentru a da clorura de aril 1,10, și R_1 dorit a fost instalat prin substituție aromatică nucleofilică pentru a da compușii finali ai structurii 1,11 (Metoda C). Alternativ, compusul 1,8 a fost activat utilizând BOP, și R_1 dorit N-legat a fost instalat prin substituție aromatică nucleofilică pentru a da compușii finali ai structurii 1,12 (Metodă D).

Preparare din Exemplul 101 prin Procedura generală I (Metoda A):

**Etapa A: 5-amino-6-bromo-4-cloropiridazin-3(2H)-onă**

La o suspensie de 5-amino-4-cloropiridazin-3(2H)-onă (1,2 g, 8,2 mmol, 1,0 echiv.) și NaOAc (0,74 g, 9,1 mmol, 1,1 echiv.) în MeCN (40 mL) a fost adăugat Br₂ (1,45 g, 9,1 mmol, 1,1 echiv.) la 80°C timp de 5 min *printr-o* seringă. Amestecul rezultat a fost agitat la 80°C timp de 1 oră suplimentară. După răcire la temperatura camerei, volatilele au fost îndepărtate sub presiune redusă, diluate cu gheață răcită cu H₂O (20 mL), precipitatul alb rezultat a fost filtrat, și turta de filtru a fost colectată și uscată sub presiune redusă pentru a da 5-amino-6-bromo-4-cloropiridazin-3(2H)-onă (1,48 g, randament 80%) ca solid alb. LC-MS (ESI): *m/z* 224, 226 [M+H]⁺.

Etapa B: 5-amino-6-bromo-4-cloro-2-(2-metil-2H-indazol-5-il)piridazin-3(2H)-onă

La o suspensie de 5-amino-6-bromo-4-cloropiridazin-3(2H)-onă (590 mg, 2,63 mmol, 1,0 echiv.) în DMF (15 mL) s-au adăugat acid (2-metil-2H-indazol-5-il)boronic (555 mg, 3,15 mmol, 1,2 echiv.), Cu(OAc)₂ (478 mg, 2,63 mmol, 1,0 echiv.) și piridină (422 μL, 5,26 mmol, 2,0 echiv.). Amestecul rezultat a fost agitat la 50°C (aer atmosferic) timp de 8 ore, și reacția a fost monitorizată prin TLC. După terminare, amestecul de reacție a fost diluat cu H₂O (30 mL), suspensia rezultată a fost agitată suplimentar 30 min, precipitatul a fost colectat și spălat pe gheață răcită cu H₂O (30 mL x 3) și uscat sub presiune redusă pentru a da 5-amino-6-bromo-4-cloro-2-(2-metil-2H-indazol-5-il)piridazin-3(2H)-onă (770 mg, randament 82%) ca solid gri albicios. LC-MS (ESI): *m/z* 354, 356 [M+H]⁺.

Etapa C: (E)-3-(4-amino-5-cloro-1-(2-metil-2H-indazol-5-il)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)acrilat de etil

La o soluție de 5-amino-6-bromo-4-cloro-2-(2-metil-2H-indazol-5-il)piridazin-3(2H)-onă (500 mg, 1,41 mmol, 1,0 echiv.) în DMF (10 mL) s-au adăugat (E)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)acrilat de etil (350 mg, 1,55 mmol, 1,1 echiv.), Pd(dppf)Cl₂ (103 mg, 0,14 mmol, 0,1 echiv.) și K₂CO₃ (389 mg, 2,82 mmol, 2,0 echiv.). Amestecul de reacție a fost agitat la 80°C timp de 16 ore sub atmosferă de N₂. Amestecul de reacție a fost turnat în apă cu gheață (30 mL) și extras cu EtOAc (50 mL x 3). Straturile organice combinate au fost uscate pe Na₂SO₄, concentrate sub presiune redusă, reziduu brut a fost purificat prin cromatografie rapidă pe coloană cu gel de siliciu pentru a da (E)-3-(4-amino-5-cloro-1-(2-metil-2H-indazol-5-il)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)acrilat de etil (316 mg, randament 60%) ca solid galben. LC-MS (ESI): *m/z* 374 [M+H]⁺.

Etapa D: 4-cloro-2-(2-metil-2H-indazol-5-il)pirido[3,2-c]piridazin-3,6(2H,5H)-dionă

La o soluție de (E)-3-(4-amino-5-cloro-1-(2-metil-2H-indazol-5-il)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)acrilat de etil (400 mg, 1,07 mmol, 1,0 echiv.) în EtOH (10 mL) a fost adăugat K₂CO₃ (295 mg, 2,14 mmol, 2,0 echiv.) la temperatura camerei. Amestecul de reacție a fost agitat la 80°C timp de 3 ore. Apoi s-a adăugat apă cu gheață (30 mL) și amestecul a fost extras cu EtOAc (30 mL x 3). Straturile organice combinate au fost uscate pe Na₂SO₄, concentrate sub presiune redusă, reziduu brut a fost purificat prin cromatografie rapidă pe coloană cu gel de siliciu pentru a da 4-cloro-2-(2-metil-2H-indazol-5-il)-

il)pirido[3,2-c]piridazin-3,6(2H,5H)-dionă (319 mg, randament 85%) ca solid galben. LC-MS (ESI): m/z 328 [M+H]⁺.

Etapa E: 4-(4-clorofenil)-2-(2-metil-2H-indazol-5-il)pirido[3,2-c]piridazin-3,6(2H,5H)-dionă

O soluție de 4-cloro-2-(2-metil-2H-indazol-5-il)pirido[3,2-c]piridazin-3,6(2H,5H)-dionă (1 g, 3,05 mmol, 1,0 echiv.), acid (4-clorofenil)boronic (954 mg, 6,1 mmol, 2,0 echiv.), Pd(OAc)₂ (68 mg, 0,3 mmol, 0,1 echiv.), S-Phos (251 mg, 0,61 mmol, 0,2 echiv.) și K₂CO₃ (1,26 g, 9,15 mmol, 3,0 echiv.) în dioxan/H₂O (110 mL, 10/1, v/v) a fost agitată la 110°C sub atmosferă de N₂ timp de 2 ore. S-a adăugat apă cu gheață (30 mL) și amestecul a fost extras cu EtOAc (30 mL x 3), straturile organice combinate au fost uscate pe Na₂SO₄, concentrate sub presiune redusă, reziduul brut a fost purificat prin cromatografie rapidă pe coloană cu gel de siliciu pentru a da 4-(4-clorofenil)-2-(2-metil-2H-indazol-5-il)pirido[3,2-c]piridazin-3,6(2H,5H)-dionă (700 mg, randament 57%) ca solid galben. LC-MS: m/z 404 [M+H]⁺.

Etapa F: 4-(4-clorofenil)-6-(ciclopropilmetoxi)-2-(2-metil-2H-indazol-5-il)pirido [3,2-c]piridazin-3(2H)-onă

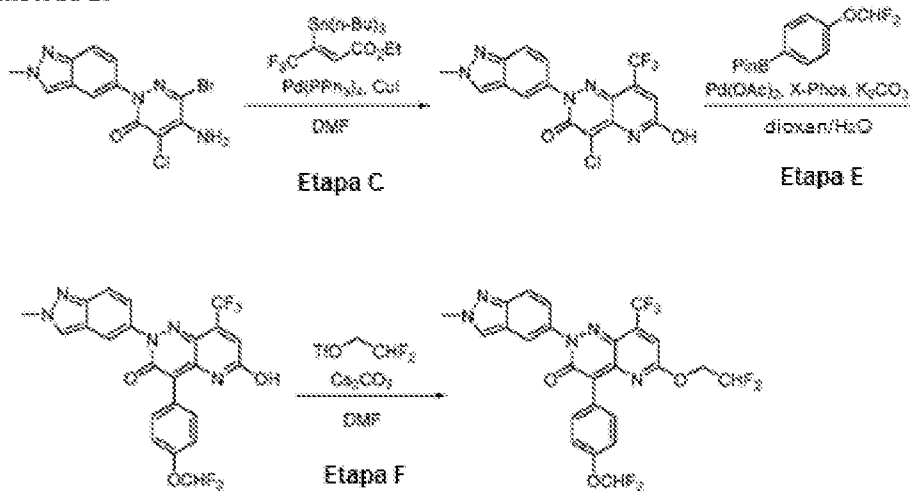
O soluție de 4-(4-clorofenil)-2-(2-metil-2H-indazol-5-il)pirido[3,2-c]piridazin-3,6(2H,5H)-dionă (200 mg, 0,495 mmol, 1,0 echiv.), (bromometil)ciclopropan (0,2 mL, 2,0 mmol, 4,0 echiv.), Cs₂CO₃ (484 mg, 1,5 mmol, 3,0 echiv.) în DMF (3 mL) a fost agitată la temperatura camerei timp de 16 ore. Amestecul de reacție a fost concentrat sub presiune redusă și reziduul rezultat a fost purificat prin prep-HPLC pentru a da 4-(4-clorofenil)-6-(ciclopropilmetoxi)-2-(2-metil-2H-indazol-5-il)pirido[3,2-c]piridazin-3(2H)-onă (Exemplul 101).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,55 (s, 1H), 8,07 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,76 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,51 (dd, J = 9,2 Hz, 1,6 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,28 (s, 3H), 4,21 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 1,36-1,19 (m, 1H), 0,64-0,57 (m, 2H), 0,37-0,33 (m, 2H).

LC-MS (ESI): m/z 458 [M+H]⁺

25 **Preparare din Exemplul 102 prin Procedura generală I (Metoda B):**

Metoda B:



Etapa C: 4-cloro-6-hidroxi-2-(2-metil-2H-indazol-5-il)-8-(trifluorometil)pirido[3,2-c]piridazin-3(2H)-onă

O soluție de 5-amino-6-bromo-4-cloro-2-(2-metil-2H-indazol-5-il)piridazin-3(2H)-onă (1 g, 2,8 mmol, 1,0 echiv.), (Z)-4,4,4-trifluoro-3-(tributylstannyloxy)but-2-enoat de etil (Ref: Synlett, 2012, 23, 755-759) (2,6 g, 5,6 mmol, 2,0 echiv.), Pd(PPh₃)₄ (655 mg, 0,567 mmol, 0,2 echiv.) și CuI (216 mg, 1,13 mmol, 0,4 echiv.) în DMF (10 mL) sub atmosferă de N₂ a fost agitată la 100°C timp de 16 ore. Amestecul de reacție a fost stins cu CsF (sat. apos) (30 mL) și agitat timp de 30 min. suplimentare, suspensia rezultată a fost filtrată, precipitatul a fost colectat și triturat cu EtOAc (20 mL) pentru a da 4-cloro-6-hidroxi-2-(2-metil-2H-indazol-5-il)-8-(trifluorometil)pirido[3,2-c]piridazin-3(2H)-onă (800 mg, randament 71%) ca solid galben. LC-MS (ESI): m/z 396 [M+H]⁺.

6-(2,2-difluoroetoxi)-4-(4-(difluorometoxi)fenil)-2-(2-metil-2H-indazol-5-il)-8-

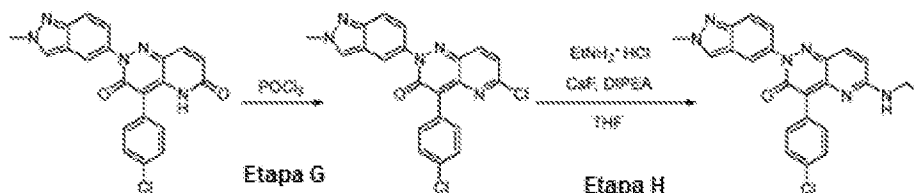
(trifluorometil)pirido[3,2-c]piridazin-3(2H)-ona (Exemplul 102) a fost sintetizată din 2-(4-(difluorometoxi)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan și 2,2-difluoroetil trifluorometansulfonat prin Procedura generală I (Etapele E, F).

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8,56 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,87 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,76 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,50 (dd, $J = 9,2$ Hz, 1,6 Hz, 1H), 7,38 (t, $J_{\text{HF}} = 73,6$ Hz, 1H), 7,29 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,43 (tt, $J_{\text{HF}} = 54,0$ Hz, $J = 2,8$ Hz, 1H), 4,63 (td, $J_{\text{HF}} = 14,8$ Hz, $J = 2,8$ Hz, 2H), 4,25 (s, 3H).

LC-MS (ESI): m/z 568 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

5 **Preparare din Exemplul 103 prin Procedura generală I (Metoda C):**

Metoda C:



Etapa G: 6-cloro-4-(4-clorofenil)-2-(2-metil-2H-indazol-5-il)pirido[3,2-c]piridazin-3(2H)-onă

10 O soluție de 4-(4-clorofenil)-2-(2-metil-2H-indazol-5-il)pirido[3,2-c]piridazin-3,6(2H,5H)-dionă (100 mg, 0,284 mmol 1,0 echiv.) în POCl_3 (5 mL) a fost agitată la 80°C timp de 2 ore. Excesul de POCl_3 a fost îndepărtat sub presiune redusă și reziduul a fost turnat cu grijă în gheață răcită cu NaHCO_3 (sat. apos) (10 mL), amestecul rezultat a fost extras cu DCM (10 mL x 3), straturile organice combinate au fost spălate cu saramură (10 mL) și uscate pe Na_2SO_4 , concentrate sub presiune redusă, reziduul brut a fost purificat prin cromatografie rapidă pe coloană cu gel de siliciu pentru a da 6-cloro-4-(4-clorofenil)-2-(2-metil-2H-indazol-5-il)pirido[3,2-c]piridazin-3(2H)-onă (60 mg, randament 57%) ca solid roșu. LC-MS (ESI): m/z 422 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa H: 4-(4-clorofenil)-6-(etilamino)-2-(2-metil-2H-indazol-5-il)pirido[3,2-c]piridazin-3(2H)-onă

20 O soluție de 6-cloro-4-(4-clorofenil)-2-(2-metil-2H-indazol-5-il)pirido[3,2-c]piridazin-3(2H)-onă (60 mg, 0,142 mmol, 1,0 echiv.), clorhidrat de etilamină (58 mg, 0,71 mmol, 5,0 echiv.), CsF (108 mg, 0,71 mmol 5,0 echiv.), și DIPEA (92 mg, 0,71 mmol, 5,0 echiv.) în THF (3 mL) a fost agitată la temperatura camerei timp de 16 ore. Amestecul de reacție a fost concentrat sub presiune redusă, reziduul brut a fost purificat prin prep-HPLC pentru a da 4-(4-clorofenil)-6-(etilamino)-2-(2-metil-2H-indazol-5-il)pirido[3,2-c]piridazin-3(2H)-onă (Exemplul 103).

25 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8,46 (s, 1H), 8,34 (t, $J = 5,2$ Hz, 1H), 7,94 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,82 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,67 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,61 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,45-7,40 (m, 3H), 6,79 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 4,22 (s, 3H), 3,37-3,30 (m, 2H), 1,15 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

LC-MS (ESI): m/z 431 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Preparare din Exemplul 301 prin Procedura generală I (Metoda D):

Metoda D:



30

Etapa I: 2-(2-metil-2H-indazol-5-il)-4-(6-metilpiridin-3-il)-6-((2,2,2-trifluoroetil) amino)pirido[3,2-c]piridazin-3(2H)-onă (Exemplul 301)

35 La o soluție de 6-hidroxi-2-(2-metil-2H-indazol-5-il)-4-(6-metilpiridin-3-il)pirido [3,2-c]piridazin-3(2H)-onă (100 mg, 0,26 mmol, 1,0 echiv.), BOP (173 mg, 0,39 mmol, 1,5 echiv.), în DMF (5 mL) a fost adăugată DIEA (0,13 mL, 0,78 mmol, 3,0 echiv.). Amestecul rezultat a fost agitat la temperatura camerei timp de 30 min, apoi s-a adăugat 2,2,2-trifluoroetan-1-amină (0,06 mL, 0,78 mmol, 3,0 echiv.) și s-a agitat timp de 2 ore suplimentare la temperatura camerei. După terminare, reacția a fost stinsă prin adăugare de apă cu gheață (10 mL) și extrasă cu EtOAc (10 mL x 3), uscată pe Na_2SO_4 și concentrată sub presiune redusă, reziduul a fost purificat prin cromatografie rapidă pe coloană cu gel de siliciu pentru a da 2-(2-metil-2H-indazol-5-il)-4-(6-metilpiridin-3-il)-6-((2,2,2-trifluoroetil)amino)pirido[3,2-c]piridazin-3(2H)-onă (Exemplul 301).

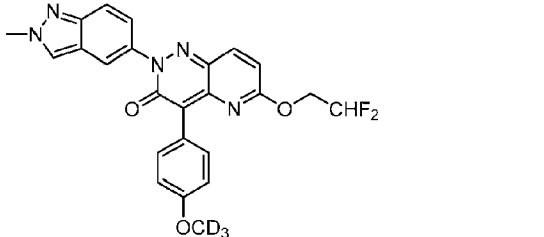
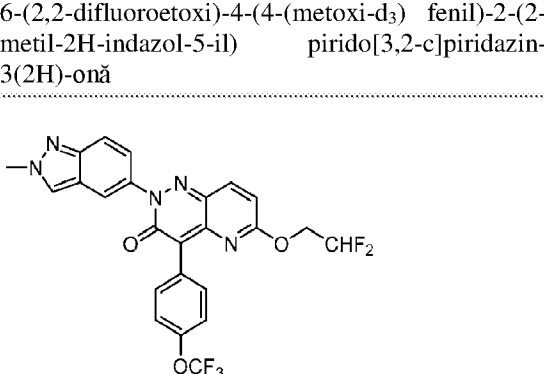
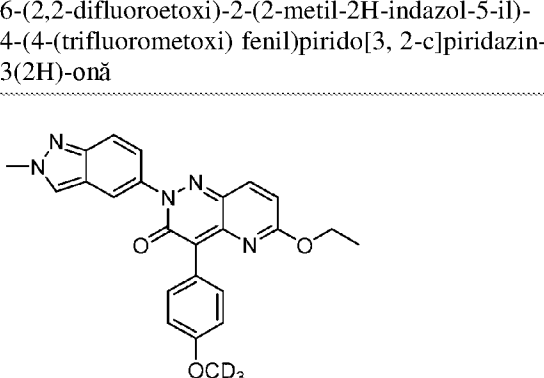
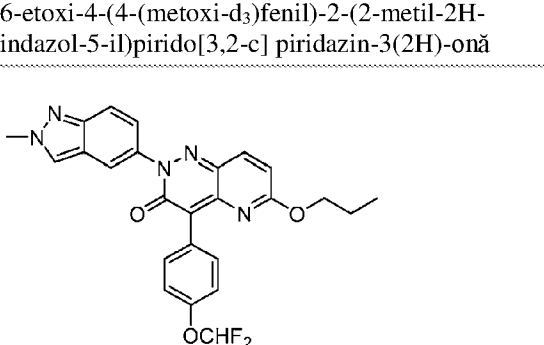
40

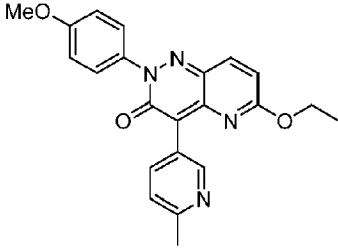
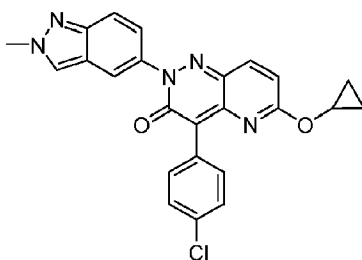
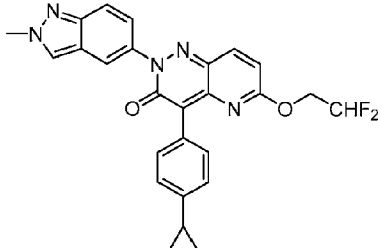
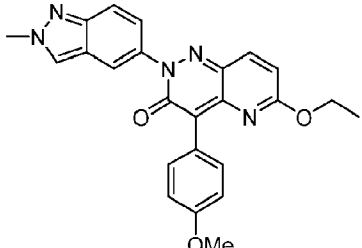
¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,86 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,02 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,77 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,30-4,22 (m, 2H), 4,21 (s, 3H), 2,51 (s, 3H).

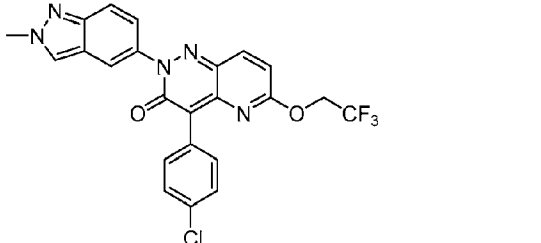
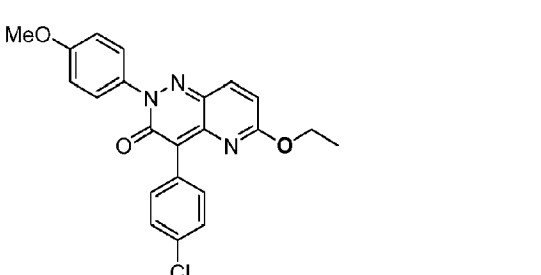
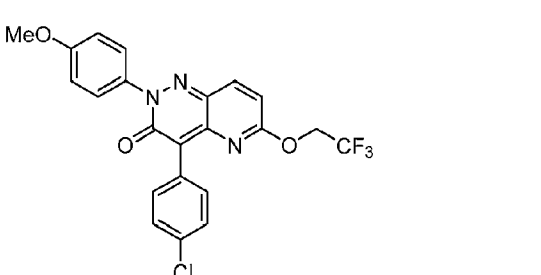
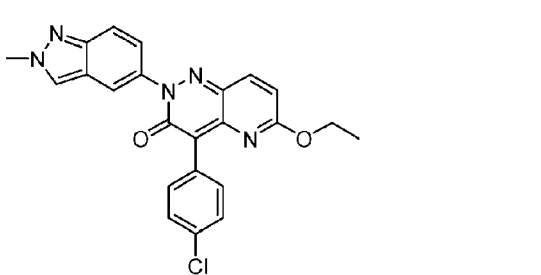
LC-MS (ESI): m/z 466 [M+H]⁺.

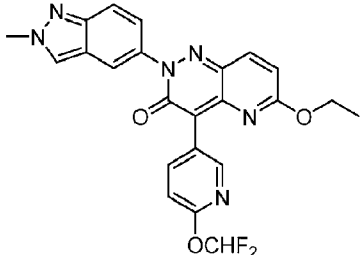
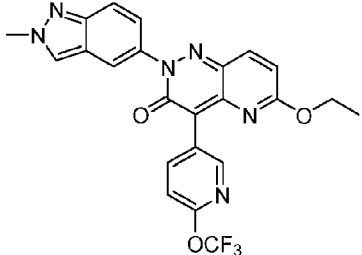
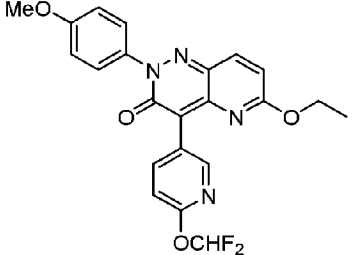
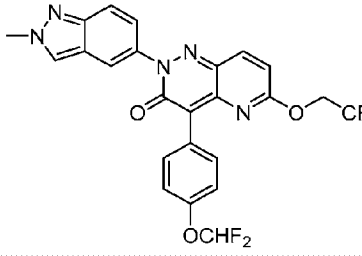
5 Procedura stabilită mai sus pentru **Procedura generală I (Metoda A)** a fost utilizată pentru a sintetiza următorii compuși prin utilizarea materiilor prime adecvate:

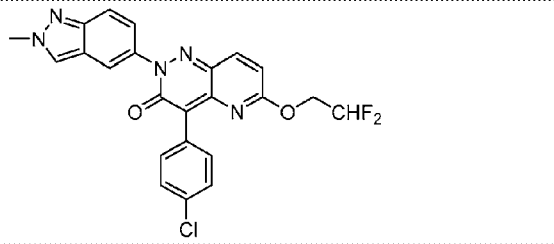
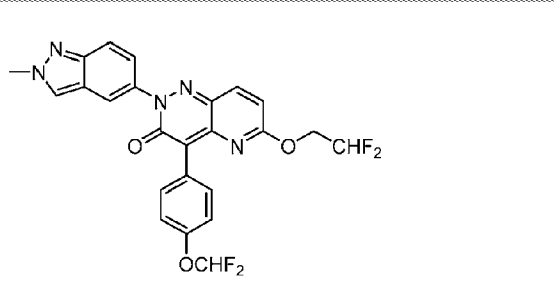
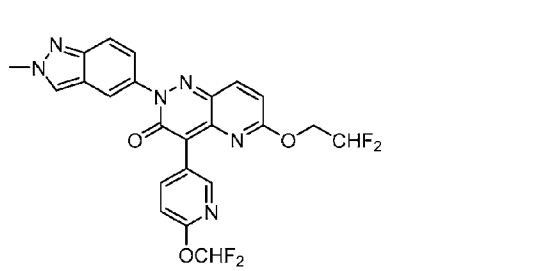
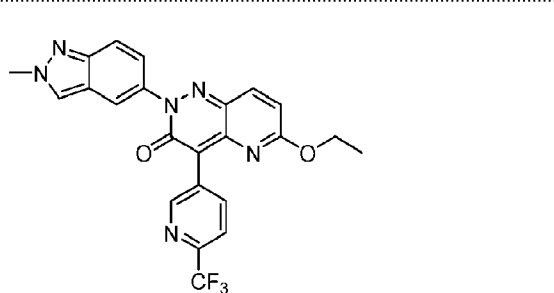
Nr. compus	Structură	Caracterizare
Exemplul 104		LC-MS (ESI): m/z 482,1 [M+H] ⁺ . 1H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 8,50 (s, 1H), 8,02 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,71 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,96 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,34 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 4,23 (s, 3H), 1,31 (t, J = 7,2 Hz, 3H).
	6-etoxi-2-(2-metil-2H-indazol-5-il)-4-(4-(trifluorometoxi)fenil)pirido[3,2-c]piridazin-3(2H)-onă	
Exemplul 105		LC-MS (ESI): m/z 476,1 [M+H] ⁺ . 1H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 7,99 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,57 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,30 (t, J _{HF} = 73,6 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,07 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,01 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,36 (t, J _{HF} = 54,4 Hz, 1H), 4,55 (td, J _{HF} = 15,2 Hz, J = 2,8 Hz, 2H), 3,82 (s, 3H).
	6-(2,2-difluoroetoxi)-4-(4-(difluorometoxi)fenil)-2-(4-metoxifenil)pirido[3,2-c]piridazin-3(2H)-onă	
Exemplul 106		LC-MS (ESI): m/z 464,2 [M+H] ⁺ . 1H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 8,50 (s, 1H), 8,03 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,80 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,71 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,50-7,41 (m, 1H), 7,05 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,41 (t, J _{HF} = 54,4 Hz, 1H), 4,60 (td, J _{HF} = 14,8 Hz, J = 2,8 Hz, 2H), 4,23 (s, 3H), 3,83 (s, 3H).
	6-(2,2-difluoroetoxi)-4-(4-metoxifenil)-2-(2-metil-2H-indazol-5-il)pirido[3,2-c]piridazin-3(2H)-onă	
Exemplul 107		LC-MS (ESI): m/z 475,2 [M+H] ⁺ . 1H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 8,81 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,07 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,73 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,48 (dd, J = 8,8 Hz, 1,6 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,42 (tt, J _{HF} = 54,5 Hz, J = 3,2 Hz, 1H), 4,62 (td, J _{HF} = 15,2 Hz, J = 3,2 Hz, 2H), 4,24 (s, 3H), 2,23-2,13 (m, 1H), 1,04-0,98 (m, 4H).
	4-(6-ciclopropilpiridin-3-il)-6-(2,2-difluoroetoxi)-2-(2-metil-2H-indazol-5-il)pirido[3,2-c]piridazin-3(2H)-onă	
Exemplul		LC-MS (ESI): m/z 467,2 [M+H] ⁺ .

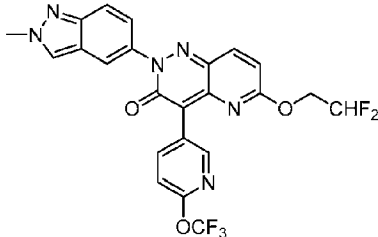
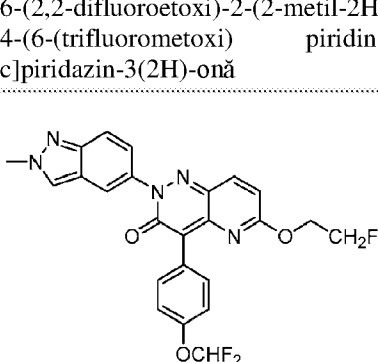
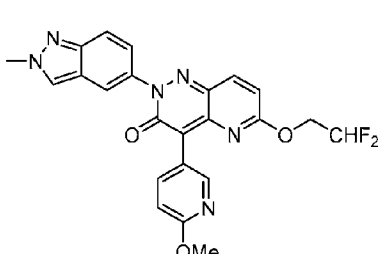
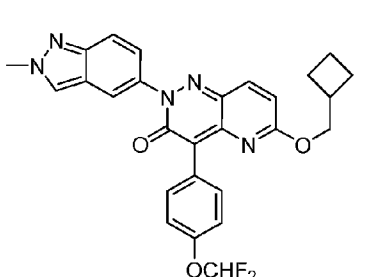
Nr. compus	Structură	Caracterizare
108		<p>1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,49 (s, 1H), 8,03 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,71 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,45 (dd, J = 9,2 Hz, 2,0 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,41 (tt, J_{HF} = 54,4 Hz, J = 3,2 Hz, 1H), 4,60 (td, J_{HF} = 15,2 Hz, 3,2 Hz, 2H), 4,22 (s, 3H).</p>
Exemplul 109		<p>LC-MS (ESI): m/z 518,1 [M+H]⁺. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,51 (s, 1H), 8,08 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,72 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,48 (dd, J = 9,2 Hz, 2,0 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,08 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,39 (tt, J_{HF} = 54,4 Hz, J = 3,6 Hz, 1H), 4,58 (td, J_{HF} = 15,2 Hz, J = 3,2 Hz, 2H), 4,23 (s, 3H).</p>
Exemplul 110		<p>LC-MS (ESI): m/z 431,2 [M+H]⁺. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,49 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,94 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,70 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,93 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,35 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 4,22 (s, 3H), 1,33 (t, J = 6,8 Hz, 3H).</p>
Exemplul 111		<p>LC-MS (ESI): m/z 478,2 [M+H]⁺. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,50 (s, 1H), 8,01 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,71 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,46 (dd, J = 9,2 Hz, 2,0 Hz, 1H), 7,34 (t, J_{HF} = 74,0 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,96 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,25 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 4,23 (s, 3H), 1,72 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 0,92 (t, J = 7,6 Hz, 3H).</p>
Exemplul 112	<p>4-(4-(difluorometoxi)fenil)-2-(2-metil-2H-indazol-5-il)-6-propoxipirido[3,2-c]piridazin-3(2H)-onă</p>	<p>LC-MS (ESI): m/z 389,2 [M+H]⁺. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ:</p>

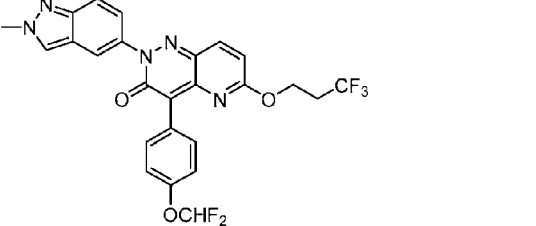
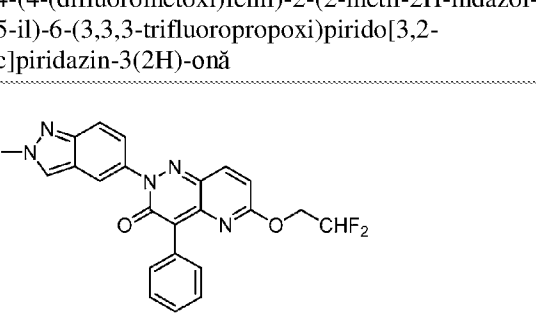
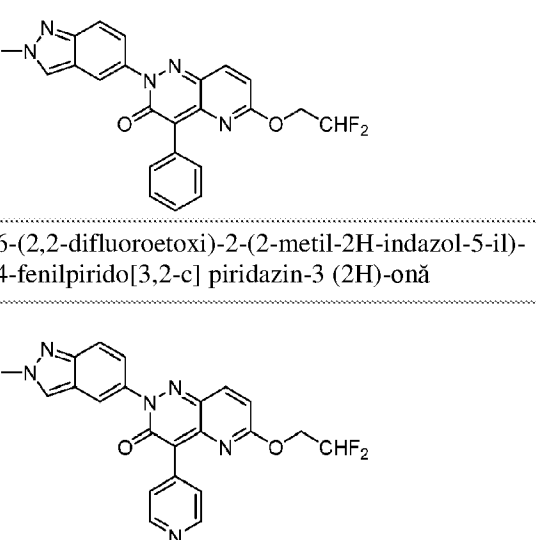
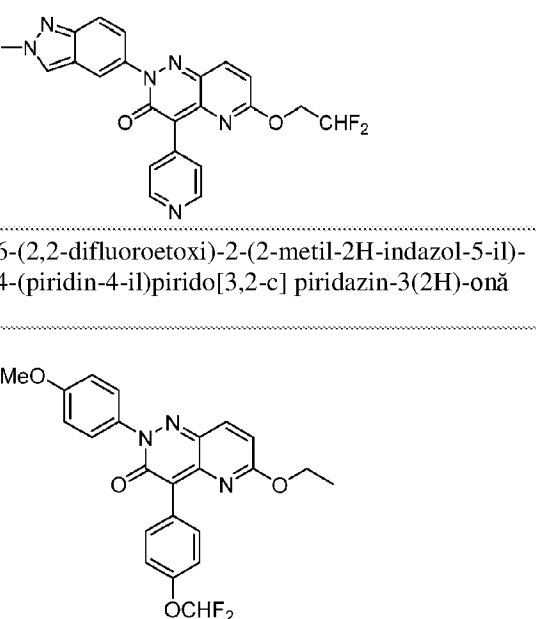
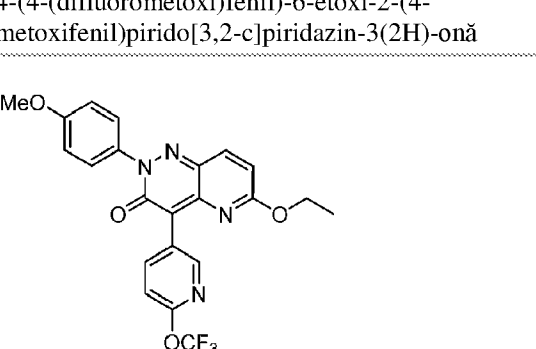
Nr. compus	Structură	Caracterizare
		8,82 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,06 (dd, J = 8,0 Hz, 2,0 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,59 (dd, J = 7,2 Hz, 2,0 Hz, 2H), 7,34 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,08 (dd, J = 6,8 Hz, 2,0 Hz, 2H), 6,95 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,32 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 3,83 (s, 3H), 2,51 (s, 3H), 1,31 (t, J = 7,2 Hz, 3H).
	6-etoxi-2-(4-metoxifenil)-4-(6-metilpiridin-3-il)pirido[3,2-c]piridazin-3(2H)-onă	
Exemplul 113		LC-MS (ESI): m/z 444,1 [M+H] ⁺ . 1H RMN (400 MHz, DMSO- d ₆) δ: 8,51 (s, 1H), 8,02 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,93 (dd, J = 6,8 Hz, 1,6 Hz, 2H), 7,71 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,53 (dd, J = 6,8 Hz, 2,0 Hz, 2H), 7,47 (dd, J = 8,8 Hz, 1,6 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,28-4,24 (m, 1H), 4,29 (s, 3H), 0,91-0,83 (m, 4H).
	4-(4-clorofenil)-6-ciclopropoxi-2-(2-metil-2H-indazol-5-il)pirido[3,2-c] piridazin-3(2H)-onă	
Exemplul 114		LC-MS (ESI): m/z 474,2 [M+H] ⁺ . 1H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 8,50 (s, 1H), 8,03 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,72-7,68 (m, 3H), 7,45 (dd, J = 9,2 Hz, 2,0 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,04 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 6,40 (tt, J _{HF} = 54,4 Hz, J = 3,6 Hz, 1H), 4,58 (td, J _{HF} = 15,2 Hz, J = 3,2 Hz, 2H), 4,22 (s, 3H), 2,01-1,95 (m, 1H), 1,04-0,97 (m, 2H), 0,77-0,70 (m, 2H).
	4-(4-ciclopropilfenil)-6-(2,2-difluoroetoxi)-2-(2-metil-2H-indazol-5-il)pirido[3,2-c]piridazin-3(2H)-onă	
Exemplul 115		LC-MS (ESI): m/z 428,2 [M+H] ⁺ . 1H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 8,49 (s, 1H), 7,99 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,70 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,45 (dd, J = 9,2 Hz, 2,0 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,93 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,35 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 4,22 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 1,33 (t, J = 7,2 Hz, 3H).
	6-etoxi-4-(4-metoxifenil)-2-(2-metil-2H-indazol-5-il)pirido[3,2-c]piridazin-3(2H)-onă	
Exemplul 116		LC-MS (ESI): m/z 486,1 [M+H] ⁺ . 1H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ:

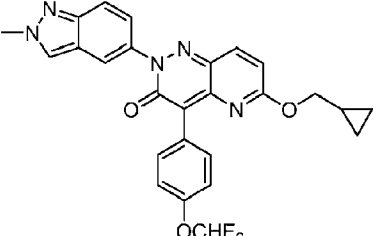
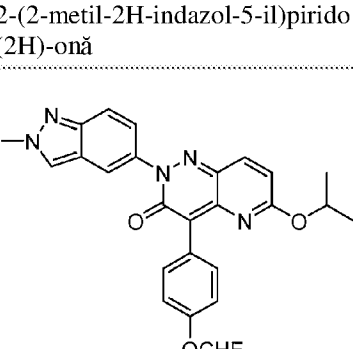
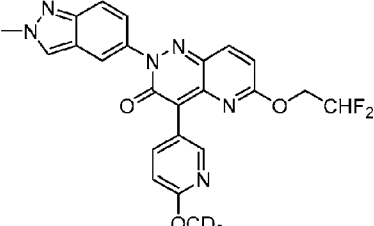
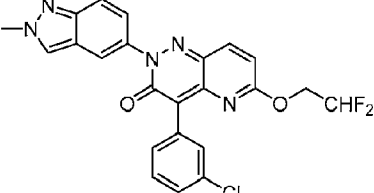
Nr. compus	Structură	Caracterizare
		8,50 (s, 1H), 8,11 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,84 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,71 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,47 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 4,99 (q, J _{HF} = 8,9 Hz, 2H), 4,22 (s, 3H).
	4-(4-clorofenil)-2-(2-metil-2H-indazol-5-il)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirido[3,2-c]piridazin-3(2H)-onă	
Exemplul 117		LC-MS (ESI): m/z 408,1 [M+H] ⁺ . 1H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 7,95 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,59 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,50 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,08 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,93 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 4,32 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 3,84 (s, 3H), 1,31 (t, J = 6,9 Hz, 3H).
	4-(4-clorofenil)-6-etoxi-2-(4-metoxifenil)pirido[3,2-c]piridazin-3(2H)-onă	
Exemplul 118		LC-MS (ESI): m/z 462,1 [M+H] ⁺ . 1H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 8,09 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,61 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,52 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,14-7,07 (m, 3H), 4,98 (q, J _{HF} = 8,9 Hz, 2H), 3,84 (s, 3H).
	4-(4-clorofenil)-2-(4-metoxifenil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirido[3,2-c]piridazin-3(2H)-onă	
Exemplul 119		LC-MS (ESI): m/z 432,1 [M+H] ⁺ . 1H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 8,50 (s, 1H), 8,01 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 9,7 Hz, 2H), 7,71 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,46 (dd, J = 9,1 Hz, 1,8 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 4,34 (q, 2H), 4,23 (s, 3H), 1,32 (t, J = 7,0 Hz, 3H).
	4-(4-clorofenil)-6-etoxi-2-(2-metil-2H-indazol-5-il)pirido[3,2-c]piridazin-3(2H)-onă	
Exemplul 120		LC-MS (ESI): m/z 465,1 [M+H] ⁺ . 1H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ:

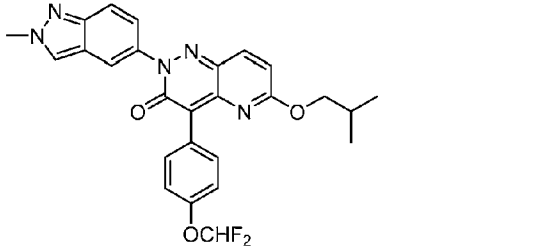
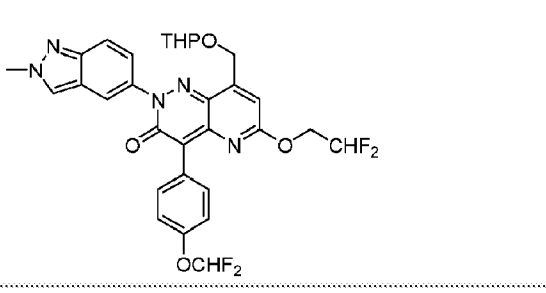
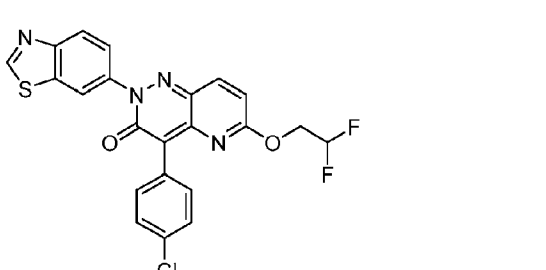
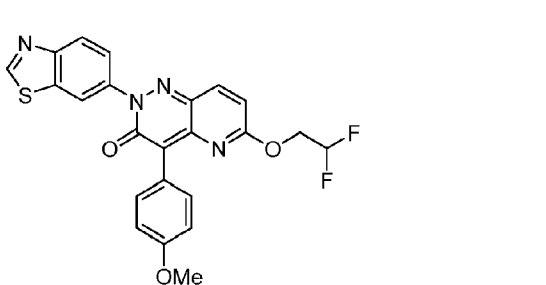
Nr. compus	Structură	Caracterizare
		8,70 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,36 (dd, J = 8,5 Hz, 2,2 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 9,7 Hz, 2H), 7,82 (t, J _{HF} = 72,0 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,49 (dd, J = 9,0 Hz, 1,9 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 4,38 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 4,24 (s, 3H), 1,35 (t, J = 7,0 Hz, 3H).
	4-(6-(difluorometoxi)piridin-3-il)-6-etoxi-2-(2-metil-2H-indazol-5-il)pirido[3,2-c]piridazin-3(2H)-onă	
Exemplul 121		LC-MS (ESI): m/z 483,1 [M+H] ⁺ . 1H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 8,78 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,49-8,42 (m, 1H), 8,04 (d, J = 9,3 Hz, 2H), 7,74 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 4,37 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 4,24 (s, 3H), 1,34 (t, J = 7,0 Hz, 3H).
	6-etoxi-2-(2-metil-2H-indazol-5-il)-4-(6-(trifluorometoxi)piridin-3-il)pirido[3,2-c]piridazin-3(2H)-onă	
Exemplul 122		LC-MS (ESI): m/z 441,1 [M+H] ⁺ . 1H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 8,66 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,32 (dd, J = 8,6 Hz, 2,4 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,80 (t, J _{HF} = 72 Hz, 1H), 7,67-7,57 (m, 2H), 7,24-7,15 (m, 1H), 7,15-7,05 (m, 2H), 6,97 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 4,35 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,84 (s, 3H), 1,32 (t, J = 7,1 Hz, 3H).
	4-(6-(difluorometoxi)piridin-3-il)-6-etoxi-2-(4-metoxifenil)pirido[3,2-c]piridazin-3(2H)-onă	
Exemplul 123		LC-MS (ESI): m/z 518,1 [M+H] ⁺ . 1H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 8,50 (s, 1H), 8,10 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,71 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,47 (dd, J = 9,1 Hz, 2,0 Hz, 1H), 7,35 (t, J _{HF} = 72,0 Hz, 1H), 7,25 (d, J _{HF} = 8,8 Hz, 2H), 7,11 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 5,00 (q, J = 9,0 Hz, 2H), 4,22 (s, 3H).
	4-(4-(difluorometoxi)fenil)-2-(2-metil-2H-indazol-5-il)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirido[3,2-c]piridazin-3(2H)-onă	
Exemplul 124		LC-MS (ESI): m/z 468,0 [M+H] ⁺ . 1H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ:

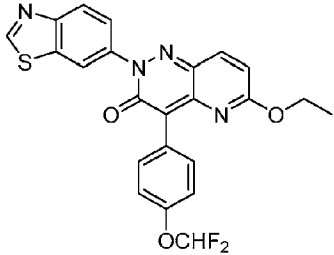
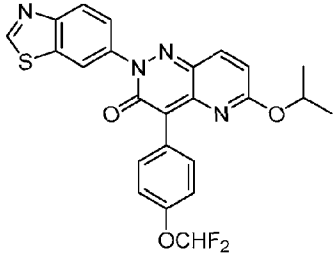
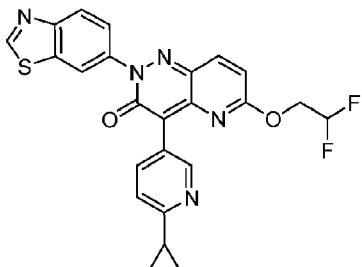
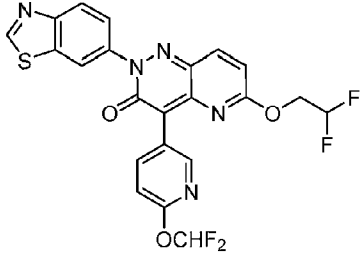
Nr. compus	Structură	Caracterizare
		8,50 (s, 1H), 8,07 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,71 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,47 (dd, J = 9,2 Hz, 2,0 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 6,38 (tt, J _{HF} = 54,4 Hz, J = 3,2 Hz, 1H), 4,59 (td, J _{HF} = 15,2 Hz, J = 3,2 Hz, 2H), 4,23 (s, 3H).
	4-(4-clorofenil)-6-(2,2-difluoroetoxi)-2-(2-metil-2H-indazol-5-il)pirido[3,2-c] piridazin-3(2H)-onă	
Exemplul 125		LC-MS (ESI): m/z 500,0 [M+H] ⁺ . 1H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 8,50 (s, 1H), 8,06 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,71 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,46 (dd, J = 9,2 Hz, 2,0 Hz, 1H), 7,34 (t, J _{HF} = 74,0 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,06 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 6,40 (tt, J _{HF} = 54,4 Hz, J = 3,2 Hz, 1H), 4,59 (td, J _{HF} = 15,2 Hz, J = 3,2 Hz, 2H), 4,22 (s, 3H).
	6-(2,2-difluoroetoxi)-4-(4-(difluorometoxi)fenil)-2-(2-metil-2H-indazol-5-il)pirido[3,2-c]piridazin-3(2H)-onă	
Exemplul 126		LC-MS (ESI): m/z 501,0 [M+H] ⁺ . 1H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 8,68 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,34 (dd, J = 8,4 Hz, 2,4 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,80 (t, J _{HF} = 74,0 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,47 (dd, J = 9,2 Hz, 1,6 Hz, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,09 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,41 (tt, J _{HF} = 54,4 Hz, J = 3,2 Hz, 1H), 4,61 (td, J _{HF} = 15,2 Hz, J = 3,2 Hz, 2H), 4,22 (s, 3H).
	6-(2,2-difluoroetoxi)-4-(6-(difluorometoxi)piridin-3-il)-2-(2-metil-2H-indazol-5-il)pirido[3,2-c]piridazin-3(2H)-onă	
Exemplul 127		LC-MS (ESI): m/z 467,0 [M+H] ⁺ . 1H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 9,15 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,49 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 8,06-8,02 (m, 3H), 7,73 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,49 (dd, J = 8,8 Hz, 1,6 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,35 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 4,23 (s, 3H), 1,32 (t, J = 7,2 Hz, 3H).
	6-etoxi-2-(2-metil-2H-indazol-5-il)-4-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirido[3,2-c]piridazin-3(2H)-onă	
Exemplul 128		LC-MS (ESI): m/z 519,0 [M+H] ⁺ . 1H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ:

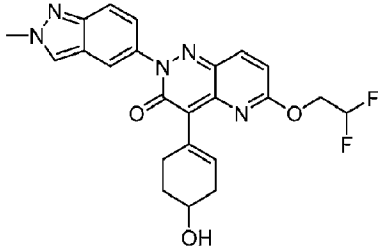
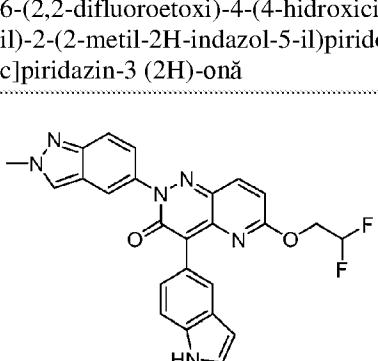
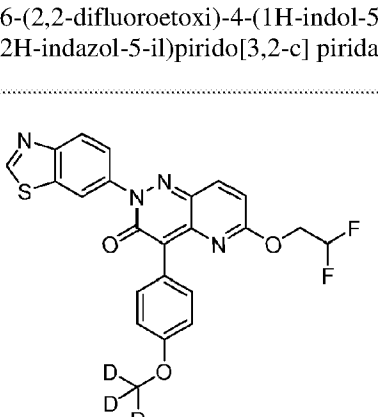
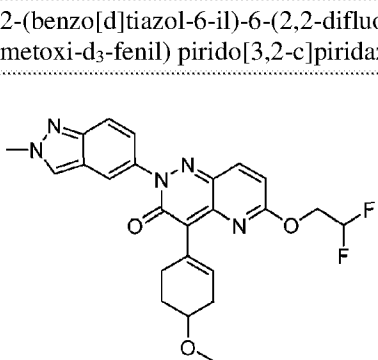
Nr. compus	Structură	Caracterizare
		8,77 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,43 (dd, J = 8,8 Hz, 2,0 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,72 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,47 (dd, J = 8,8 Hz, 1,6 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 6,40 (tt, $J_{\text{HF}} = 54,4$ Hz, J = 3,2 Hz, 1H), 4,60 (td, $J_{\text{HF}} = 15,2$ Hz, J = 3,2 Hz, 2H), 4,22 (s, 3H).
Exemplul 129		LC-MS (ESI): m/z 482,0 [M+H] ⁺ . 1H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 8,50 (s, 1H), 8,03-8,01 (m, 2H), 7,86 (dd, J = 6,8 Hz, 2,0 Hz, 2H), 7,70 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,45 (dd, J = 9,2 Hz, 2,0 Hz, 1H), 7,34 (t, $J_{\text{HF}} = 74,0$ Hz, 1H), 7,25 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,02 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,82-4,80 (m, 1H), 4,70-4,69 (m, 1H), 4,58-4,56 (m, 1H), 4,51-4,49 (m, 1H), 4,22 (s, 3H).
	4-(4-(difluorometoxi)fenil)-6-(2-fluoroetoxi)-2-(2-metil-2H-indazol-5-il)pirido[3,2-c]piridazin-3(2H)-onă	
Exemplul 130		LC-MS (ESI): m/z 465,0 [M+H] ⁺ . 1H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 8,64 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,16 (dd, J = 8,4 Hz, 2,0 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,72 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,47 (dd, J = 9,2 Hz, 1,2 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,42 (t, $J_{\text{HF}} = 54,4$ Hz, 1H), 4,62 (td, $J_{\text{HF}} = 14,8$ Hz, J = 2,8 Hz, 2H), 4,23 (s, 3H), 3,93 (s, 3H).
	6-(2,2-difluoroetoxi)-4-(6-metoxipiridin-3-il)-2-(2-metil-2H-indazol-5-il)pirido[3,2-c]piridazin-3(2H)-onă	
Exemplul 131		LC-MS (ESI): m/z 504,0 [M+H] ⁺ . 1H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 8,50 (s, 1H), 8,01 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,71 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,46 (dd, J = 9,2 Hz, 2,0 Hz, 1H), 7,35 (t, $J_{\text{HF}} = 74,0$ Hz, 1H), 7,25 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,96 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,30 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 4,23 (s, 3H), 2,8-2,63 (m, 1H), 2,11-1,97 (m, 2H), 1,92-1,70 (m, 4H).
	6-(ciclobutilmetoxi)-4-(4-(difluorometoxi)fenil)-2-(2-metil-2H-indazol-5-il)pirido[3,2-c]piridazin-3(2H)-onă	
Exemplul 132		LC-MS (ESI): m/z 532,0 [M+H] ⁺ . 1H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ:

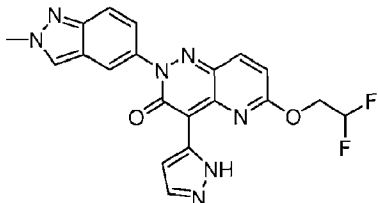
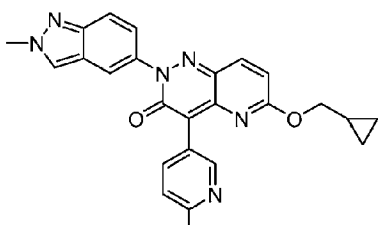
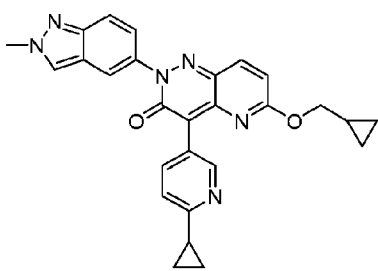
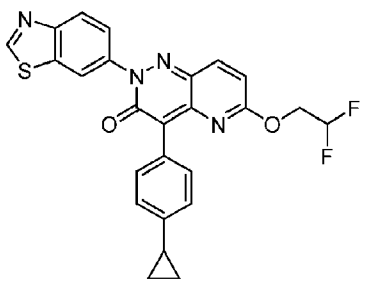
Nr. compus	Structură	Caracterizare
		8,51 (s, 1H), 8,03 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,71 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,46 (dd, J = 9,2 Hz, 2,0 Hz, 1H), 7,34 (t, J _{HF} = 72,0 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,97 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,53 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 4,23 (s, 3H), 2,87-2,75 (m, 2H).
Exemplul 133		LC-MS (ESI): m/z 434,0 [M+H] ⁺ . 1H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 8,50 (s, 1H), 8,06 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,71 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,48-7,39 (m, 4H), 7,06 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 6,39 (tt, J _{HF} = 54,4 Hz, J = 3,2 Hz, 1H), 4,56 (td, J _{HF} = 15,2 Hz, J = 3,6 Hz, 2H), 4,22 (s, 3H).
Exemplul 134		LC-MS (ESI): m/z 435,0 [M+H] ⁺ . 1H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 8,67 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 8,51 (s, 1H), 8,10 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,47 (dd, J = 8,8 Hz, 2,0 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,40 (tt, J _{HF} = 54,0 Hz, J = 3,2 Hz, 1H), 4,59 (td, J _{HF} = 15,2 Hz, J = 3,2 Hz, 2H), 4,22 (s, 3H).
Exemplul 135		LC-MS (ESI): m/z 440,1 [M+H] ⁺ . 1H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 8,01 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,65 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,41 (t, J _{HF} = 74,0 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,15 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 7,00 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,39 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 3,90 (s, 3H), 1,37 (t, J = 7,2 Hz, 3H).
Exemplul 136		LC-MS (ESI): m/z 459,1 [M+H] ⁺ . 1H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 8,74 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,40 (dd, J = 8,8 Hz, 2,0 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 7,40 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,98 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,34 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 3,84 (s, 3H), 1,31 (t, J = 7,2 Hz, 3H).
	6-etoxi-2-(4-metoxifenil)-4-(6-	

Nr. compus	Structură	Caracterizare
	(trifluorometoxi)piridin-3-il)pirido[3,2-c]piridazin-3(2H)-onă	
Exemplul 137		LC-MS (ESI): m/z 490,2 [M+H] ⁺ . 1H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 8,49 (s, 1H), 8,00 (dd, J = 2,0 Hz, 0,8 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,70 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,45 (dd, J = 9,2 Hz, 2,0 Hz, 1H), 7,34 (t, J _{HF} = 74,0 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,98 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,22 (s, 3H), 4,15 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 1,28-1,08 (m, 1H), 0,62-0,42 (m, 2H), 0,32-0,13 (m, 2H).
Exemplul 138		LC-MS (ESI): m/z 478,2 [M+H] ⁺ . 1H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 8,49 (s, 1H), 8,00 (dd, J = 2,0 Hz, 0,8 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,70 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,45 (dd, J = 9,2 Hz, 2,0 Hz, 1H), 7,34 (t, J _{HF} = 74,0 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,90 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 5,23-5,08 (m, 1H), 4,22 (s, 3H), 1,30 (d, J = 6,0 Hz, 6H).
Exemplul 139	4-(4-(difluorometoxi)fenil)-6-izopropoxi-2-(2-metil-2H-indazol-5-il)pirido[3,2-c]piridazin-3(2H)-onă	
Exemplul 140		LC-MS (ESI): m/z 468,2 [M+H] ⁺ . 1H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 8,64 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,16 (dd, J = 8,4 Hz, 2,0 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,72 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,47 (dd, J = 9,2 Hz, 2,0 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,43 (tt, J _{HF} = 54,4 Hz, J = 3,2 Hz, 1H), 4,62 (td, J _{HF} = 15,2 Hz, J = 3,2 Hz, 2H), 4,23 (s, 3H).
Exemplul 141	6-(2,2-difluoroetoxi)-4-(6-(metoxi-d ₃)piridin-3-il)-2-(2-metil-2H-indazol-5-il)pirido[3,2-c]piridazin-3(2H)-onă	
Exemplul 140		LC-MS (ESI): m/z 468,1 [M+H] ⁺ . 1H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 8,50 (s, 1H), 8,07 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,75-7,74 (m, 1H), 7,71 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,48-7,46 (m, 3H), 7,07 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,40 (t, J _{HF} = 54,4 Hz, 1H), 4,58 (t, J _{HF} = 14,0 Hz, 2H), 4,22 (s, 3H).
Exemplul 141	4-(3-clorofenil)-6-(2,2-difluoroetoxi)-2-(2-metil-2H-indazol-5-il)pirido[3,2-c]piridazin-3(2H)-onă	
Exemplul 141		LC-MS (ESI): m/z 492,5 [M+H] ⁺ . 1H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ:

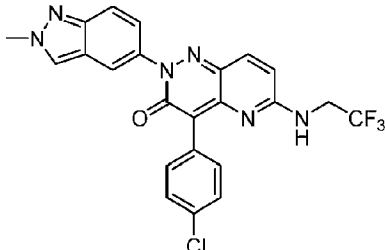
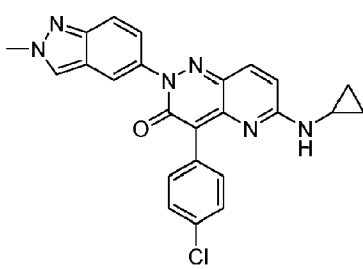
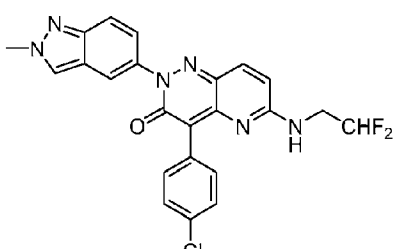
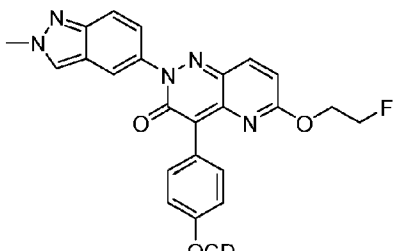
Nr. compus	Structură	Caracterizare
		8,49 (s, 1H), 8,00 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 9,6 Hz, 2H), 7,70 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,45 (dd, J = 9,2 Hz, 2,0 Hz, 1H), 7,33 (t, J _{HF} = 74,0 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,96 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,22 (s, 3H), 4,09 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 2,10-1,98 (m, 1H), 0,92 (d, J = 6,7 Hz, 6H).
	4-(4-(difluorometoxi)fenil)-6-izobutoxi-2-(2-metil-2H-indazol-5-il)pirido[3,2-c]piridazin-3(2H)-onă	
Exemplul 142 (Sintetizat utilizând 4-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)but-2-enoat de (E)-metil (Ref: Tetrahedron 2012, 68, 3444-3449))		LC-MS (ESI): m/z 614,0 [M+H] ⁺ . 1H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 8,51 (s, 1H), 8,03 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,71 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,48 (dd, J = 9,2 Hz, 2,0 Hz, 1H), 7,34 (t, J _{HF} = 74,0 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,95 (s, 1H), 6,40 (tt, J _{HF} = 54,4 Hz, J = 3,2 Hz, 1H), 4,98 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 4,83 (d, J = 16,4 Hz, 2H), 4,59 (td, J _{HF} = 15,2 Hz, J = 3,2 Hz, 2H), 4,23 (s, 3H), 3,79-3,74 (m, 1H), 3,49-3,40 (m, 1H), 1,83-1,45 (m, 6H).
Exemplul 143		LC-MS (ESI): m/z 471 [M+H] ⁺ . 1H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,55 (s, 1H), 8,55 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,26 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,92 - 7,79 (m, 3H), 7,60-7,47 (m, 2H), 7,11 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 6,42 (tt, J = 54,3, 3,3 Hz, 1H), 4,61 (td, J = 15,2, 3,3 Hz, 2H).
	2-(benzo[d]tiazol-6-il)-4-(4-clorofenil)-6-(2,2-difluoroetoxi)pirido[3,2-c]piridazin-3(2H)-onă	
Exemplul 144		LC-MS (ESI): m/z 467 [M+H] ⁺ . 1H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,54 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,24 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,94-7,70 (m, 3H), 7,12-6,96 (m, 3H), 6,42 (t, J = 54,3 Hz, 1H), 4,61 (td, J = 15,2, 3,3 Hz, 2H), 3,83 (s, 3H).
	2-(benzo[d]tiazol-6-il)-6-(2,2-difluoroetoxi)-4-(4-metoxifenil)pirido[3,2-c]piridazin-3(2H)-onă	
Exemplul 145		LC-MS (ESI): m/z 467 [M+H] ⁺ . 1H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,53 (s, 1H), 8,53 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,24 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,97 (d, J =

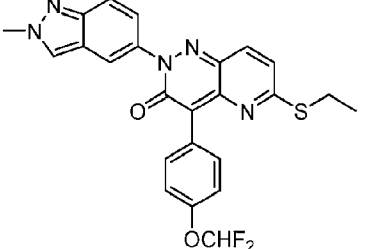
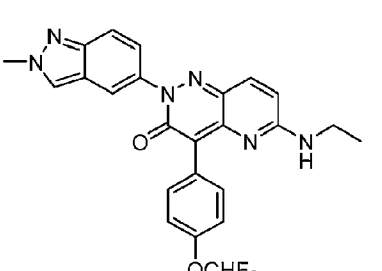
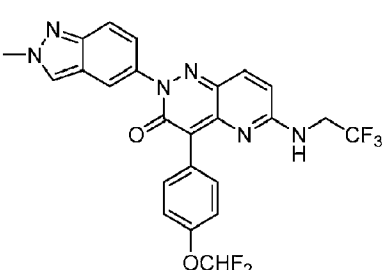
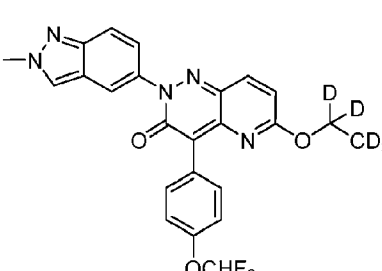
Nr. compus	Structură	Caracterizare
		9,4 Hz, 1H), 7,91-7,80 (m, 3H), 7,35 (t, J = 74,0 Hz, 1H), 7,25
	2-(benzo[d]tiazol-6-il)-4-(4-(difluorometoxi)fenil)-6-etoxipirido [3,2-c]piridazin-3 (2H)-onă	(d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,97 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 4,34 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 1,32 (t, J = 7,1 Hz, 3H).
Exemplul 146		LC-MS (ESI): m/z 481 [M+H] ⁺ . 1H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,53 (s, 1H), 8,52 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,24 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,83 (m, 3H), 7,35 (t, J = 74,0 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,92 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 5,16 (hept, J = 6,6 Hz, 1H), 1,31 (d, J = 6,2 Hz, 6H).
	2-(benzo[d]tiazol-6-il)-4-(4-(difluorometoxi)fenil)-6-izopropoxipirido[3,2-c]piridazin-3(2H)-onă	
Exemplul 147		LC-MS (ESI): m/z 478 [M+H] ⁺ . 1H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,59 (s, 1H), 8,86 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,59 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,31 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 8,18 - 8,02 (m, 2H), 7,90 (dd, J = 8,7, 2,1 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 6,46 (tt, J = 54,3, 3,4 Hz, 1H), 4,66 (td, J = 15,1, 3,4 Hz, 2H), 2,23 (tt, J = 7,7, 5,0 Hz, 1H), 1,10-0,98 (m, 4H).
	2-(benzo[d]tiazol-6-il)-4-(6-ciclopropilpiridin-3-il)-6-(2,2-difluoroetoxi)pirido[3,2-c]piridazin-3(2H)-onă	
Exemplul 148		LC-MS (ESI): m/z 504 [M+H] ⁺ . 1H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,54 (s, 1H), 8,69 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,54 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,35 (dd, J = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 8,25 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,86 (dd, J = 8,7, 2,2 Hz, 1H), 7,80 (t, J = 72,8 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 6,41 (tt, J = 54,2, 3,3 Hz, 1H), 4,62 (td, J = 15,1, 3,4 Hz, 3H).
	2-(benzo[d]tiazol-6-il)-6-(2,2-difluoroetoxi)-4-(6-(difluorometoxi)piridin-3-il)pirido[3,2-c]piridazin-3(2H)-onă	
Exemplul 149		LC-MS: m/z 454,2 (M+H) ⁺ . 1H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 8,47

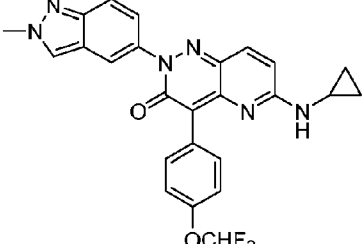
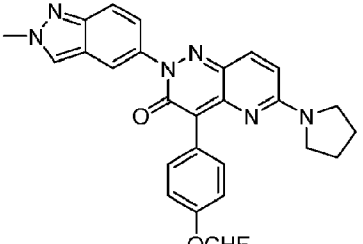
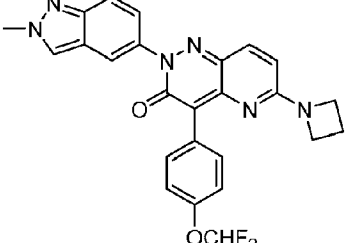
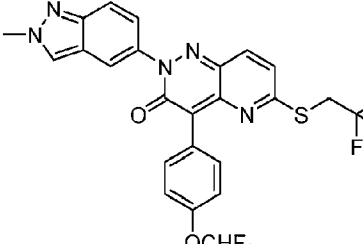
Nr. compus	Structură	Caracterizare
		(s, 1H), 7,99-7,94 (m, 2H), 7,68 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 9,2 Hz, 2,0 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 6,46 (tt, J _{HF} = 54,4 Hz, 3,6 Hz, 1H), 5,86-5,80 (m, 1H), 4,74 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 4,71 (td, J = 14,8 Hz, 3,6 Hz, 2H), 4,19 (s, 3H), 3,92-3,79 (m, 1H), 2,51-2,41 (m, 3H), 2,15-2,02 (m, 1H), 1,95-1,85 (m, 1H), 1,65-1,53 (m, 1H).
Exemplul 150		LC-MS: m/z 473,1 (M+H) ⁺ . 1H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 11,18 (br s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,06-8,01 (m, 3H), 7,71 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,56 (dd, J = 8,4 Hz, 1,6 Hz, 1H), 7,47 (dd, J = 9,2 Hz, 2,0 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,36 (t, J = 2,8 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,49-6,46 (m, 1H), 6,40 (tt, J _{HF} = 54,8 Hz, 3,6 Hz, 1H), 4,56 (td, J = 14,8 Hz, 3,6 Hz, 2H), 4,22 (s, 3H).
Exemplul 151		LC-MS: m/z 470,1 (M+H) ⁺ . 1H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 9,52 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,24 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,87-7,76 (m, 3H), 7,06 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,41 (tt, J _{HF} = 54,4 Hz, 3,2 Hz, 1H), 4,60 (td, J = 14,8 Hz, 3,2 Hz, 2H).
Exemplul 152		LC-MS: m/z 468,2 (M+H) ⁺ . 1H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 8,47 (s, 1H), 7,99-7,93 (m, 2H), 7,68 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 9,2 Hz, 2,0 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 6,46 (tt, J _{HF} = 56,4 Hz, 3,6 Hz, 1H), 5,88-5,82 (m, 1H), 4,71 (td, J _{HF} = 15,2 Hz, 3,6 Hz, 2H), 4,21 (s, 3H), 3,60-3,51 (m, 1H), 3,31 (s, 3H), 2,61-2,41 (m, 3H) 2,21-2,09 (m, 1H), 2,04-1,94 (m, 1H), 1,72-1,58 (m, 1H).
Exemplul 153		LC-MS: m/z 424,1 (M+H) ⁺ . 1H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ:

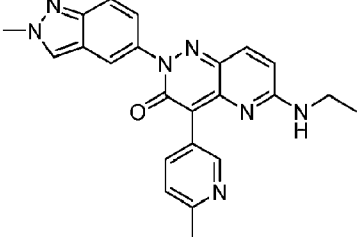
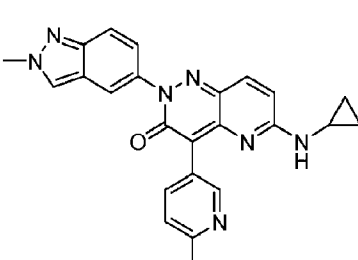
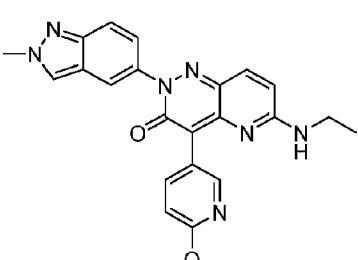
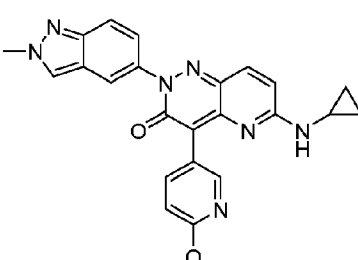
Nr. compus	Structură	Caracterizare
		13,31 (br s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,13 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,76-7,69 (m, 2H), 7,56-7,50 (m, 1H), 7,47 (dd, J = 9,2 Hz, 1,6 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,55 (tt, J _{HF} = 54,0 Hz, 3,2 Hz, 1H), 4,92 (td, J = 14,8 Hz, 3,2 Hz, 2H), 4,23 (s, 3H).
Exemplul 302	<p>6-(2,2-difluoroetoxi)-2-(2-metil-2H-indazol-5-il)-4-(1H-pirazol-5-il) pirido[3,2-c]piridazin-3(2H)-onă (sintetizat de la 4-cloro-2-(2-metil-2H-indazol-5-il)pirido[3,2-c]piridazin-3,6(2H,5H)-dionă & 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilat de terț-butil, apoi de-Boc cu TFA-DCM)</p> 	LC-MS: m/z 439 (M+H) ⁺ . 1H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 8,82 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,07 (dd, J = 8,0 Hz, 2,2 Hz, 1H), 8,01 (dd, J = 2,0 Hz, 0,7 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,45 (dd, J = 9,1 Hz, 2,0 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 4,22 (s, 3H), 4,16 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 2,53 (s, 3H), 1,27-1,17 (m, 1H), 0,58-0,50 (m, 2H), 0,33-0,25 (m, 2H).
Exemplul 303	<p>6-(ciclopropilmetoxi)-2-(2-metil-2H-indazol-5-il)-4-(6-metilpiridin-3-il) pirido[3,2-c]piridazin-3(2H)-onă</p> 	LC-MS: m/z 465 (M+H) ⁺ . 1H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 8,77 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,03 (dd, J = 8,1 Hz, 2,2 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,45 (dd, J = 9,2 Hz, 2,0 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 4,22 (s, 3H), 4,16 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 2,21-2,11 (m, 1H), 1,25-1,21 (m, 1H), 1,05-0,93 (m, 4H), 0,59-0,47 (m, 2H), 0,33-0,22 (m, 2H).
Exemplul 304	<p>2-(benzo[d]tiazol-6-il)-4-(4-ciclopropilfenil)-6-(2,2-difluoroetoxi) pirido[3,2-c]piridazin-3(2H)-onă</p> 	LC-MS: m/z 477 (M+H) ⁺ . 1H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 9,53 (s, 1H), 8,52 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,23 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,83 (dd, J = 8,7 Hz, 2,1 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,15 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,07 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 6,40 (tt, J _{HF} = 54,4 Hz, J = 3,3 Hz, 1H), 4,59 (td, J _{HF} = 15,1 Hz, J = 3,3 Hz, 2H), 2,07-1,90 (m, 1H), 1,08-0,95 (m, 2H), 0,84-0,64 (m, 2H).

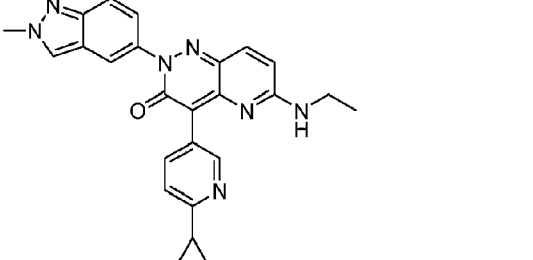
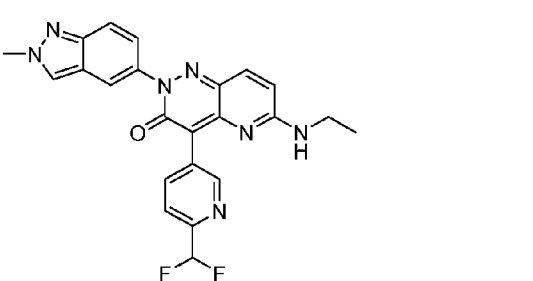
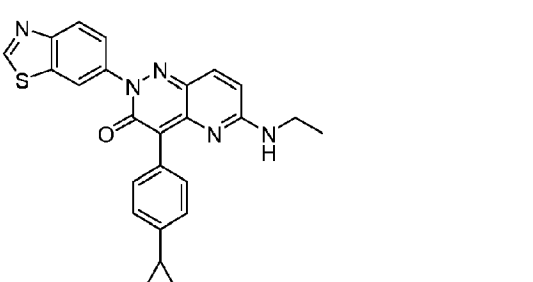
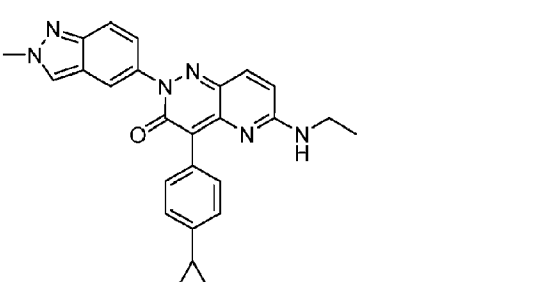
Procedura stabilită mai sus pentru **Procedura generală I (Metoda C)** a fost utilizată pentru a sintetiza următorii compuși prin utilizarea materiilor prime adecvate:

Nr. compus	Structură	Caracterizare
Exemplul 154		LC-MS (ESI): m/z 485,0 [M+H] ⁺ . 1H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 8,83 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,96 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,78-7,76 (m, 3H), 7,68 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,45-7,41 (m, 3H), 6,92 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,27-4,17 (m, 2H), 4,21 (s, 3H).
Exemplul 155		LC-MS (ESI): m/z 443,0 [M+H] ⁺ . 1H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 8,46 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,97-7,95 (m, 3H), 7,67 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,45-7,41 (m, 3H), 6,73 (d, J = 8,4 Hz,
Exemplul 156		1H), 4,22 (s, 3H), 2,88-2,86 (m, 1H), 0,76-0,74 (m, 2H), 0,59-0,54 (m, 2H). LC-MS (ESI): m/z 467,0 [M+H] ⁺ . 1H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 8,67 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,96 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,73 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,45-7,41 (m, 3H), 6,90 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,17 (tt, J _{HF} = 56,0 Hz, J = 3,6 Hz, 1H), 4,22 (s, 3H), 3,79-3,69 (m, 2H).
Exemplul 157		LC-MS (ESI): m/z 449,0 [M+H] ⁺ . 1H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 8,49 (s, 1H), 8,00-7,98 (m, 2H), 7,79 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,71 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,45 (dd, J = 9,2 Hz, 2,0 Hz, 1H), 7,01-6,99 (m, 3H), 4,83 (t, J = 4,0 Hz, 1H), 4,71 (t, J = 4,0 Hz, 1H), 4,59 (t, J = 4,0 Hz, 1H), 4,51 (t, J = 4,0 Hz, 1H), 4,23 (s, 3H).
Exemplul 158	6-(2-fluoroetoxi)-4-(4-(metoxi-d ₃)fenil)-2-(2-metil-2H-indazol-5-il)pirido[3,2-c] piridazin-3(2H)-onă	LC-MS (ESI): m/z 480,2 [M+H] ⁺ . 1H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ:

Nr. compus	Structură	Caracterizare
		8,50 (s, 1H), 8,03 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,86-7,83 (m, 3H), 7,71 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,47 (dd, J = 8,8 Hz, 1,6 Hz, 1H), 7,34 (t, J _{HF} = 74,0 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,21 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,23 (s, 3H), 3,08 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 1,22 (t, J = 7,2 Hz, 3H).
	4-(4-(difluorometoxi)fenil)-6-(etiltio)-2-(2-metil-2H-indazol-5-il)pirido[3,2-c]piridazin-3(2H)-onă	
Exemplul 159		LC-MS (ESI): m/z 463,0 [M+H] ⁺ . 1H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 8,46 (s, 1H), 8,32 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,67 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,41 (dd, J = 9,2 Hz, 2,0 Hz, 1H), 7,31 (t, J _{HF} = 74,0 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,79 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,22 (s, 3H), 3,45-3,21 (m, 2H), 1,15 (t, J = 7,2 Hz, 3H).
	4-(4-(difluorometoxi)fenil)-6-(etilamino)-2-(2-metil-2H-indazol-5-il)pirido[3,2-c]piridazin-3(2H)-onă	
Exemplul 160		LC-MS (ESI): m/z 517,1 [M+H] ⁺ . 1H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 8,80 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,96 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,77 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,42 (dd, J = 9,2 Hz, 2,0 Hz, 1H), 7,32 (t, J _{HF} = 74,0 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,91 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,27-4,18 (m, 2H), 4,21 (s, 3H).
	4-(4-(difluorometoxi)fenil)-2-(2-metil-2H-indazol-5-il)-6-((2,2,2-trifluoroetil)amino)pirido[3,2-c]piridazin-3(2H)-onă	
Exemplul 161		LC-MS (ESI): m/z 469,0 [M+H] ⁺ . 1H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 8,43 (s, 1H), 7,94 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,64 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 8,8 Hz, 2,0 Hz, 1H), 7,28 (t, J _{HF} = 74,0 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,88 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,16 (s, 3H).
	4-(4-(difluorometoxi)fenil)-6-(etoxi-d5)-2-(2-metil-2H-indazol-5-il)pirido[3,2-c]piridazin-3(2H)-onă	
Exemplul 162		LC-MS (ESI): m/z 475,1 [M+H] ⁺ . 1H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ:

Nr. compus	Structură	Caracterizare
		8,47 (s, 1H), 8,42 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 7,95 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,42 (dd, J = 9,2 Hz, 2,0 Hz, 1H), 7,30 (t, J _{HF} = 74,0 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,73 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,22 (s, 3H), 2,89-2,86 (m, 1H) 0,77-0,73 (m, 2H), 0,58-0,54 (m, 2H).
	6-(ciclopilamino)-4-(4-(difluorometoxi)fenil)-2-(2-metil-2H-indazol-5-il)pirido[3,2-c]piridazin-3(2H)-onă	
Exemplul 163		1H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,46 (s, 1H), 7,95 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,73 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 9,1, 2,0 Hz, 1H), 7,31 (t, J = 74,3 Hz, 1H), 7,20-7,15 (m, 2H), 7,06 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 4,21 (s, 3H), 3,64 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,55 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 1,99 (p, J = 6,2 Hz, 2H), 1,89 (p, J = 6,4 Hz, 2H).
	4-(4-(difluorometoxi)fenil)-2-(2-metil-2H-indazol-5-il)-6-(pirolidin-1-il) pirido[3,2-c]piridazin-3(2H)-onă	
Exemplul 164		1H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,46 (s, 1H), 7,94 (dd, J = 2,0, 0,8 Hz, 1H), 7,92-7,84 (m, 2H), 7,70 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,70 - 7,63 (m, 1H), 7,42 (dd, J = 9,2, 2,0 Hz, 1H), 7,30 (t, J = 74,2 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 6,80 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 4,36-4,26 (m, 2H), 4,21 (s, 3H), 4,14-4,04 (m, 2H), 2,34 (h, J = 7,3 Hz, 2H).
	6-(azetidin-1-il)-4-(4-(difluorometoxi)fenil)-2-(2-metil-2H-indazol-5-il)pirido[3,2-c]piridazin-3(2H)-onă	
Exemplul 165		LC-MS: m/z 534,1 (M+H) ⁺ . 1H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 8,51 (s, 1H), 8,04 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 7,80 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,71 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,48 (dd, J = 9,2 Hz, 2,0 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,33 (t, J _{HF} = 74,0 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4,22 (s, 3H), 4,19 (q, J = 10,4 Hz, 2H).
	4-(4-(difluorometoxi)fenil)-2-(2-metil-2H-indazol-5-il)-6-((2,2,2-trifluoroetil)tio)pirido[3,2-c]piridazin-3(2H)-onă	
Exemplul 305		LC-MS: m/z 412 (M+H) ⁺ . 1H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 8,84 (d, J =

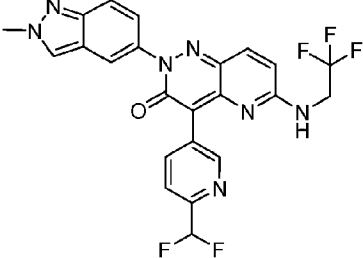
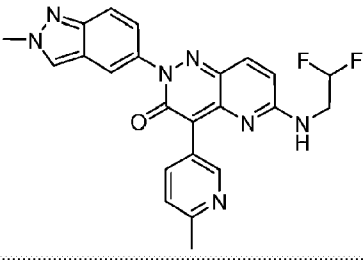
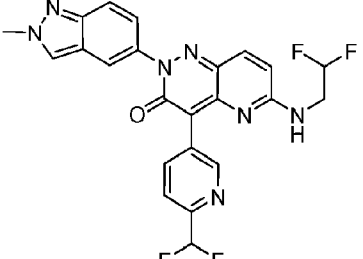
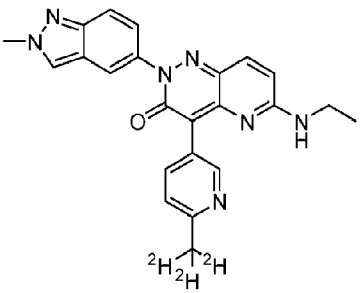
Nr. compus	Structură	Caracterizare
		2,0 Hz, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,36 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 8,07 (dd, J = 8,0 Hz, 2,2 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,41 (dd, J = 9,2 Hz, 2,0 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 4,21 (s, 3H), 3,21 (br, 2H), 2,5 (s, 3H), 1,13 (t, J = 7,2 Hz, 3H).
	6-(etilamino)-2-(2-metil-2H-indazol-5-il)-4-(6-metilpiridin-3-il)pirido[3,2-c] piridazin-3(2H)-onă	
Exemplul 306		LC-MS: m/z 424 (M+H)+. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 8,95 (s, 1H), 8,52 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,19 (dd, J = 8,1 Hz, 2,1 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,67 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,41 (dd, J = 9,2 Hz, 2,0 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 4,21 (s, 3H), 2,89-2,82 (m, 1H), 2,51 (s, 3H), 0,76-0,72 (m, 2H), 0,59-0,54 (m, 2H).
	6-(ciclopropilamino)-2-(2-metil-2H-indazol-5-il)-4-(6-metilpiridin-3-il)pirido[3,2-c]piridazin-3(2H)-onă	
Exemplul 307		LC-MS: m/z 428 (M+H)+. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 8,61 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,36 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 8,13 (dd, J = 8,6 Hz, 2,3 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,40 (dd, J = 9,1 Hz, 2,0 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,21 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 3,45 (s, 2H), 1,14 (t, J = 7,2 Hz, 3H).
	6-(etilamino)-4-(6-metoxipiridin-3-il)-2-(2-metil-2H-indazol-5-il)pirido[3,2-c] piridazin-3(2H)-onă	
Exemplul 308		LC-MS: m/z 440 (M+H)+. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 8,72 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,27 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,67 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,41 (dd, J = 9,2 Hz, 1,9 Hz, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 4,21 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 2,89-2,82 (m, 1H), 0,76-0,72 (m, 2H), 0,59-0,54 (m, 2H).
	6-(ciclopropilamino)-4-(6-metoxipiridin-3-il)-2-(2-metil-2H-indazol-5-il)pirido[3,2-c]piridazin-3(2H)-onă	
Exemplul 309		LC-MS: m/z 438 (M+H)+. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 8,77 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,33 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,03 (dd, J = 8,1 Hz, 2,2 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 9,5 Hz, 1H),

Nr. compus	Structură	Caracterizare
		
	4-(6-ciclopropilpiridin-3-il)-6-(etilamino)-2-(2-metil-2H-indazol-5-il)pirido[3,2-c]piridazin-3(2H)-onă	7,40 (dd, J = 9,2 Hz, 2,0 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,20 (s, 3H), 3,24 (br, 2H), 2,14-2,11 (m, 1H), 1,14 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 0,97-0,94 (m, 4H).
Exemplul 310		LC-MS: m/z 448 (M+H)+. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 9,06 (s, 1H), 8,52-8,43 (m, 2H), 8,38 (dd, J = 8,1 Hz, 1,9 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,42 (dd, J = 9,1 Hz, 2,0 Hz, 1H), 6,99 (t, J _{HF} = 55,1 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,21 (s, 3H), 3,34 (br, 2H), 1,14 (t, J = 7,2 Hz, 3H).
	4-(6-(difluorometil)piridin-3-il)-6-(etilamino)-2-(2-metil-2H-indazol-5-il)pirido[3,2-c]piridazin-3(2H)-onă	
Exemplul 311		LC-MS: m/z 440 (M+H)+. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 9,49 (s, 1H), 8,46 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,29 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 8,19 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,77 (dd, J = 8,8 Hz, 2,1 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,59 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 6,79 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 3,41 (br, 2H), 1,98-1,92 (m, 1H), 1,14 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,02-0,91 (m, 2H), 0,76-0,62 (m, 2H).
	2-(benzo[d]tiazol-6-il)-4-(4-ciclopropilfenil)-6-(etilamino)pirido[3,2-c]piridazin-3(2H)-onă	
Exemplul 312		LC-MS: m/z 437 (M+H)+. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 8,45 (s, 1H), 8,22 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,67 (t, J = 9,3 Hz, 3H), 7,58 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 9,1 Hz, 2,0 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,76 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 4,21 (s, 3H), 3,30 (br, 2H), 2,02-1,87 (m, 1H), 1,14 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,02-0,90 (m, 2H), 0,77-0,64 (m, 2H).
	4-(4-ciclopropilfenil)-6-(etilamino)-2-(2-metil-2H-indazol-5-il)pirido[3,2-c]piridazin-3(2H)-onă	
Exemplul 313		LC-MS: m/z 464 (M+H)+. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 8,63 (d, J =

Nr. compus	Structură	Caracterizare
		2,3 Hz, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,30 (dd, J = 8,6 Hz, 2,3 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 1,12 (t, $J_{\text{HF}} = 73,2$ Hz, 1H), 7,66 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,40 (dd, J = 9,1 Hz, 2,0 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 4,18 (s, 3H), 3,34 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 1,12 (t, J = 7,2 Hz, 3H).
	4-(6-(difluorometoxi)piridin-3-il)-6-(etilamino)-2-(2-metil-2H-indazol-5-il) pirido[3,2-c]piridazin-3(2H)-onă	
Exemplul 314		LC-MS: m/z 501 (M+H)+. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ : 8,77 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,07-7,98 (m, 3H), 7,70 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,45 (dd, J = 9,2 Hz, 2,0 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 4,57-4,46 (m, 1H), 4,35-4,14 (m, 4H), 2,26-2,11 (m, 2H), 1,71-1,98 (m, 1H), 1,50-1,45 (m, 1H), 1,02-0,83 (m, 4H).
	4-(6-ciclopropilpiridin-3-il)-6-((2,2-difluorociclopropil)metoxi)-2-(2-metil-2H-indazol-5-il)pirido[3,2-c]piridazin-3(2H)-onă	

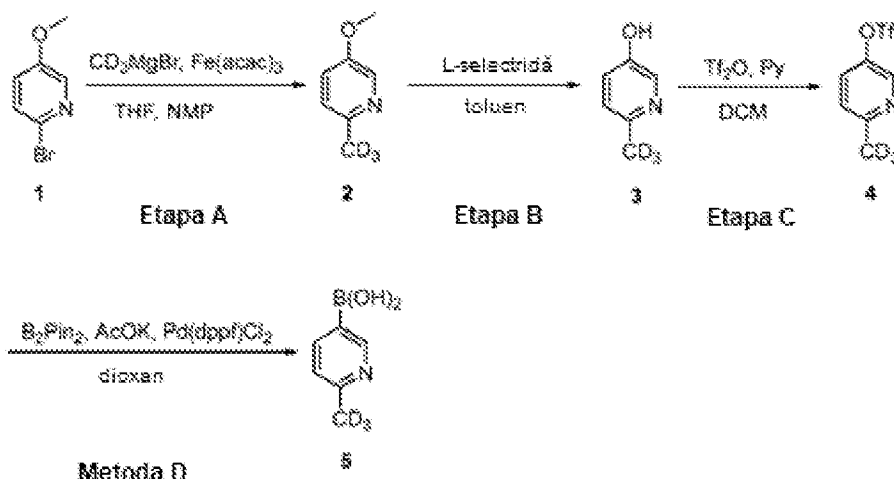
Procedura stabilită mai sus pentru **Procedura generală I (Metoda D)** a fost utilizată pentru a sintetiza următorii compuși prin utilizarea materiilor prime adecvate:

Nr. compus	Structură	Caracterizare
Exemplul 315		LC-MS: m/z 464 (M+H)+. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ : 8,75 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,48 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,00 (dd, J = 8,1 Hz, 2,1 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,40 (dd, J = 9,2 Hz, 1,9 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 4,20 (s, 3H), 3,20 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 2,15-2,09 (m, 1H), 1,12-0,86 (m, 5H), 0,50-0,36 (m, 2H), 0,22-0,09 (m, 2H).
	6-((ciclopropilmetil)amino)-4-(6-ciclopropilpiridin-3-il)-2-(2-metil-2H-indazol-5-il)pirido[3,2-c]piridazin-3(2H)-onă	
Exemplul 316		LC-MS: m/z 466 (M+H)+. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ : 9,15 (s, 1H), 8,53 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 8,48 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 8,01-7,88 (m, 2H), 7,66 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 7,43 (dd, J = 9,2 Hz, 1,9 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,21 (s, 3H), 3,31 (br, 2H), 1,14 (t, J = 7,2 Hz, 3H).
	4-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)-6-(etilamino)-2-(2-metil-2H-indazol-5-il)pirido[3,2-c]piridazin-3(2H)-onă	

Nr. compus	Structură	Caracterizare
Exemplul 317	<p data-bbox="395 271 895 376">6-(etilamino)-2-(2-metil-2H-indazol-5-il)-4-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirido[3,2-c]piridazin-3(2H)-onă</p> 	<p data-bbox="895 383 1361 629">LC-MS: m/z 502 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9,06 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,33 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,44 (dd, J = 9,1 Hz, 1,9 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 6,92 (t, J_{HF} = 55,2 Hz, 1H), 4,21 (s, 5H).</p>
Exemplul 318	<p data-bbox="395 689 895 824">4-(6-(difluorometil)piridin-3-il)-2-(2-metil-2H-indazol-5-il)-6-((2,2,2-trifluoroetil)amino)pirido[3,2-c]piridazin-3(2H)-onă</p> 	<p data-bbox="895 824 1361 1137">LC-MS: m/z 448 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,79 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,73 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,04 (dd, J = 8,0 Hz, 2,2 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,68 (dd, J = 9,2 Hz, 1H), 7,41 (dd, J = 9,2 Hz, 2,0 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 6,15 (tt, J_{HF} = 56,0 Hz, J = 3,8 Hz, 1H), 4,21 (s, 3H), 3,75 (t, J_{HF} = 15,8 Hz, 2H), 2,51 (s, 3H).</p>
Exemplul 319	<p data-bbox="395 824 895 1227">6-((2,2-difluoroetil)amino)-2-(2-metil-2H-indazol-5-il)-4-(6-metilpiridin-3-il)pirido[3,2-c]piridazin-3(2H)-onă</p> 	<p data-bbox="895 1227 1361 1541">LC-MS: m/z 484 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9,02 (s, 1H), 8,81 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,36 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 9,1 Hz, 1,9 Hz, 1H), 7,00 (t, J_{HF} = 55,0 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 6,16 (tt, J_{HF} = 56,4 Hz, J = 3,8 Hz, 1H), 4,21 (s, 3H), 3,75 (t, J_{HF} = 15,8 Hz, 2H).</p>
Exemplul 320	<p data-bbox="395 1227 895 1641">6-(etilamino)-2-(2-metil-2H-indazol-5-il)-4-(6-(metil-d₃)piridin-3-il)pirido[3,2-c]piridazin-3(2H)-onă</p> 	<p data-bbox="895 1641 1361 1955">LC-MS: m/z 415 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 8,85 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,07 (dd, J = 8,1 Hz, 2,2 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,41 (dd, J = 9,1 Hz, 2,0 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 4,21 (s, 3H), 3,33 (q, J = 7,2 Hz, 2H, suprapus cu maximul H₂O), 1,14 (t, J = 7,2 Hz, 3H).</p>
	6-(etilamino)-2-(2-metil-2H-indazol-5-il)-4-	

Nr. compus	Structură	Caracterizare
	(6-(metil-d ₃)piridin-3-il)pirido[3,2-c]piridazin-3(2H)-onă	
	Preparat utilizând intermediarul acid (6-(metil-d ₃)piridin-3-il)boronic cum s-a descris.	

Sinteza intermediarului acid (6-(metil-d₃)piridin-3-il)boronic:



5 Etapa A: 5-metoxi-2-(metil-d₃)piridină

La o soluție de 2-bromo-5-metoxipiridină (7 g, 37,2 mmol, 1,0 echiv.) și Fe(acac)₃ (1,31 g, 3,71 mmol, 0,1 echiv.) în THF anhidru (70 mL) s-a adăugat CD₃MgI (1 M în THF) (93 mL, 93 mmol, 2,5 echiv.) în picătură la 0°C sub atmosferă de N₂, amestecul rezultat fiind agitat timp de 3 ore la 0°C. După terminare, reacția a fost stinsă prin adăugare de NH₄Cl (sat. apos) (200 mL), apoi extrasă cu EtOAc (70 mL x 3), straturile organice combinate au fost spălate cu saramură (100 mL), uscate pe Na₂SO₄ și concentrate sub presiune redusă, reziduu a fost purificat prin cromatografie rapidă pe coloană cu gel de siliciu pentru a da 5-metoxi-2-(metil-d₃)piridină (4 g, 85%) ca ulei incolor. LC-MS (ESI): *m/z* 127 [M+H]⁺.

Etapa B: 6-(metil-d₃)piridin-3-ol

La o soluție de 5-metoxi-2-(metil-d₃)piridină (1,6 g, 12,6 mmol, 1,0 echiv.) în toluen uscat (20 mL) s-a adăugat *L*-selectridă (1 M în THF) (37,8 mL, 37,8 mmol, 3,0 echiv.) printr-o pâlnie de picurare la 0°C în picătură, după adăugare, amestecul de reacție a fost lăsat să se încălzească la temperatura camerei, apoi mutat într-o baie de ulei preîncălzită (110°C), și agitat timp de 3 ore suplimentare. După terminare, reacția a fost răcită din nou până la 0°C, stinsă prin adăugare cu grijă de MeOH (10 mL), amestecul rezultat a fost concentrat sub presiune redusă, reziduu a fost purificat prin cromatografie rapidă pe coloană cu gel de siliciu pentru a da 6-(metil-d₃)piridin-3-ol (1,2 g, 84,3%) ca solid galben pal. LC-MS (ESI): *m/z* 113 [M+H]⁺.

Etapa C: Trifluorometansulfonat de 6-(metil-d₃)piridin-3-il

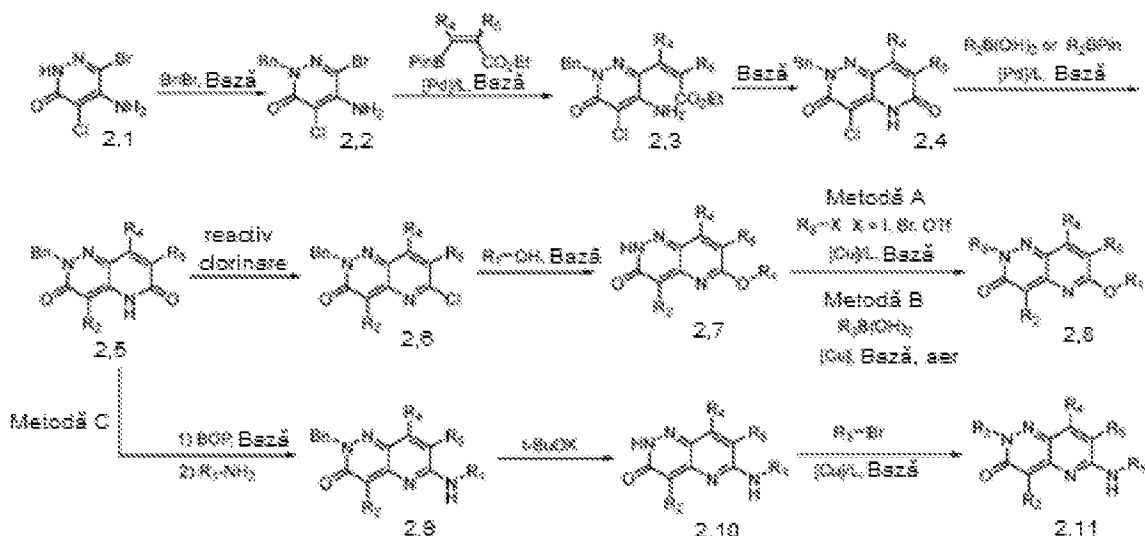
La o soluție de 6-(metil-d₃)piridin-3-ol (500 mg, 4,46 mmol, 1,0 echiv.) și piridină (0,54 mL, 6,69 mmol, 1,5 echiv.) în DCM uscat (10 mL), a fost adăugat anhidridă triflică (1,13 mL, 6,69 mmol, 1,5 echiv.) prin seringă la 0°C în picătură. Amestecul rezultat a fost lăsat să se încălzească la temperatura camerei și a fost agitat timp de 2 ore suplimentare. După terminare, reacția a fost stinsă prin adăugare de H₂O (20 mL), apoi extrasă cu EtOAc (20 mL x 3), straturile organice combinate au fost spălate cu HCl diluat (0,5 N, apos) (20 mL), saramură (20 mL), uscate pe Na₂SO₄ și concentrate sub presiune redusă, reziduu a fost purificat prin cromatografie rapidă pe coloană cu gel de siliciu pentru a da trifluorometansulfonatul de 6-(metil-d₃)piridin-3-il (1,0 g, 91%) ca ulei incolor. LC-MS (ESI): *m/z* 245 [M+H]⁺.

Etapa D: Acid (6-(metil-d₃)piridin-3-il)boronic

La o soluție de trifluorometansulfonat de 6-(metil-d₃)piridin-3-il (1,0 g, 4,09 mmol, 1,0 echiv.) în 1,4-dioxan uscat (10 mL), s-au adăugat bis(pinacolato)diboron (2,08 g, 8,2 mmol, 2,0 echiv.), KOAc (1,6 g, 16,4 mmol, 4,0 echiv.) și Pd(dppf)Cl₂ (300 mg, 0,41 mmol, 0,1 echiv.). Amestecul rezultat a fost agitat la 100°C sub atmosferă de N₂ timp de 16 ore. După terminare, amestecul brut a fost filtrat printr-un

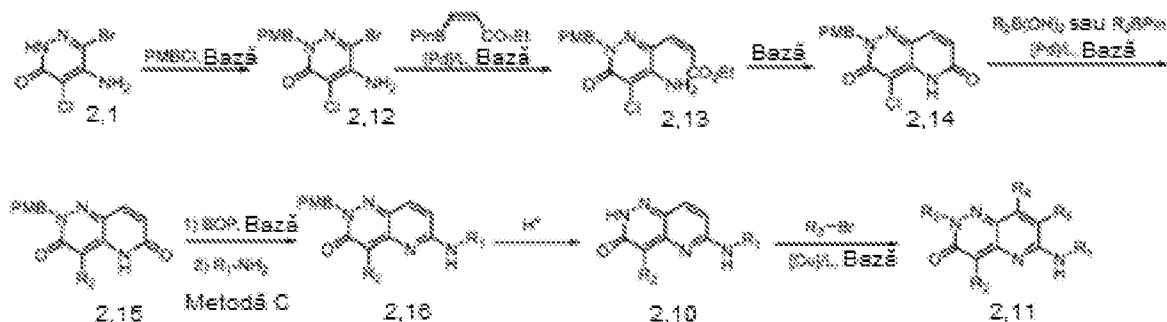
tampon scurt de Celite®, filtratul a fost concentrat sub presiune redusă, reziduul a fost purificat prin RP-prep-HPLC pentru a da acid (6-(metil-d₃)piridin-3-il)boronic (460 mg, 80%). LC-MS (ESI): *m/z* 141 [M+H]⁺.

Procedură generală II:



- 5 Compușii de structură 2,8 și 2,11 au fost obținuți prin schema reprezentată ca Procedură generală II. Începând cu piridazinona 2,1, heterociclul a fost benzilat pentru a genera compusul 2,2. Grupările R₄ și R₅ dorite au fost introduse utilizând o cuplare încrucișată Suzuki pentru a da compușii de structură 2,3. Compusul 2,3 a fost apoi ciclizat sub condiții bazice pentru a genera compusul biciclic 2,4. Gruparea R₂ dorită a fost introdusă utilizând o cuplare Suzuki pentru a genera compusul 2,5.
- 10 Compusul 2,5 a fost apoi clorinat pentru a genera clorura de aril 2,6. Gruparea R₁ dorită a fost introdusă prin substituție aromatică nucleofilică, care a debenzilat concomitent miezul heterociclic pentru a genera compusul 2,7. În final, gruparea R₃ dorită a fost introdusă utilizând o cuplare Ullmann (Metoda A) sau o cuplare Chan-Lam (Metoda B) pentru a da compușii de structură 2,8. Alternativ, compusul 2,5 ar putea fi activat cu BOP și reacționat cu amina R_i dorită pentru a da heterociclul 2,9 (Metoda C). Gruparea benzil a fost îndepărtată utilizând t-BuOK pentru a da heterociclul 2,10 și gruparea R₃ dorită a fost introdusă utilizând o cuplare Ullmann pentru a da compușii de structură 2,11.

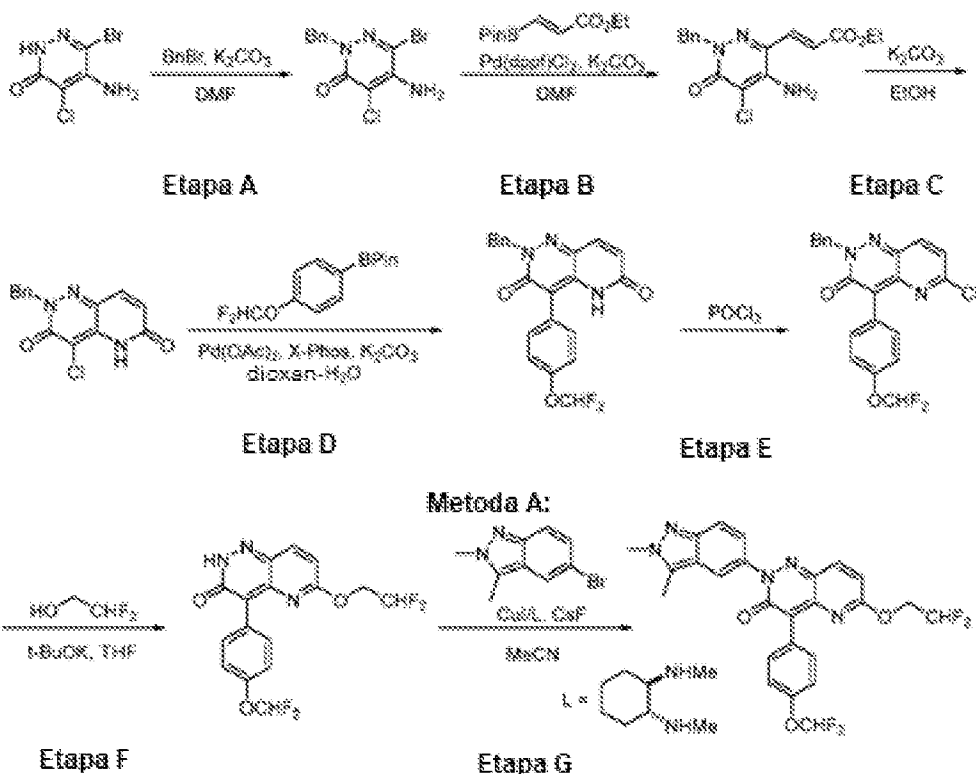
Procedura generală Ila (Metoda C):



- 20 Procedura generală Ila (Metoda C) a fost dezvoltată mai târziu utilizând PMB ca o grupare de protecție alternativă la gruparea de protecție Bn prezentată în Procedura generală II (Metoda C). Deprotejarea heterociclului 2,16 sub condiții acide a condus la o sinteză convergentă a structurilor compusului 2,11.

Preparare din Exemplul 166 prin Procedura generală II (Metoda A):

25

**Etapa A: 5-amino-2-benzil-6-bromo-4-cloropiridazin-3(2H)-onă**

La o soluție de 5-amino-6-bromo-4-cloropiridazin-3(2H)-onă (3 g, 13,4 mmol, 1,0 echiv.), K₂CO₃ (3,7 g, 26,8 mmol, 2,0 echiv.) în DMF (50 mL) a fost adăugat BnBr (2,5 g, 14,7 mmol, 1,1 echiv.), amestecul de reacție fiind agitat la 80°C peste noapte. Amestecul de reacție a fost diluat cu apă (50 mL) și extras cu EtOAc (50 mL x 3), straturile organice combinate au fost spălate cu saramură (50 mL), uscate pe Na₂SO₄ și concentrate sub presiune redusă, reziduul a fost purificat prin cromatografie rapidă pe coloană cu gel de siliciu pentru a da 5-amino-2-benzil-6-bromo-4-cloropiridazin-3(2H)-onă ca solid alb (2,46 g, randament 59%). LC-MS (ESI) *m/z* 314, 316 [M+H]⁺.

Etapa B: (E)-3-(4-amino-1-benzil-5-cloro-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)acrilat de etil

La o soluție de 5-amino-2-benzil-6-bromo-4-cloropiridazin-3(2H)-onă (2,46 g, 7,8 mmol, 1,0 echiv.), K₂CO₃ (2,2 g, 15,6 mmol, 2,0 echiv.), (E)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)acrilat de etil (1,94 g, 8,6 mmol, 1,1 echiv.) în DMF (40 mL) a fost adăugat Pd(dppf)Cl₂ (0,57 g, 0,8 mmol, 0,1 echiv.) sub atmosferă de N₂, amestecul de reacție fiind agitat la 100°C timp de 3 ore. Amestecul de reacție a fost diluat cu H₂O (50 mL) și extras cu EtOAc (50 mL x 3), straturile organice combinate au fost spălate cu saramură (50 mL), uscate pe Na₂SO₄ și concentrate sub presiune redusă, reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu gel de siliciu pentru a da (E)-3-(4-amino-1-benzil-5-cloro-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)acrilat de etil ca solid maro (1,89 g, randament 71%). LC-MS (ESI): *m/z* 334 [M+H]⁺.

Etapa C: 2-benzil-4-cloropirido[3,2-c]piridazin-3,6(2H,5H)-dionă

La o soluție agitată de (E)-3-(4-amino-1-benzil-5-cloro-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)acrilat de etil (1,89 g, 5,66 mmol, 1,0 echiv.) în EtOH (20 mL) a fost adăugat K₂CO₃ (2,34 g, 16,98 mmol, 3,0 echiv.), amestecul de reacție fiind agitat la 80°C peste noapte. Amestecul de reacție a fost diluat cu apă (30 mL) și extras cu EtOAc (30 mL x 3), straturile organice combinate au fost uscate pe Na₂SO₄ și concentrate sub presiune redusă pentru a da 2-benzil-4-cloropirido[3,2-c]piridazin-3,6(2H,5H)-dionă brută ca solid maro (1,5 g), care a fost utilizată în etapa următoare fără purificare suplimentară. LC-MS (ESI): *m/z* 288 [M+H]⁺.

Etapa D: 2-benzil-4-(4-(difluorometoxi)fenil)pirido[3,2-c]piridazin-3,6(2H,5H)-dionă

La o soluție agitată de 2-benzil-4-cloropirido[3,2-c]piridazin-3,6(2H,5H)-dionă (1,5 g, 5,2 mmol, 1,0 echiv.), 2-(4-(difluorometoxi)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan (2 g, 7,2 mmol, 1,4 echiv.), K₂CO₃ (1,54 g, 11,1 mmol, 2,1 echiv.), X-Phos (0,52 g, 1,1 mmol, 0,2 echiv.) în amestec de dioxan/H₂O (88 mL, 10/1, v/v) a fost adăugat Pd(OAc)₂ (0,12 g, 0,55 mmol, 0,1 echiv.) sub atmosferă de N₂. Amestecul de reacție a fost agitat la 110°C peste noapte. Amestecul de reacție a fost concentrat sub presiune redusă, purificat prin cromatografie pe coloană cu gel de siliciu pentru a da 2-benzil-4-(4-

(difluorometoxi)fenil)pirido[3,2-c]piridazin-3,6(2H,5H)-dionă (1,4 g, randament 68%) ca solid alb. LC-MS (ESI): m/z 396 [M+H]⁺.

Etapa E: 2-benzil-6-cloro-4-(4-(difluorometoxi)fenil)pirido[3,2-c]piridazin-3(2H)-onă

2-benzil-4-(4-(difluorometoxi)fenil)pirido[3,2-c]piridazin-3,6(2H,5H)-diona (400 mg, 1,01 mmol, 1,0 echiv.) a fost dizolvată în POCl₃ (4 mL), amestecul rezultat a fost agitat la 80°C timp de 4 ore. Excesul de POCl₃ a fost îndepărtat sub presiune redusă și reziduul a fost turnat pe gheață răcită cu NaHCO₃ (sat. apos) (20 mL) și extras cu DCM (30 mL x 3), straturile organice combinate au fost uscate pe Na₂SO₄ și concentrate sub presiune redusă pentru a da 2-benzil-6-cloro-4-(4-(difluorometoxi)fenil)pirido[3,2-c]piridazin-3(2H)-onă brută, ca solid galben (400 mg, randament 95%). LC-MS (ESI): m/z 414 [M+H]⁺.

Etapa F: 6-(2,2-difluoroetoxi)-4-(4-(difluorometoxi)fenil)pirido[3,2-c]piridazin-3(2H)-onă

La o soluție de 2-benzil-6-cloro-4-(4-(difluorometoxi)fenil)pirido[3,2-c]piridazin-3(2H)-onă (400 mg, 0,97 mmol, 1,0 echiv.), 2,2-difluoroetan-1-ol (396 mg, 4,8 mmol, 5,0 echiv.) în THF anhidru (8 mL) s-a adăugat t-BuOK (541 mg, 4,8 mmol, 5,0 echiv.) în câteva porții la 0°C, și după adăugare, amestecul de reacție a fost agitat la temperatura camerei peste noapte. Amestecul de reacție a fost diluat cu H₂O (10 mL) și extras cu EtOAc (30 mL x 3), straturile organice combinate au fost uscate pe Na₂SO₄ și concentrate sub presiune redusă, reziduul a fost purificat prin cromatografie rapidă pe coloană cu gel de siliciu pentru a da 6-(2,2-difluoroetoxi)-4-(4-(difluorometoxi)fenil)pirido[3,2-c]piridazin-3(2H)-onă ca solid galben (150 mg, randament 42%). LC-MS (ESI): m/z 370 [M+H]⁺.

Etapa G: 6-(2,2-difluoroetoxi)-4-(4-(difluorometoxi)fenil)-2-(2,3-dimetil-2H-indazol-5-il)pirido[3,2-c]piridazin-3(2H)-onă (Metoda A)

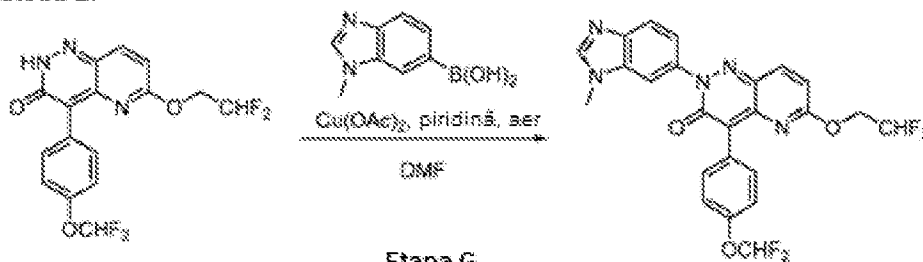
La o suspensie agitată de 6-(2,2-difluoroetoxi)-4-(4-(difluorometoxi)fenil)pirido[3,2-c]piridazin-3(2H)-onă (70 mg, 0,19 mmol, 1,0 echiv.) în MeCN (3 mL) s-au adăugat 5-bromo-2,3-dimetil-2H-indazol (64,0 mg, 0,28 mmol, 1,5 echiv.), CuI (36,2 mg, 0,19 mmol, 1,0 echiv.), N¹,N²-dimetilciclohexan-1,2-diamină (26,9 mg, 0,19 mmol, 1,0 echiv.) și CsF (57,6 mg, 0,38 mmol, 2,0 echiv.). Reacția a fost agitată într-un tub etanșat la 85°C peste noapte sub atmosferă de N₂ și a fost concentrată sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin prep-HPLC pentru a da 6-(2,2-difluoroetoxi)-4-(4-(difluorometoxi)fenil)-2-(2,3-dimetil-2H-indazol-5-il)pirido[3,2-c]piridazin-3(2H)-onă (**Exemplul 166**).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,07 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,62 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,42 (dd, J = 9,1 Hz, 2,0 Hz, 1H), 7,35 (t, J_{HF} = 72,0 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,06 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 6,41 (tt, J_{HF} = 54,4 Hz, J = 3,3 Hz, 1H), 4,59 (td, J_{HF} = 15,1 Hz, J = 3,3 Hz, 2H), 4,10 (s, 3H), 2,64 (s, 3H).

LC-MS (ESI): m/z 514 [M+H]⁺.

Preparare din Exemplul 167 prin Procedura generală II (Metoda B):

Metoda B:



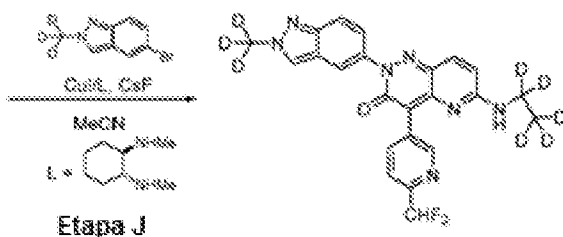
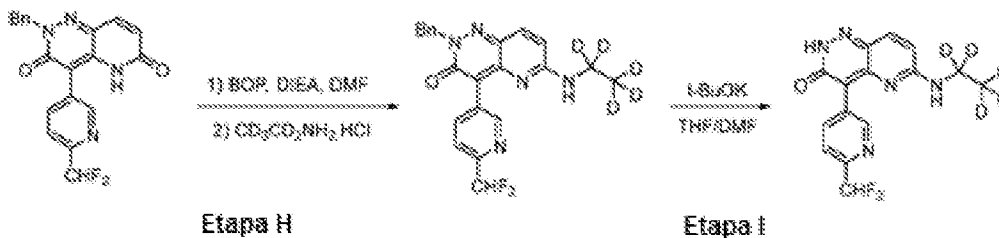
Etapa G: 6-(2,2-difluoroetoxi)-4-(4-(difluorometoxi)fenil)-2-(1-metil-1H-benzo[d]imidazol-6-il)pirido[3,2-c]piridazin-3(2H)-onă (Metoda B)

La o suspensie de 6-(2,2-difluoroetoxi)-4-(4-(difluorometoxi)fenil)pirido[3,2-c]piridazin-3(2H)-onă (70 mg, 0,19 mmol, 1,0 echiv.) în DMF (5 mL) s-au adăugat acid 1-metil-1H-benzo[d]imidazol-6-ilboronic (33,4 mg, 0,23 mmol, 1,2 echiv.), Cu(OAc)₂ (34,5 mg, 0,19 mmol, 1,0 echiv.) și piridină (30,0 mg, 0,38 mmol, 2,0 echiv.). După adăugare, amestecul a fost agitat la 50°C peste noapte sub aer atmosferic, amestecul de reacție a fost stins prin adăugare de H₂O (10 mL) și extras cu EtOAc (10 mL x 3). Stratul organic combinat a fost uscat pe Na₂SO₄ anhidru și concentrat sub presiune redusă, reziduul a fost purificat prin prep-HPLC pentru a da 6-(2,2-difluoroetoxi)-4-(4-(difluorometoxi)fenil)-2-(1-metil-1H-benzo[d]imidazol-6-il)pirido[3,2-c]piridazin-3(2H)-onă (**Exemplul 167**).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,34 (s, 1H), 8,06 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,79 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,47 (dd, J = 8,6 Hz, 2,0 Hz, 1H), 7,35 (t, J_{HF} = 72,0 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,07 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 6,41 (tt, J_{HF} = 54,4 Hz, 3,3 Hz, 1H), 4,60 (td, J_{HF} = 15,1 Hz, 3,3 Hz, 2H), 3,88 (s, 3H).

LC-MS (ESI): m/z 500 $[M+H]^+$.

Preparare din Exemplul 321 prin Procedura generală II (Metoda C):

**5 Etapa H: 2-benzil-4-(6-(difluorometil)piridin-3-il)-6-((etil-d₅)amino)pirido[3,2-c] piridazin-3(2H)-onă**

La o soluție de 2-benzil-4-(6-(difluorometil)piridin-3-il)pirido[3,2-c]piridazin-3,6(2H,5H)-dionă (250 mg, 0,66 mmol, 1,0 echiv.) în DMF (2 mL) s-au adăugat BOP (436 mg, 0,99 mmol, 1,5 echiv.) și DIEA (584 μ L, 3,29 mmol, 5,0 echiv.), amestecul de reacție a fost agitat la temperatura camerei timp de 1 oră, apoi s-a adăugat clorhidrat de etilamină-d₅ (86 mg, 0,99 mmol, 1,5 echiv.), amestecul rezultat a fost agitat la temperatura camerei timp de 0,5 ore suplimentare. După terminare, reacția a fost stinsă prin adăugare de gheață cu apă (10 mL) și extrasă cu EtOAc (10 mL x 3), uscată pe Na₂SO₄ și concentrată sub presiune redusă, reziduul a fost purificat prin cromatografie rapidă pe coloană cu gel de siliciu pentru a da 4-(6-(difluorometil)piridin-3-il)-6-((etil-d₅)amino)piridopiridazin-3(2H)-onă (234 mg, 86%) ca solid galben. LC-MS (ESI): m/z 413 $[M+H]^+$.

15 Etapa I: 4-(6-(difluorometil)piridin-3-il)-6-((etil-d₅)amino)pirido[3,2-c]piridazin-3(2H)-onă

La o soluție de 2-benzil-4-(6-(difluorometil)piridin-3-il)-6-((etil-d₅)amino)piridopiridazin-3(2H)-onă (185 mg, 0,45 mmol, 1,0 echiv.) în THF/DMF (2 mL, 1/1), s-a adăugat t-BuOK (251 mg, 2,25 mmol, 5,0 echiv.), amestecul de reacție a fost agitat la 70°C timp de 8 ore. După terminare, pH-ul a fost ajustat la ~7 prin adăugare de HCl 1N (apos), apoi amestecul a fost extras cu DCM (10 mL x 3). Straturile organice combinate au fost spălate cu saramură (20 mL) și uscate pe Na₂SO₄, concentrate sub presiune redusă, reziduul a fost purificat prin cromatografie rapidă pentru a da 4-(6-(difluorometil)piridin-3-il)-6-((etil-d₅)amino)piridopiridazin-3(2H)-onă (50 mg) ca solid galben. LC-MS (ESI): m/z 323 $[M+H]^+$.

25 Etapa J: 4-(6-(difluorometil)piridin-3-il)-6-((etil-d₅)amino)-2-(2-(metil-d₃)-2H-indazol-5-il)pirido[3,2-c]piridazin-3(2H)-onă

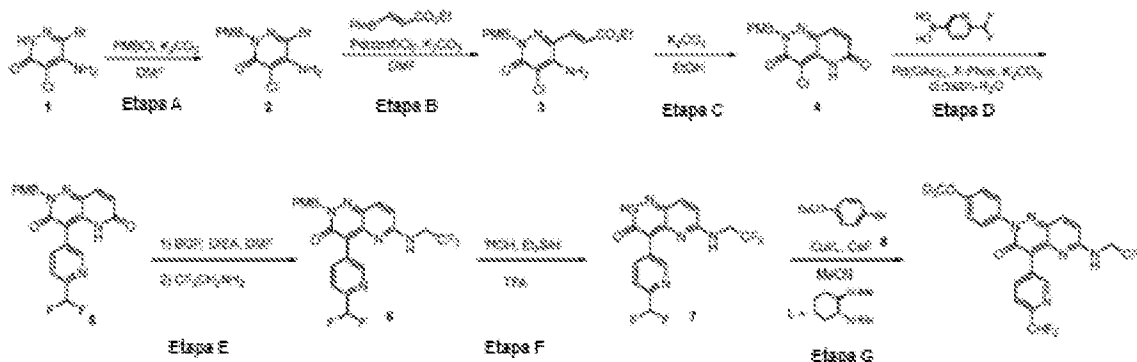
La o soluție de 4-(6-(difluorometil)piridin-3-il)-6-((etil-d₅)amino)piridopiridazin-3(2H)-onă (50 mg, 0,16 mmol, 1,0 echiv.) și 5-bromo-2-(metil-d₃)-2H-indazol (50 mg, 0,23 mmol, 1,5 echiv.) în ACN (1 mL) s-au adăugat CuI (30 mg, 0,16 mmol, 1,0 echiv.), CsF (47 mg, 0,31 mmol, 2,0 echiv.), N₁,N₂-dimetilciclohexan-1,2-diamină (22 mg, 0,16 mmol, 1,0 echiv.), și amestecul rezultat a fost agitat la 85°C timp de 14 ore. După terminare, amestecul de reacție a fost diluat cu H₂O (5 mL), extras cu EtOAc (10 mL x 3). Straturile organice combinate au fost spălate cu saramură (20 mL) și uscate pe Na₂SO₄, concentrate sub presiune redusă, reziduul a fost purificat prin RP-prep-HPLC pentru a da 4-(6-(difluorometil)piridin-3-il)-6-((etil-d₅)amino)-2-(2-(metil-d₃)-2H-indazol-5-il)piridopiridazin-3(2H)-onă (Exemplul 321).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 9,06 (s, 1H), 8,46 (d, J = 2,6 Hz, 2H), 8,39 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,73 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,66 (dd, J = 11,5, 9,4 Hz, 2H), 7,42 (dd, J = 9,2, 1,9 Hz, 1H), 6,99 (t, J = 55,1 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 9,6 Hz, 1H).

LC-MS (ESI): m/z 456 $[M+H]^+$.

Preparare din Exemplul 322 prin Procedura generală Ila (Metoda C):

40



Etapa A: 5-amino-6-bromo-4-cloro-2-(4-metoxibenzil)piridazin-3(2H)-onă

La o soluție de 5-amino-6-bromo-4-cloropiridazin-3(2H)-onă (2,0 g, 8,91 mmol, 1,0 echiv.) și K_2CO_3 (2,5 g, 17,8 mmol, 2,0 echiv.) în DMF (20 mL) a fost adăugat PMBCl (1,3 mL, 9,8 mmol, 1,1 echiv.), amestecul de reacție fiind agitat la 80°C timp de 14 ore. După terminare, amestecul de reacție a fost diluat cu apă (50 mL) și extras cu EtOAc (50 mL x 3), straturile organice combinate au fost spălate cu saramură (50 mL), uscate pe Na_2SO_4 și concentrate sub presiune redusă, reziduul a fost purificat prin cromatografie rapidă pe coloană cu gel de siliciu pentru a da 5-amino-6-bromo-4-cloro-2-(4-metoxibenzil)piridazin-3(2H)-onă (2,0 g, 45%) ca solid alb. **LC-MS (ESI):** m/z 344 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa B: (E)-3-(4-amino-5-cloro-1-(4-metoxibenzil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)acrilat de etil

La o soluție de 5-amino-6-bromo-4-cloro-2-(4-metoxibenzil)piridazin-3(2H)-onă (2,0 g, 5,8 mmol, 1,0 echiv.), K_2CO_3 (2,0 g, 14,5 mmol, 2,5 echiv.) și (E)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)acrilat de etil (1,44 g, 6,4 mmol, 1,1 echiv.) în DMF (20 mL) s-a adăugat Pd(dppf)Cl_2 (0,43 g, 0,6 mmol, 0,1 echiv.), amestecul de reacție fiind agitat la 100°C sub atmosferă de N_2 timp de 5 ore. Amestecul de reacție a fost diluat cu H_2O (30 mL) și extras cu EtOAc (50 mL x 3), straturile organice combinate au fost spălate cu saramură (40 mL), uscate pe Na_2SO_4 și concentrate sub presiune redusă, reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu gel de siliciu pentru a da (E)-3-(4-amino-5-cloro-1-(4-metoxibenzil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)acrilat de etil ca solid maro (1,4 g, 53%). **LC-MS (ESI):** m/z 364 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa C: 4-cloro-2-(4-metoxibenzil)pirido[3,2-c]piridazin-3,6(2H,5H)-dionă

La o soluție agitată de (E)-3-(4-amino-5-cloro-1-(4-metoxibenzil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)acrilat de etil (1,4 g, 3,85 mmol, 1,0 echiv.) în EtOH (20 mL) s-a adăugat K_2CO_3 (1,6 g, 11,54 mmol, 3,0 echiv.), amestecul de reacție fiind agitat la 80°C timp de 14 ore. Amestecul de reacție a fost diluat cu apă (30 mL) și extras cu EtOAc (30 mL x 3), straturile organice combinate au fost uscate pe Na_2SO_4 și concentrate sub presiune redusă pentru a da 4-cloro-2-(4-metoxibenzil)pirido[3,2-c]piridazin-3,6(2H,5H)-dionă brută (0,6 g, brut) ca solid maro, care utilizată în etapa următoare fără purificare suplimentară. **LC-MS (ESI):** m/z 318 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa D: 4-(6-(difluorometil)piridin-3-il)-2-(4-metoxibenzil)pirido[3,2-c]piridazin-3,6(2H,5H)-dionă

La o soluție de 4-cloro-2-(4-metoxibenzil)pirido[3,2-c]piridazin-3,6(2H,5H)-dionă (0,2 g, 0,63 mmol, 1,0 echiv.), 2-(4-(difluorometoxi)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan (152 mg, 0,88 mmol, 1,4 echiv.), K_2CO_3 (217 mg, 1,57 mmol, 2,5 echiv.) și X-Phos (33 mg, 0,06 mmol, 0,1 echiv.) în amestec de 1,4-dioxan/ H_2O (8 mL, 10/1, v/v) s-a adăugat Pd(OAc)_2 (15 mg, 0,06 mmol, 0,1 echiv.), amestecul de reacție fiind agitat la 110°C sub atmosferă de N_2 peste noapte. După terminare, amestecul de reacție a fost concentrat sub presiune redusă, reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu gel de siliciu pentru a da 4-(6-(difluorometil)piridin-3-il)-2-(4-metoxibenzil)pirido[3,2-c]piridazin-3,6(2H,5H)-dionă (120mg, 46%) ca solid alb. **LC-MS (ESI):** m/z 411 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa E: 4-(6-(difluorometil)piridin-3-il)-2-(4-metoxibenzil)-6-((2,2,2-trifluoroetil)amino)pirido[3,2-c]piridazin-3(2H)-onă

La o soluție de 4-(6-(difluorometil)piridin-3-il)-2-(4-metoxibenzil)pirido[3,2-c]piridazin-3,6(2H,5H)-dionă (100 mg, 0,24 mmol, 1,0 echiv.) în DMF (2 mL) s-au adăugat BOP (180 mg, 0,36 mmol, 1,5 echiv.) și DIEA (157 mg, 1,22 mmol, 5,0 echiv.), amestecul de reacție fiind agitat la temperatura camerei timp de 1 oră, apoi s-a adăugat 2,2,2-trifluoroetan-1-amină (36 mg, 0,36 mmol, 1,5 echiv.), amestecul rezultat fiind agitat la temperatura camerei timp de 0,5 ore suplimentare. După terminare, reacția a fost stinsă prin adăugare de apă cu gheață (10 mL) și extrasă cu EtOAc (10 mL x 3), uscată pe Na_2SO_4 și concentrată sub presiune redusă, reziduul a fost purificat prin cromatografie rapidă pe coloană cu gel de siliciu pentru a da 4-(6-(difluorometil)piridin-3-il)-2-(4-metoxibenzil)-6-((2,2,2-trifluoroetil)amino)pirido[3,2-c]piridazin-3(2H)-onă (80 mg, 67%) ca solid galben. **LC-MS (ESI):** m/z 492 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa F: 4-(6-(difluorometil)piridin-3-il)-6-((2,2,2-trifluoroetil)amino)pirido[3,2-c] piridazin-3(2H)-onă

La o soluție de 4-(6-(difluorometil)piridin-3-il)-2-(4-metoxibenzil)-6-((2,2,2-trifluoroetil)amino)pirido[3,2-c]piridazin-3(2H)-onă (80 mg, 0,16 mmol, 1,0 echiv.) în TFA (2 mL) s-au adăugat TfOH (142 μ L, 1,6 mmol, 10,0 echiv.) și Et₃SiH (128 μ L, 0,8 mmol, 5,0 echiv.), amestecul de reacție fiind agitat la temperatura camerei timp de 2 ore. După terminare, reacția a fost stinsă cu 10 mL de NaHCO₃ (sat. apos), extrasă cu EtOAc (10 mL x 3). Straturile organice combinate au fost spălate cu saramură (20mL) și uscate pe Na₂SO₄, concentrate sub presiune redusă, reziduul a fost purificat prin cromatografie rapidă cu gel de siliciu pentru a da 4-(6-(difluorometil)piridin-3-il)-6-((2,2,2-trifluoroetil)amino)pirido[3,2-c]piridazin-3(2H)-onă (40 mg, 66 %) ca solid galben. LC-MS (ESI): *m/z* 372 [M+H]⁺.

Etapa G: 4-(6-(difluorometil)piridin-3-il)-2-(4-(metoxi-d₃)fenil)-6-((2,2,2-trifluoroetil)amino)pirido[3,2-c]piridazin-3(2H)-onă (Exemplul 322)

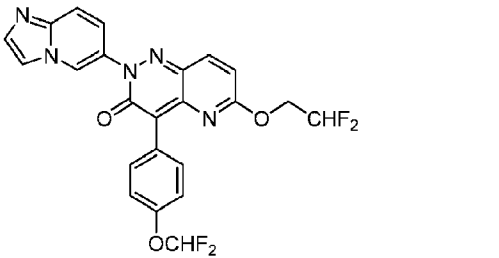
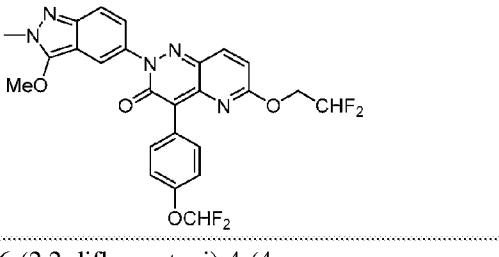
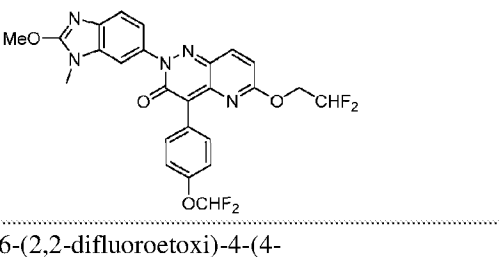
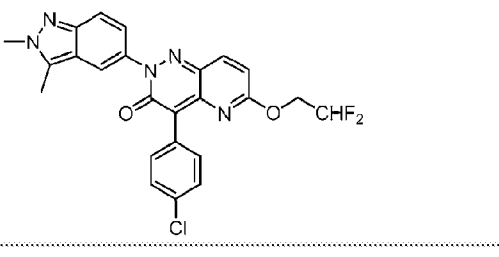
4-(6-(difluorometil)piridin-3-il)-2-(4-(metoxi-d₃)fenil)-6-((2,2,2-trifluoroetil) amino)pirido[3,2-c]piridazin-3(2H)-ona (Exemplul 322) a fost sintetizată din 4-(6-(difluorometil)piridin-3-il)-6-((2,2,2-trifluoroetil)amino)pirido[3,2-c]piridazin-3(2H)-onă & 1-bromo-4-(metoxi-d₃)benzen prin Procedura generală II (Metoda C, Etapa J).

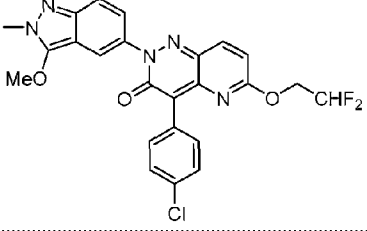
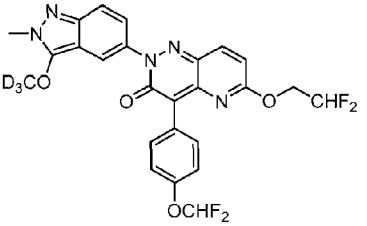
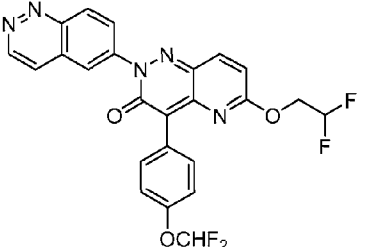
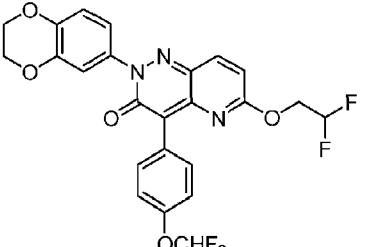
¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 8,98 (s, 1H), 8,93 (t, *J* = 5,9 Hz, 1H), 8,30 (dd, *J* = 8,0 Hz, 1,6 Hz, 1H), 7,79 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 7,73 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,59-7,53 (m, 2H), 7,09-7,04 (m, 2H), 7,00 (t, *J*_{HF} = 56,0 Hz, 1H), 6,93 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 4,23-4,15 (m, 2H).

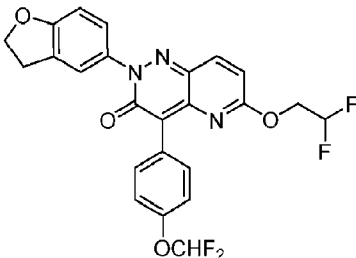
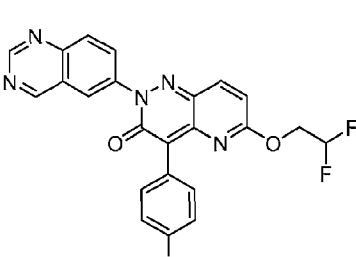
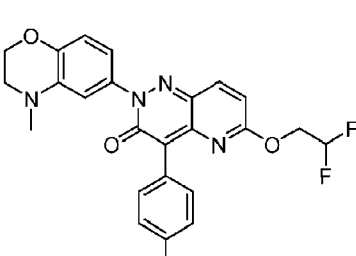
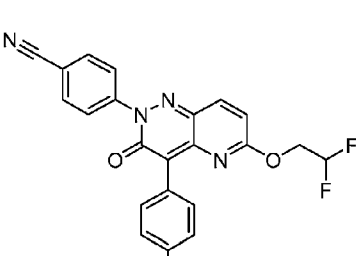
LC-MS (ESI): *m/z* 481 [M+H]⁺.

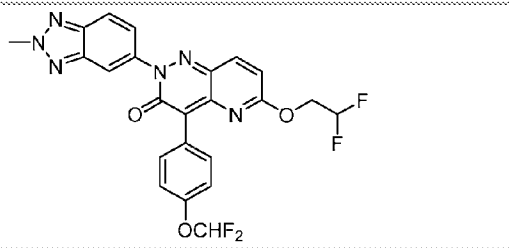
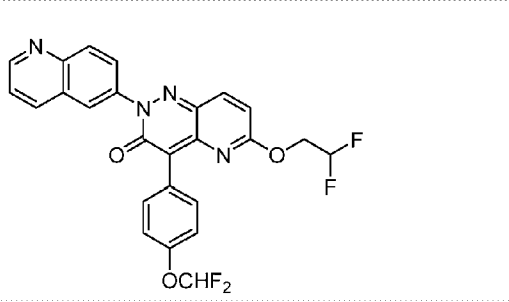
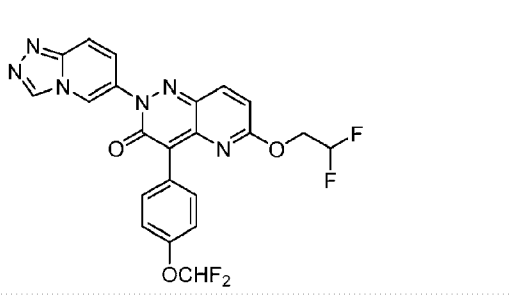
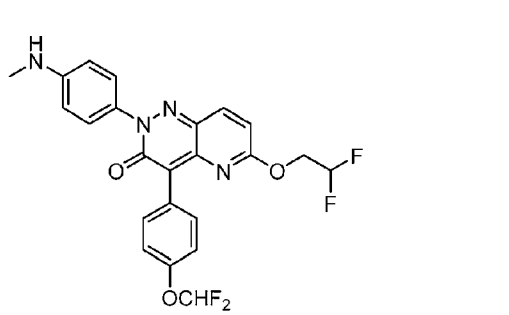
Procedura stabilită mai sus pentru Procedura generală II (Metoda A) a fost utilizată pentru a sintetiza următorii compuși prin utilizarea materiilor prime adecvate:

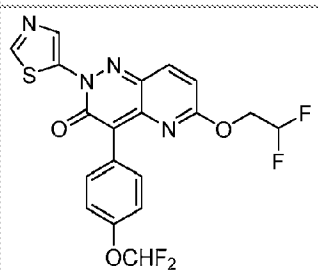
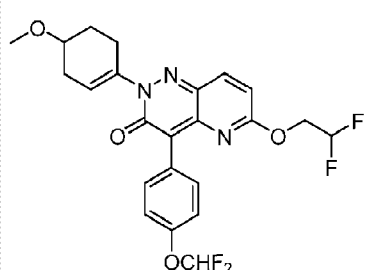
Nr. compus	Structură	Caracterizare
Exemplul 168		LC-MS (ESI): <i>m/z</i> 429,1 [M+H] ⁺ . ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ : 9,00 (dd, <i>J</i> = 4,4 Hz, 1,6 Hz, 1H), 8,51 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1H), 8,37 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 8,17 (d, <i>J</i> = 9,2 Hz, 1H), 8,07 (dd, <i>J</i> = 8,8 Hz, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 8,01 (d, <i>J</i> = 9,2 Hz, 1H), 7,83 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 2H), 7,64 (dd, <i>J</i> = 8,4 Hz, 4,4 Hz, 1H), 7,52 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 2H), 7,0 (d, <i>J</i> = 9,2 Hz, 1H), 4,34 (q, <i>J</i> = 6,8 Hz, 2H), 1,32 (t, <i>J</i> = 7,2 Hz, 3H).
Exemplul 169		LC-MS (ESI): <i>m/z</i> 503,0 [M+H] ⁺ . ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ : 9,53 (s, 1H), 8,54 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 8,24 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 8,06 (d, <i>J</i> = 9,2 Hz, 1H), 7,88 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 2H), 7,85 (dd, <i>J</i> = 8,8 Hz, 2,4 Hz, 1H), 7,35 (t, <i>J</i> _{HF} = 74,0 Hz, 1H), 7,26 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 2H), 7,09 (d, <i>J</i> = 9,6 Hz, 1H), 6,41 (tt, <i>J</i> _{HF} = 54,4 Hz, <i>J</i> = 3,2 Hz, 1H), 4,60 (td, <i>J</i> _{HF} = 15,2 Hz, <i>J</i> = 3,2 Hz, 2H).
Exemplul 170		LC-MS (ESI): <i>m/z</i> 486,0 [M+H] ⁺ . ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ : 9,13 (s,

Nr. compus	Structură	Caracterizare
		<p>1H), 8,11 (s, 1H), 8,06 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,73 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,58 (dd, J = 9,6 Hz, 1,6 Hz, 1H), 7,35 (t, J_{HF} = 74,0 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,10 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,37 (tt, J_{HF} = 54,4 Hz, J = 3,2 Hz, 1H), 4,60 (td, J_{HF} = 15,2 Hz, J = 3,2 Hz, 2H).</p>
	6-(2,2-difluoroethoxy)-4-(4-(difluoromethoxy)fenil)-2-(imidazo[1,2-a]piridin-6-il)pirido[3,2-c]piridazin-3(2H)-onă	
Exemplul 171 (sintetizat utilizând bromo-3-metoxi-2-metil-2H-indazol (Ref: Organic Letters, 2011, 13, 313 8-3141))	<p>5-</p> 	<p>LC-MS (ESI): m/z 530,0 [M+H]⁺. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,12 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,49 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,37 (dd, J = 9,2 Hz, 2,0 Hz, 1H), 7,34 (t, J_{HF} = 74,0 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,06 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,40 (tt, J_{HF} = 54,4 Hz, J = 3,2 Hz, 1H), 4,59 (td, J_{HF} = 15,2 Hz, J = 3,2 Hz, 2H), 4,29 (s, 3H), 3,91 (s, 3H).</p>
Exemplul 172 (sintetizat utilizând bromo-2-metoxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol (Ref: Heterocycles, 2008, 75, 1907-1911))	<p>6-</p> 	<p>LC-MS (ESI): m/z 530,0 [M+H]⁺. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,05 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,68 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,34 (dd, J = 8,4 Hz, 2,0 Hz, 1H), 7,34 (t, J_{HF} = 74,0 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,06 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,36 (tt, J_{HF} = 54,4 Hz, J = 3,2 Hz, 1H), 4,60 (td, J_{HF} = 15,2 Hz, J = 3,2 Hz, 2H), 4,15 (s, 3H), 3,57 (s, 3H).</p>
Exemplul 173		<p>LC-MS (ESI): m/z 482,1 [M+H]⁺. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,07 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,61 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,41 (dd, J = 9,2 Hz, 2,0 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,41 (tt, J_{HF} = 54,2 Hz, J = 3,2 Hz, 1H), 4,59 (td, J_{HF} = 15,2 Hz, J = 3,2 Hz, 2H), 4,10 (s, 3H), 2,64 (s, 3H).</p>
Exemplul		LC-MS (ESI): m/z 498,1 [M+H] ⁺ . 1H

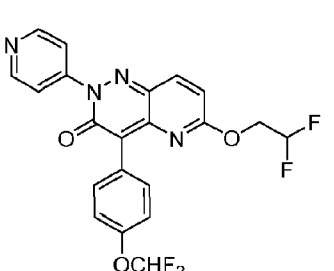
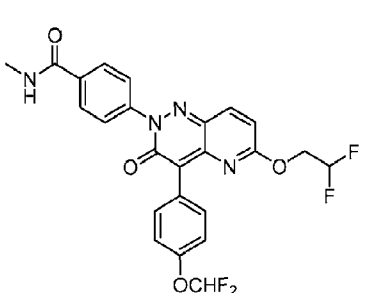
Nr. compus	Structură	Caracterizare
174 (sintetizat utilizând 5-bromo-3- metoxi-2- metil-2H- indazol (Ref: Organic Letters, 2011, 13, 3138- 3141)	 <p data-bbox="400 526 911 613">4-(4-clorofenil)-6-(2,2-difluoroetoxi)-2-(3-metoxi-2-metil-2H-indazol-5-il) pirido[3,2-c]piridazin-3(2H)-onă</p>	RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 8,12 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,51 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,48 (s, 1H), 7,36 (dd, J = 9,2 Hz, 2,0 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,40 (tt, J _{HF} = 54,4 Hz, J = 3,2 Hz, 1H), 4,58 (td, J _{HF} = 15,2 Hz, J = 3,2 Hz, 2H), 4,29 (s, 3H), 3,91 (s, 3H).
Exemplul 175 (sintetizat utilizând 5-bromo-3- (metoxi-ds)- 2-metil-2H- indazol (Ref: Organic Letters, 2011, 13, 3138- 3141)	 <p data-bbox="400 896 911 994">6-(2,2-difluoroetoxi)-4-(4-(difluorometoxi)fenil)-2-(3-(metoxi-d₃)-2-metil-2H-indazol-5-il)pirido[3,2-c] piridazin-3(2H)-onă</p>	LC-MS (ESI): m/z 533,2 [M+H] ⁺ . 1H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 8,12 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,50 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,37 (dd, J = 9,2 Hz, 1,6 Hz, 1H), 7,34 (t, J _{HF} = 74,0 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,07 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,40 (tt, J _{HF} = 54,2 Hz, J = 3,2 Hz, 1H), 4,59 (td, J _{HF} = 15,2 Hz, J = 3,2 Hz, 2H), 3,91 (s, 3H).
Exemplul 176	 <p data-bbox="400 1332 911 1422">2-(cinolin-6-il)-6-(2,2-difluoroetoxi)-4-(4-(difluorometoxi)fenil)pirido[3,2-c] piridazin-3(2H)-onă</p>	LC-MS (ESI): m/z 498 [M+H] ⁺ . 1H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,48 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 8,63 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 8,51 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,38 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 8,30 (dd, J = 9,1, 2,3 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,94-7,86 (m, 2H), 7,36 (t, J = 73,9 Hz, 1H), 7,32-7,22 (m, 2H), 7,12 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 6,41 (tt, J = 54,3, 3,3 Hz, 1H), 4,61 (td, J = 15,1, 3,3 Hz, 2H).
Exemplul 177	 <p data-bbox="400 1736 911 1859">6-(2,2-difluoroetoxi)-4-(4-(difluorometoxi)fenil)-2-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)pirido [3,2-c]piridazin-3(2H)-onă</p>	LC-MS (ESI): m/z 504 [M+H] ⁺ . 1H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,02 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,34 (t, J = 74,0 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,20 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,12 (dd, J = 8,7, 2,5 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,39 (tt, J = 54,1, 3,3 Hz, 1H), 4,57 (td, J = 15,1, 3,4 Hz, 2H), 4,31 (s, 4H).
Exemplul 178		LC-MS (ESI): m/z 488 [M+H] ⁺ . 1H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,03 (d,

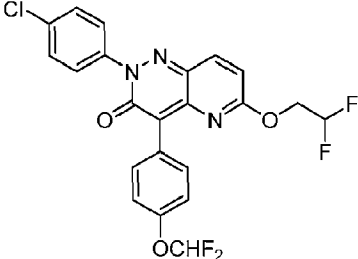
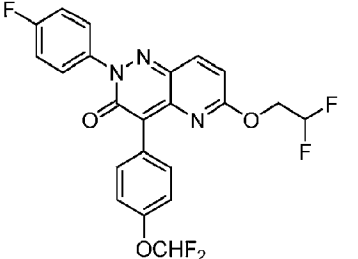
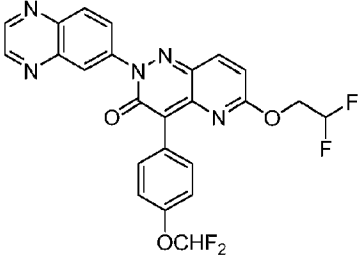
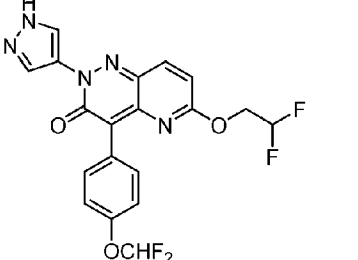
Nr. compus	Structură	Caracterizare
		<p>J = 9,4 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,51 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,39-7,35 (m, 1H), 7,35 (t, J = 74,2 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,05 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,39 (tt, J = 54,4, 3,3 Hz, 1H), 4,67-4,51 (m, 4H), 3,26 (t, J = 8,8 Hz, 2H).</p>
	6-(2,2-difluoroethoxy)-4-(4-(difluoromethoxy)fenil)-2-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)pirido[3,2-c] piridazin-3(2H)-onă	
Exemplul 179		<p>LC-MS (ESI): m/z 498 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,76 (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 8,58 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,38 (dd, J = 9,0, 2,4 Hz, 1H), 8,20 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,35 (t, J = 73,8 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,12 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 6,41 (t, J = 54,4 Hz, 1H), 4,61 (td, J = 15,1, 3,3 Hz, 2H).</p>
	6-(2,2-difluoroethoxy)-4-(4-(difluoromethoxy)fenil)-2-(chinazolin-6-il)pirido[3,2-c]piridazin-3(2H)-onă	
Exemplul 180		<p>LC-MS (ESI): m/z 517 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,01 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,87-7,79 (m, 2H), 7,32 (t, J = 74,0 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,03 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,79 (br s, 2H), 6,38 (tt, J = 54,4, 3,4 Hz, 1H), 4,57 (td, J = 15,1, 3,4 Hz, 2H), 4,29 (dd, J = 5,3, 3,5 Hz, 2H), 3,29 (t, J = 4,4 Hz, 2H), 2,83 (s, 3H).</p>
	6-(2,2-difluoroethoxy)-4-(4-(difluoromethoxy)fenil)-2-(4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il) pirido[3,2-c]piridazin-3(2H)-onă	
Exemplul 181		<p>LC-MS (ESI): m/z 471 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,10-8,01 (m, 3H), 7,95 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,85 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,35 (t, J = 74,0 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,10 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 6,40 (tt, J = 54,3, 3,4 Hz, 1H), 4,59 (td, J = 15,1, 3,4 Hz, 2H).</p>
	4-(6-(2,2-difluoroethoxy)-4-(4-(difluoromethoxy)fenil)-3-oxopirido[3,2-c]piridazin-2(3H)-il)benzonitril	
Exemplul 182		<p>LC-MS: m/z 501,1 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,27 (d, J =</p>

Nr. compus	Structură	Caracterizare
		1,2 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,70 (dd, J = 9,2 Hz, 2,0 Hz, 1H), 7,34 (t, J _{HF} = 74,0 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,08 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 6,40 (tt, J _{HF} = 54,4 Hz, 3,2 Hz, 1H), 4,58 (td, J = 14,8 Hz, 3,6 Hz, 2H), 4,56 (s, 3H).
	6-(2,2-difluoroethoxy)-4-(4-(difluoromethoxy)fenil)-2-(2-metil-2H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)pirido[3,2-c]piridazin-3(2H)-onă	
Exemplul 183		LC-MS: m/z 497,1 (M+H) ⁺ . 1H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 9,01 (s, 1H), 8,51 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,12-8,02 (m, 1H), 7,89 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,68-7,59 (m, 1H), 7,35 (t, J _{HF} = 74,0 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,10 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 6,41 (tt, J _{HF} = 54,4 Hz, 3,6 Hz, 1H), 4,60 (td, J = 14,8 Hz, 3,6 Hz, 2H).
	6-(2,2-difluoroethoxy)-4-(4-(difluoromethoxy)fenil)-2-(chinolin-6-il)pirido[3,2-c]piridazin-3(2H)-onă	
Exemplul 184		LC-MS: m/z 487,1 (M+H) ⁺ . 1H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 9,41 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,06 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,75 (dd, J = 9,2 Hz, 2,0 Hz, 1H), 7,35 (t, J _{HF} = 74,0 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,12 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,40 (tt, J _{HF} = 54,4 Hz, 3,6 Hz, 1H), 4,60 (td, J = 14,8 Hz, 3,6 Hz, 2H).
	2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-6-(2,2-difluoroethoxy)-4-(4-(difluoromethoxy)fenil)pirido[3,2-c]piridazin-3(2H)-onă	
Exemplul 185		LC-MS: m/z 475,1 (M+H) ⁺ . 1H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 8,02 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,40 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,33 (t, J _{HF} = 74,0 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,03 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,62 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,39 (tt, J _{HF} = 54,4 Hz, 3,2 Hz, 1H), 6,06 (q, J = 4,8 Hz, 1H), 4,56 (td, J _{HF} = 14,8 Hz, 3,2 Hz, 2H), 2,73 (d, J = 4,8 Hz, 3H).
	6-(2,2-difluoroethoxy)-4-(4-(difluoromethoxy)fenil)-2-(4-(metilamino)fenil)pirido[3,2-c]piridazin-3(2H)-onă	
Exemplul 186		LC-MS: m/z 466,1 (M+H) ⁺ . 1H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 9,05 (s, 1H),

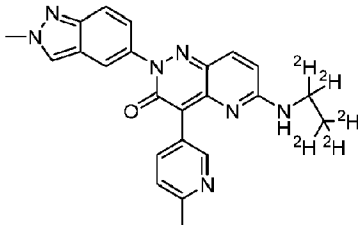
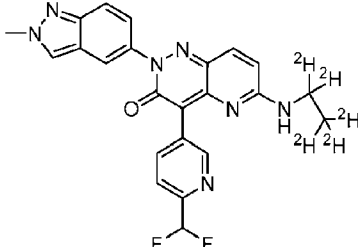
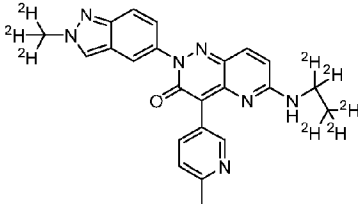
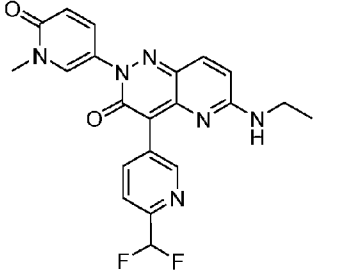
Nr. compus	Structură	Caracterizare
		8,66 (s, 1H), 8,12 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,37 (t, J _{HF} = 74,0 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,17 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,40 (tt, J _{HF} = 54,4 Hz, 3,2 Hz, 1H), 4,58 (td, J _{HF} = 15,2 Hz, 3,2 Hz, 2H).
	6-(2,2-difluoroethoxy)-4-(4-(difluoromethoxy)fenil)-2-(tiazol-5-il)pirido[3,2-c]piridazin-3(2H)-onă	
Exemplul 187 (sintetizat utilizând 4-metoxiciclohex-1-en-1-iltrifluorometansulfonat (Ref: Journal of the American Chemical Society, 2018, 140, 2446-2449))		LC-MS: m/z 480,1 (M+H) ⁺ . 1H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 8,03 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,33 (t, J _{HF} = 74,0 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,02 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 6,37 (tt, J _{HF} = 54,4 Hz, 3,2 Hz, 1H), 5,94-5,89 (m, 1H), 4,55 (td, J _{HF} = 14,8 Hz, 3,2 Hz, 2H), 3,63-3,52 (m, 1H), 3,31 (s, 3H), 2,61-2,41 (m, 3H), 2,24-2,15 (m, 1H), 2,03-1,92 (m, 1H), 1,85-1,71 (m, 1H).
	6-(2,2-difluoroethoxy)-4-(4-(difluoromethoxy)fenil)-2-(4-metoxiciclohex-1-en-1-il)pirido[3,2-c]piridazin-3(2H)-onă	

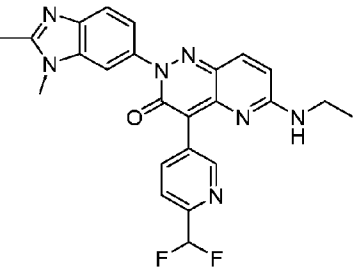
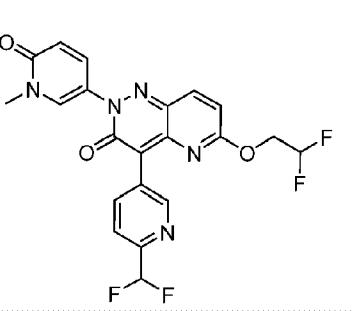
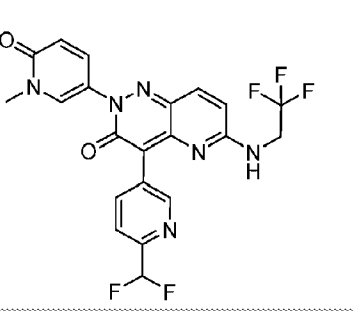
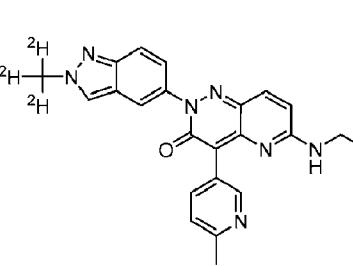
Procedura stabilită mai sus pentru **Procedura generală II (Metoda B)** a fost utilizată pentru a sintetiza următorii compuși prin utilizarea materiilor prime adecvate:

Nr. compus	Structură	Caracterizare
Exemplul 188		LC-MS (ESI): m/z 447 [M+H] ⁺ . 1H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,82-8,76 (m, 2H), 8,05 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,89-7,78 (m, 4H), 7,35 (t, J = 74,0 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,10 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 6,40 (tt, J = 54,3, 3,3 Hz, 1H), 4,59 (td, J = 15,1, 3,3 Hz, 2H).
	6-(2,2-difluoroethoxy)-4-(4-(difluoromethoxy)fenil)-2-(piridin-4-il)pirido[3,2-c]piridazin-3(2H)-onă	
Exemplul 189		LC-MS: m/z 503,1 (M+H) ⁺ . 1H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 8,59 (q, J = 4,4 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,85 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,81 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,34 (t, J _{HF} = 74,0 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,08 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 6,39 (tt, J _{HF} = 54,4 Hz, 3,6 Hz, 1H), 4,58 (td, J = 14,8 Hz, 3,2 Hz, 2H), 2,82 (d, J = 4,8 Hz, 3H).
	4-(6-(2,2-difluoroethoxy)-4-(4-(difluoromethoxy)fenil)-2-(piridin-4-il)pirido[3,2-c]piridazin-3(2H)-onă)benzamidă	

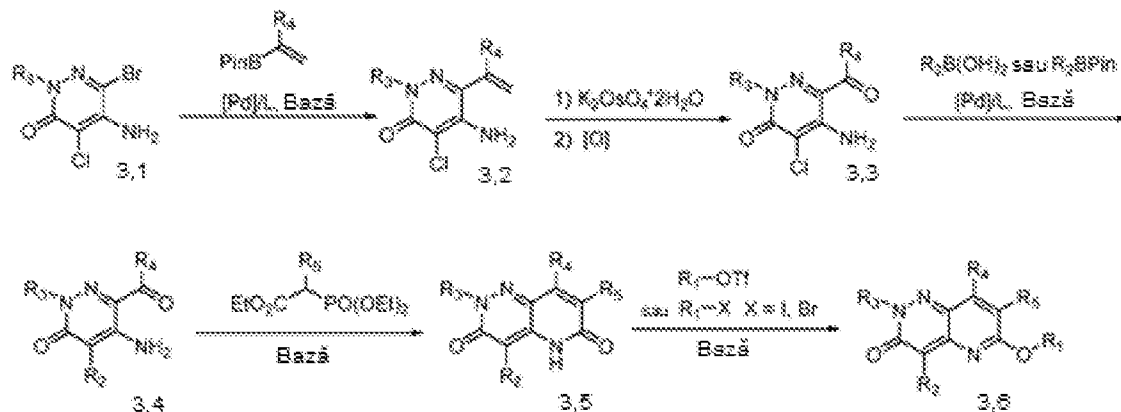
Nr. compus	Structură	Caracterizare
	(difluorometoxi)fenil)-3-oxopirido[3,2-c]piridazin-2(3H-il)-N-metilbenzamidă	
Exemplul 190		LC-MS: m/z 480,1 (M+H) ⁺ . 1H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 8,04 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,73 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,63 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,34 (t, J _{HF} = 74,0 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,07 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 6,39 (tt, J _{HF} = 54,0 Hz, 3,2 Hz, 1H), 4,58 (td, J = 15,2 Hz, 3,2 Hz, 2H).
	2-(4-clorofenil)-6-(2,2-difluoroetoxi)-4-(4-(difluorometoxi)fenil)pirido[3,2-c] piridazin-3(2H)-onă	
Exemplul 191		LC-MS: m/z 464,1 (M+H) ⁺ . 1H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 8,04 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,76-7,71 (m, 2H), 7,40 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 7,35 (t, J _{HF} = 74,0 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,07 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,40 (tt, J _{HF} = 54,0 Hz, 3,6 Hz, 1H), 4,58 (td, J = 15,2 Hz, 3,6 Hz, 2H).
	6-(2,2-difluoroetoxi)-4-(4-(difluorometoxi)fenil)-2-(4-fluorofenil)pirido[3,2-c]piridazin-3(2H)-onă	
Exemplul 192		LC-MS: m/z 498,1 (M+H) ⁺ . 1H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 9,06-9,04 (m, 2H), 8,48 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,27 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 8,12 (dd, J = 9,2 Hz, 2,0 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,35 (t, J _{HF} = 74,0 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,11 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,41 (tt, J _{HF} = 54,4 Hz, 3,2 Hz, 1H), 4,61 (td, J = 14,8 Hz, 3,6 Hz, 2H).
	6-(2,2-difluoroetoxi)-4-(4-(difluorometoxi)fenil)-2-(chinoxalin-6-il)pirido[3,2-c]piridazin-3(2H)-onă	
Exemplul 193		LC-MS: m/z 436,1 (M+H) ⁺ . 1H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 13,23 (br s, 1H), 8,60-8,51 (m, 1H), 8,22-8,13 (m, 1H), 8,07 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,34 (t, J _{HF} = 74,0 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,08 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,38 (tt, J _{HF} = 54,4 Hz, 3,2 Hz, 1H), 4,56 (td, J = 14,8 Hz, 3,2 Hz, 2H).
	6-(2,2-difluoroetoxi)-4-(4-(difluorometoxi)fenil)-2-(1H-pirazol-4-il)pirido [3,2-c]piridazin-3(2H)-onă	

Procedura stabilită mai sus pentru **Procedura generală II (Metoda C)** a fost utilizată pentru a sintetiza următorii compuși prin utilizarea materiilor prime adecvate:

Nr. compus	Structură	Caracterizare
Exemplul 323		LC-MS: m/z 417 (M+H)+. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 8,84 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,06 (dd, J = 8,2 Hz, 2,1 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,41 (dd, J = 9,1 Hz, 2,0 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,21 (s, 3H), 2,51 (s, 3H).
	6-((etil-d ₅)amino)-2-(2-metil-2H-indazol-5-il)-4-(6-metilpiridin-3-il)pirido[3,2-c]piridazin-3(2H)-onă	
Exemplul 324		LC-MS: m/z 453 (M+H)+. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 9,06 (s, 1H), 8,47 (s, 2H), 8,38 (dd, J = 8,1 Hz, 1,8 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,66 (t, J = 9,6 Hz, 2H), 7,42 (dd, J = 9,2 Hz, 2,0 Hz, 1H), 6,99 (t, J _{HF} = 55,1 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,21 (s, 3H).
	4-(6-(difluorometil)piridin-3-il)-6-((etil-d ₅)amino)-2-(2-metil-2H-indazol-5-il)pirido[3,2-c]piridazin-3(2H)-onă	
Exemplul 325		LC-MS: m/z 420 (M+H)+. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 8,84 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,07 (dd, J = 8,1 Hz, 2,1 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,41 (dd, J = 9,1 Hz, 2,0 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 2,51 (s, 3H).
	6-((etil-d ₅)amino)-2-(2-(metil-d ₃)-2H-indazol-5-il)-4-(6-metilpiridin-3-il)pirido[3,2-c]piridazin-3(2H)-onă	
Exemplul 326		LC-MS: m/z 425 (M+H)+. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 9,03 (s, 1H), 8,54 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 8,35 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,77-7,69 (m, 2H), 7,63 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,06 (t, J _{HF} = 55,2 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 6,47 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 3,49 (s, 3H), 3,31 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 1,13 (t, J = 7,2 Hz, 3H).
	4-(6-(difluorometil)piridin-3-il)-6-(etilamino)-2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)pirido[3,2-c]piridazin-3(2H)-onă	
Exemplul 327		LC-MS: m/z 462 (M+H)+. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 9,06 (s, 1H),

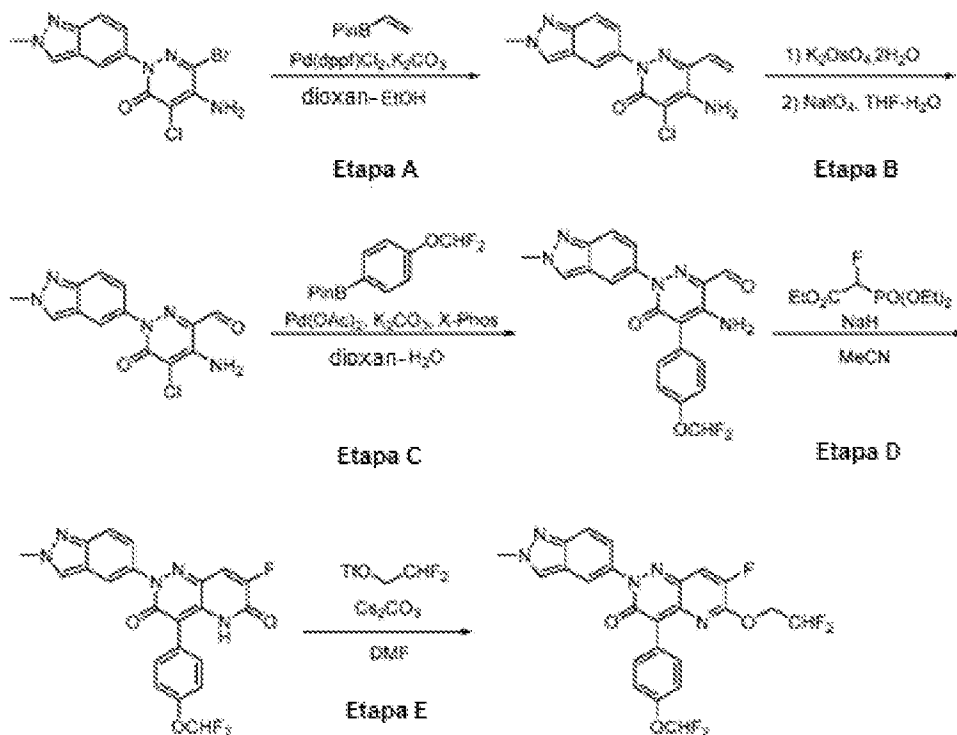
Nr. compus	Structură	Caracterizare
		8,50 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 8,38 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,33 (dd, J = 8,5 Hz, 2,0 Hz, 1H), 6,99 (t, J _{HF} = 55,1 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,32 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 2,56 (s, 3H), 1,14 (t, J = 7,2 Hz, 3H).
	4-(6-(difluorometil)piridin-3-il)-2-(1,2-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-6-(etilamino)pirido[3,2-c]piridazin-3(2H)-onă	
Exemplul 328		LC-MS: m/z 462 (M+H)+. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 9,03 (s, 1H), 8,38 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 8,30 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,82-7,77 (m, 2H), 7,12 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,04 (t, J _{HF} = 54,8 Hz, 1H), 6,52 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 6,39 (t, J _{HF} = 54,4 Hz, 1H), 4,59 (td, J _{HF} = 15,2 Hz, J = 2,8 Hz, 2H), 3,51 (s, 3H).
	6-(2,2-difluoroetoksi)-4-(6-(difluorometil)piridin-3-il)-2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)pirido[3,2-c]piridazin-3(2H)-onă	
Exemplul 329		LC-MS: m/z 479 (M+H)+. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 9,20 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,29 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,23 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,01 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,01 (t, J _{HF} = 55,0 Hz, 1H), 6,48 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 4,25-4,18 (m, 2H), 3,50 (s, 3H).
	4-(6-(difluorometil)piridin-3-il)-2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-6-((2,2,2-trifluoroetil)amino)pirido[3,2-c]piridazin-3(2H)-onă	
Exemplul 330		LC-MS: m/z 415 (M+H)+. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 8,85 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,35 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 8,07 (dd, J = 8,0 Hz, 2,2 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,41 (dd, J = 9,1 Hz, 1,9 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 3,36 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 2,50 (s, 3H), 1,14 (t, J = 7,2 Hz, 3H).
	6-(etilamino)-2-(2-(metil-d ₃)-2H-indazol-5-il)-4-(6-metilpiridin-3-il)pirido[3,2-c]piridazin-3(2H)-onă	

Procedură generală III:



- Compușii de structură 3,6 au fost obținuți prin schema reprezentată ca Procedura generală III. Începând cu piridazinona substituită 3,1 (sintetizată prin Procedura generală I (Etapetele A-B)), gruparea R₄ dorită a fost introdusă utilizând o cuplare încrucișată Suzuki pentru a genera compusul vinil 3,2. Legătura dublă din 3,2 a fost apoi oxidată pentru a da carbonilul 3,3. Gruparea R₂ dorită a fost introdusă utilizând o cuplare încrucișată Suzuki pentru a genera compusul 3,4. Gruparea R₃ dorită a fost introdusă utilizând o olefinare Homer-Wadsworth-Emmons, care a condus la generarea heterocicului biciclic 3,5 după o ciclizare tandem, intramoleculară. În final, gruparea R₁ dorită a fost introdusă printr-o reacție de alchilare pentru a da compușii de structură 3,6.

Preparare din Exemplul 194 prin Procedura generală III:



Etapa A: 5-amino-4-cloro-2-(2-metil-2H-indazol-5-il)-6-vinilpiridazin-3(2H)-onă

- O soluție de 5-amino-6-bromo-4-cloro-2-(2-metil-2H-indazol-5-il)piridazin-3(2H)-onă (2 g, 5,67 mmol, 1,0 echiv., **Procedura generală I, (Etapetele A-B)**), 4,4,5,5-tetrametil-2-vinil-1,3,2-dioxaborolan (1,738 g, 11,34 mmol, 2,0 echiv.), Pd(dppf)Cl₂ (0,826 g, 1,13 mmol, 0,2 echiv.), K₂CO₃ (2,336 g, 16,99 mmol, 3,0 echiv.) în dioxan/EtOH (48 mL, 3/1, v/v) sub atmosferă de N₂ a fost agitată la 80°C timp de 16 ore. Amestecul de reacție a fost filtrat și concentrat sub presiune redusă, reziduu a fost purificat prin cromatografie rapidă pe coloană cu gel de siliciu pentru a da 5-amino-4-cloro-2-(2-metil-2H-indazol-5-il)-6-vinilpiridazin-3(2H)-onă (1,02 g, randament 60%) ca solid galben. LC-MS (ESI): m/z 302 [M+H]⁺.

Etapa B: 4-amino-5-cloro-1-(2-metil-2H-indazol-5-il)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carbaldehidă

O soluție de 5-amino-4-cloro-2-(2-metil-2H-indazol-5-il)-6-vinilpiridazin-3(2H)-onă (1,6 g, 5,3 mmol, 1,0 echiv.), NaIO₄ (3,4 g, 15,9 mmol, 3,0 echiv.) și K₂O₅O₄-2H₂O (98 mg, 0,26 mmol, 0,05 echiv.) în THF/H₂O (20 mL, 3:1) a fost agitată la temperatura camerei timp de 3 ore, și amestecul rezultat a fost filtrat și extras cu DCM (50 mL x 3). Filtratul a fost spălat cu saramură (30 mL) și straturile organice combinate au fost uscate pe Na₂SO₄ și concentrate sub presiune redusă. Reziduul brut a fost purificat prin cromatografie rapidă pe coloană cu gel de siliciu pentru a da 4-amino-5-cloro-1-(2-metil-2H-indazol-5-il)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carbaldehidă ca solid alb (1 g, randament 62%). LC-MS (ESI): *m/z* 304 [M+H]⁺.

Etapa C: 4-amino-5-(4-(difluorometoxi)fenil)-1-(2-metil-2H-indazol-5-il)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carbaldehidă

O soluție de 4-amino-5-cloro-1-(2-metil-2H-indazol-5-il)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carbaldehidă (650 mg, 2,15 mmol, 1,0 echiv.), 2-(4-(difluorometoxi)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan (934 mg, 3,46 mmol, 1,6 echiv.), Pd(OAc)₂ (52 mg, 0,215 mmol, 0,1 echiv.), X-Phos (205 mg, 0,43 mmol, 0,2 echiv.), K₂CO₃ (594 mg, 4,3 mmol, 2,0 echiv.) în dioxan/H₂O (11 mL, 10/1, v/v) a fost agitată la 110°C sub atmosferă de N₂ timp de 3 ore. S-a adăugat H₂O și amestecul rezultat a fost extras cu EtOAc (30 mL x 3), straturile organice combinate au fost uscate pe Na₂SO₄, concentrate sub presiune redusă, reziduul a fost purificat prin cromatografie rapidă pe coloană cu gel de siliciu pentru a da 4-amino-5-(4-(difluorometoxi)fenil)-1-(2-metil-2H-indazol-5-il)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carbaldehidă (650 mg, randament 69%) ca solid galben. LC-MS (ESI): *m/z* 412 [M+H]⁺.

Etapa D: 4-(4-(difluorometoxi)fenil)-7-fluoro-2-(2-metil-2H-indazol-5-il)pirido[3,2-c]piridazin-3,6(2H,5H)-dionă

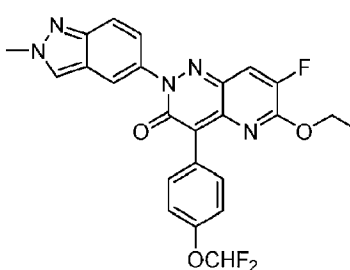
La o suspensie de 4-amino-5-(4-(difluorometoxi)fenil)-1-(2-metil-2H-indazol-5-il)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carbaldehidă (150 mg, 0,36 mmol, 1,0 echiv.) și 2-(dietoxifosforil)-2-fluoroacetat de etil (132 mg, 0,55 mmol, 1,5 echiv.) în MeCN (5 mL) s-a adăugat NaH (30% suspendat în ulei mineral, 175 mg, 2,19 mmol, 6,0 echiv.) în câteva porții la 0°C sub atmosferă de N₂. După agitare la temperatura camerei peste noapte, amestecul rezultat a fost turnat în gheață răcită cu NH₄Cl (sat. apos) (10 mL), apoi a fost extras cu EtOAc (10 mL x 3), straturile organice combinate au fost spălate cu saramură (20 mL) și uscate pe Na₂SO₄, concentrate sub presiune redusă, reziduul a fost purificat prin cromatografie rapidă pe coloană cu gel de siliciu pentru a da 4-(4-(difluorometoxi)fenil)-7-fluoro-2-(2-metil-2H-indazol-5-il)pirido[3,2-c]piridazin-3,6(2H, 5H)-dionă (120 mg, randament 73%) ca solid galben. LC-MS (ESI): *m/z* 454 [M+H]⁺.

6-(2,2-difluoroetoxi)-4-(4-(difluorometoxi)fenil)-7-fluoro-2-(2-metil-2H-indazol-5-il)pirido[3,2-c]piridazin-3(2H)-ona (**Exemplul 194**) a fost sintetizată din 4-(4-(difluorometoxi)fenil)-7-fluoro-2-(2-metil-2H-indazol-5-il)pirido[3,2-c]piridazin-3,6(2H, 5H)-dionă și trifluorometansulfonat de 2,2-difluoroetil *printr-o* procedură similară cu cea descrisă în **Procedura generală I (Etapa F)**.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,56 (s, 1H), 8,10 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 7,77 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 9,2 Hz, 2,0 Hz, 1H), 7,41 (t, J_{HF} = 74,0 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 6,50 (tt, J_{HF} = 54,0 Hz, 3,2 Hz, 1H), 4,71 (td, J_{HF} = 15,2 Hz, J = 3,2 Hz, 2H), 4,28 (s, 3H).

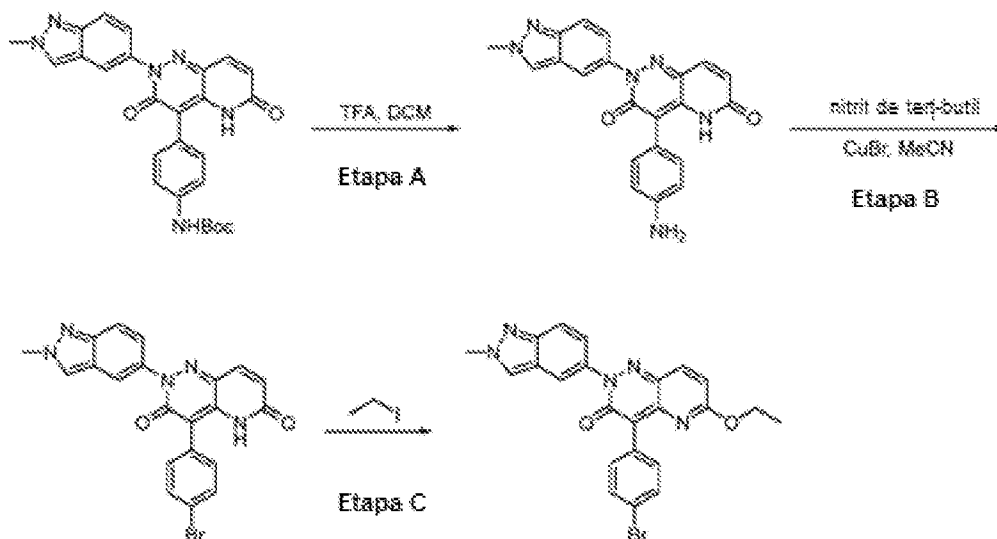
LC-MS (ESI): *m/z* 518 [M+H]⁺.

Procedura stabilită mai sus pentru **Procedura generală III** a fost utilizată pentru a sintetiza următorii compuși prin utilizarea materiilor prime adecvate:

Nr. compus	Structură	Caracterizare
Exemplul 195	 <p>4-(4-(difluorometoxi)fenil)-6-etoxi-7-fluoro-2-(2-metil-2H-indazol-5-il)pirido[3,2-c]piridazin-3(2H)-onă</p>	LC-MS (ESI): <i>m/z</i> 482,1 [M+H] ⁺ . 1H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 8,50 (s, 1H), 8,00 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 7,88-7,83 (m, 2H), 7,71 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,45 (dd, J = 9,2 Hz, 2,0 Hz, 1H), 7,35 (t, J _{HF} = 74,0 Hz, 1H), 7,28-7,23 (m, 2H), 4,42 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 4,23 (s, 3H), 1,36 (t, J = 7,2 Hz, 3H).
Exemplul		LC-MS (ESI): <i>m/z</i> 481,2 [M+H] ⁺ . 1H

Nr. compus	Structură	Caracterizare
196		RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 8,58 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,96-7,91 (m, 1H), 7,90-7,79 (J = 8,4 Hz, 2H), 7,68 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 7,41 (dd, J = 9,2 Hz, 2,0 Hz, 1H), 7,31 (t, J _{HF} = 74,4 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 4,22 (s, 3H), 3,55-3,33 (m, 2H), 1,15 (t, J = 7,2 Hz, 3H).
	4-(4-(difluorometoxi)fenil)-6-(etilamino)-7-fluoro-2-(2-metil-2H-indazol-5-il) pirido[3,2-c]piridazin-3(2H)-onă	
Exemplul 197		LC-MS (ESI): m/z 535,1 [M+H] ⁺ . 1H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 9,05 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,97 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,77 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 9,2 Hz, 2,0 Hz, 1H), 7,33 (t, J _{HF} = 74,4 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4,22 (s, 3H), 4,22-4,14 (m, 2H).
	4-(4-(difluorometoxi)fenil)-7-fluoro-2-(2-metil-2H-indazol-5-il)-6-((2,2,2-trifluoroetil)amino)pirido[3,2-c]piridazin-3(2H)-onă	

Sinteză de 4-(4-bromofenil)-6-etoxi-2-(2-metil-2H-indazol-5-il)pirido[3,2-c] piridazin-3(2H)-onă (Exemplul 198)



Etapa A: 4-(4-aminofenil)-2-(2-metil-2H-indazol-5-il)pirido[3,2-c]piridazin-3,6(2H,5H)-dionă

O soluție de 4-(2-(2-metil-2H-indazol-5-il)-3,6-dioxo-2,3,5,6-tetrahidropirido [3,2-c]piridazin-4-il)fenil)carbamat de terț-butil (sintetizată din 4-cloro-2-(2-metil-2H-indazol-5-il)pirido[3,2-c]piridazin-3,6(2H,5H)-dionă & acid 4-((terț-butoxicarbonil) amino)fenil)boronic prin **Procedura generală I (Metoda A, Etapa E)** (180 mg, 0,372 mmol) în TFA/DCM (1 mL/5 mL) a fost agitată la temperatura camerei timp de 1 oră. Amestecul de reacție a fost extras cu EtOAc (20 mL × 3). Straturile organice combinate au fost spălate cu saramură (20 mL), uscate pe Na₂SO₄ și concentrate sub presiune redusă, reziduul a fost purificat prin cromatografie redusă pe coloană cu gel de siliciu pentru a da 4-(4-aminofenil)-2-(2-metil-2H-indazol-5-il)pirido[3,2-c]piridazin-3,6(2H, 5H)-dionă (116 mg, randament 79%) ca solid galben. LC-MS (ESI): m/z 385 [M+H]⁺.

Etapa B: 4-(4-bromofenil)-2-(2-metil-2H-indazol-5-il)pirido[3,2-c]piridazin-3,6(2H, 5H)-dionă

La o soluție de 4-(4-aminofenil)-2-(2-metil-2H-indazol-5-il)pirido[3,2-c]piridazin-3,6(2H,5H)-dionă (200 mg, 0,52 mmol, 1,0 echiv.) și CuBr (299 mg, 2,08 mmol, 4,0 echiv.) în ACN (10 mL) s-a adăugat nitrit de terț-butil (215 mg, 2,08 mmol, 4,0 echiv.) la 0°C în picătură timp de 10 min. Amestecul de reacție a fost agitat la temperatura camerei timp de 4 ore. Amestecul rezultat a fost stins cu Na₂SO₃ (sat. apos) (20 mL), extras cu EtOAc (10 mL × 3). Straturile organice combinate au fost spălate cu saramură (20 mL), uscate pe Na₂SO₄ și concentrate sub presiune redusă, reziduu a fost purificat prin cromatografie rapidă pe coloană cu gel de siliciu pentru a da 4-(4-bromofenil)-2-(2-metil-2H-indazol-5-il)pirido[3,2-c]piridazin-3,6(2H,5H)-dionă ca solid galben (70 mg, randament 30%). LC-MS (ESI): *m/z* 448 [M+H]⁺.

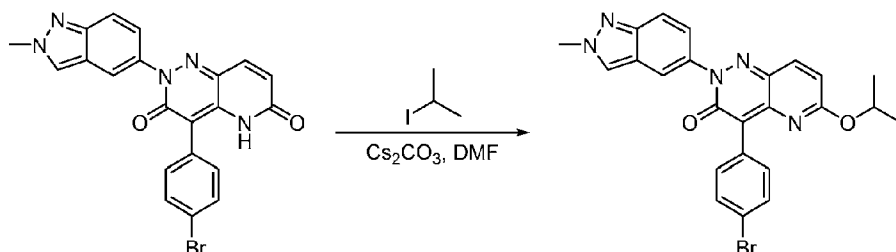
Etapa C:

4-(4-Bromofenil)-6-etoxi-2-(2-metil-2H-indazol-5-il)pirido[3,2-c]piridazin-3(2H)-ona (Exemplul 198) a fost sintetizată din 4-(4-bromofenil)-2-(2-metil-2H-indazol-5-il)pirido[3,2-c]piridazin-3,6(2H,5H)-dionă & iodoetan *prin* Procedura generală I (Metoda A, Etapa F).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 8,49 (s, 1H), 8,00 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,97 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 7,75 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,70 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,64 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,45 (dd, *J* = 8,8 Hz, 1,6 Hz, 1H), 6,95 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 4,33 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 4,22 (s, 3H), 1,32 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

LC-MS (ESI): *m/z* 476, 478 [M+H]⁺.

Sinteză de 4-(4-bromofenil)-6-izopropoxi-2-(2-metil-2H-indazol-5-il)pirido[3,2-c]piridazin-3(2H)-onă (Exemplul 199)

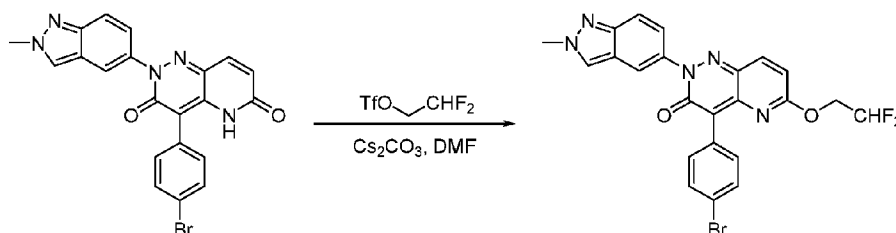


4-(4-Bromofenil)-6-izopropoxi-2-(2-metil-2H-indazol-5-il)pirido[3,2-c]piridazin-3(2H)-ona (Exemplul 199) a fost sintetizată din 4-(4-bromofenil)-2-(2-metil-2H-indazol-5-il)pirido[3,2-c]piridazin-3,6(2H,5H)-dionă & 2-iodopropan *prin* Procedura generală I (Metoda A, Etapa F).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 8,49 (s, 1H), 8,00 (dd, *J* = 2,0 Hz, 0,8 Hz, 1H), 7,96 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 7,74-7,68 (m, 3H), 7,64 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,45 (dd, *J* = 9,1 Hz, 2,0 Hz, 1H), 6,90 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 5,15 (hept, *J* = 6,2 Hz, 1H), 4,22 (s, 3H), 1,30 (d, *J* = 6,2 Hz, 6H).

LC-MS (ESI): *m/z* 490, 492 [M+H]⁺.

Sinteză de 4-(4-bromofenil)-6-(2,2-difluoroetoxi)-2-(2-metil-2H-indazol-5-il)pirido [3,2-c]piridazin-3(2H)-onă (Exemplul 200)

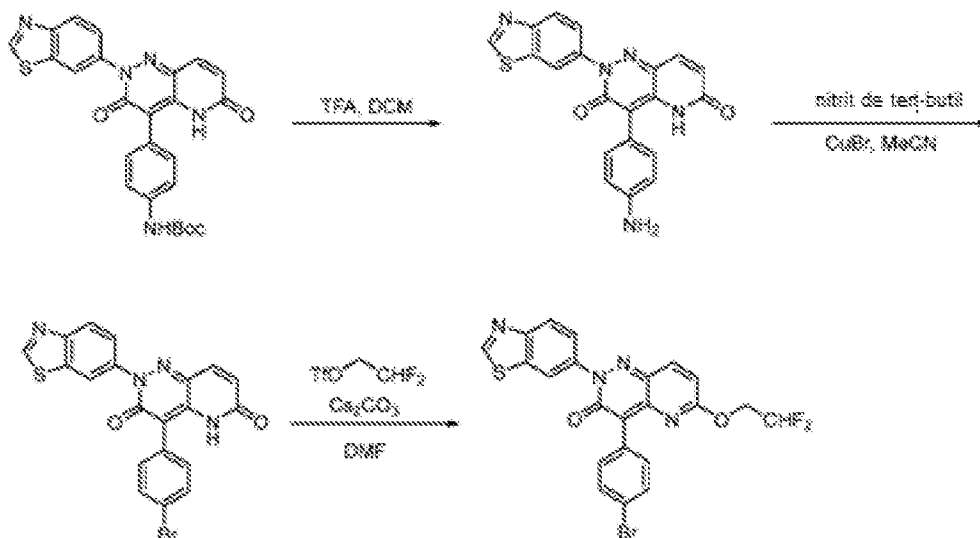


4-(4-bromofenil)-6-(2,2-difluoroetoxi)-2-(2-metil-2H-indazol-5-il)pirido[3,2-c]piridazin-3(2H)-ona (Exemplul 200) a fost sintetizată din 4-(4-bromofenil)-2-(2-metil-2H-indazol-5-il)pirido[3,2-c]piridazin-3,6(2H,5H)-dionă & trifluorometansulfonat de 2,2-difluoroetil *prin* Procedura generală I (Metoda A, Etapa F).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 8,51 (s, 1H), 8,07 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 8,03 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,76 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,72 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,66 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,47 (dd, *J* = 9,2 Hz, 2,0 Hz, 1H), 7,08 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 6,41 (tt, *J*_{HF} = 54,4 Hz, 3,2 Hz, 1H), 4,59 (td, *J*_{HF} = 15,2 Hz, *J* = 3,2 Hz, 2H), 4,23 (s, 3H).

LC-MS (ESI): *m/z* 512, 514 [M+H]⁺.

Sinteză de 2-(benzo[d]tiazol-6-il)-4-(4-bromofenil)-6-(2,2-difluoroetoxi)pirido[3,2-c]piridazin-3(2H)-onă (Exemplul 201)

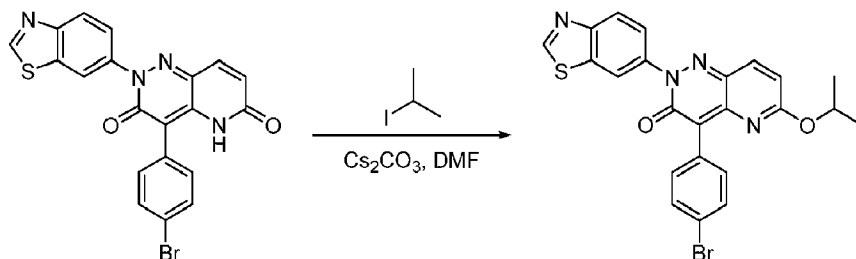


Au fost urmate proceduri similare cu cele descrise pentru Exemplul 198. 2-(Benzo[d]tiazol-6-il)-4-(4-bromofenil)-6-(2,2-difluoroetoxi)pirido[3,2-c]piridazin-3(2H)-ona (Exemplul 201) a fost sintetizată din 4-(2-(benzo[d]tiazol-6-il)-3,6-dioxo-2,3,5,6-tetrahidropirido[3,2-c]piridazin-4-il)fenil)carbammat de tert-butil *prin* Etapele A-B (Exemplul 198) și trifluorometansulfonat de 2,2-difluoroetil *prin* Procedura generală I (Metoda A, Etapa F).

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 9,53 (s, 1H), 8,54 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 8,25 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 8,07 (d, $J = 9,4$ Hz, 1H), 7,85 (dd, $J = 8,7$ Hz, 2,1 Hz, 1H), 7,76 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,66 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,09 (d, $J = 9,4$ Hz, 1H), 6,41 (tt, $J_{\text{HF}} = 54,4, 3,4$ Hz, 1H), 4,60 (td, $J = 15,2, 3,4$ Hz, 2H).

LC-MS (ESI): m/z 515, 517 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Sinteză de 2-(benzo[d]tiazol-6-il)-4-(4-bromofenil)-6-izopropoxipirido[3,2-c]piridazin-3(2H)-onă (Exemplul 202)

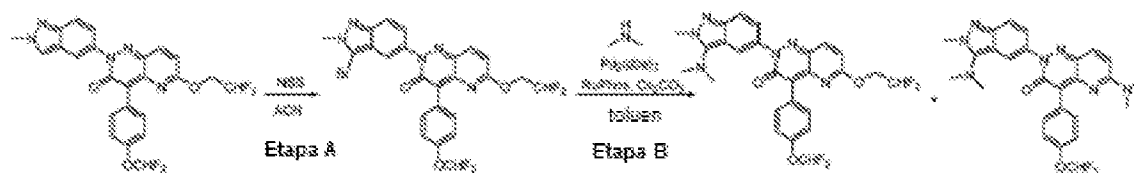


2-(Benzo[d]tiazol-6-il)-4-(4-bromofenil)-6-izopropoxipirido[3,2-c]piridazin-3(2H)-ona (Exemplul 202) a fost sintetizată din 2-(benzo[d]tiazol-6-il)-4-(4-bromofenil)pirido[3,2-c]piridazin-3,6(2H,5H)-dionă și 2-iodopropan *prin* Procedura generală I (Metoda A, Etapa F).

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,53 (s, 1H), 8,52 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 8,24 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,96 (d, $J = 9,4$ Hz, 1H), 7,83 (dd, $J = 8,7, 2,1$ Hz, 1H), 7,72 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,65 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 6,93 (d, $J = 9,4$ Hz, 1H), 5,16 (hept, $J = 6,4$ Hz, 1H), 1,31 (d, $J = 6,4$ Hz, 6H).

LC-MS (ESI): m/z 493, 495 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Sinteză de 6-(2,2-difluoroetoxi)-4-(4-(difluorometoxi)fenil)-2-(3-(dimetilamino)-2-metil-2H-indazol-5-il)pirido[3,2-c]piridazin-3(2H)-onă (Exemplul 203) & 4-(4-(difluorometoxi)fenil)-6-(dimetilamino)-2-(3-(dimetilamino)-2-metil-2H-indazol-5-il)pirido[3,2-c]piridazin-3(2H)-onă (Exemplul 204)



Etapa A: 2-(3-bromo-2-metil-2H-indazol-5-il)-6-(2,2-difluoroetoxi)-4-(4-(difluorometoxi)fenil)pirido[3,2-c]piridazin-3(2H)-onă

La o suspensie de 6-(2,2-difluoroetoxi)-4-(4-(difluorometoxi)fenil)-2-(2-metil-2H-indazol-5-il)pirido[3,2-c]piridazin-3(2H)-onă (**Exemplul 125**) (200 mg, 0,4 mmol, 1,0 echiv.) în ACN (4 mL) s-a adăugat NBS (75 mg, 0,42 mmol, 1,05 echiv.). Apoi reacția a fost agitată la 80°C timp de 3 ore. Reacția a fost concentrată sub presiune redusă și reziduul a fost purificat direct prin cromatografie rapidă pe coloană cu gel de siliciu pentru a da 2-(3-bromo-2-metil-2H-indazol-5-il)-6-(2,2-difluoroetoxi)-4-(4-(difluorometoxi)fenil)pirido[3,2-c]piridazin-3(2H)-onă (160 mg, randament 69%) ca solid galben. LC-MS (ESI): m/z 578; 580 [M+H]⁺.

Etapa B: 6-(2,2-difluoroetoxi)-4-(4-(difluorometoxi)fenil)-2-(3-(dimetilamino)-2-metil-2H-indazol-5-il)pirido[3,2-c]piridazin-3(2H)-onă & 4-(4-(difluorometoxi)fenil)-6-(dimetilamino)-2-(3-(dimetilamino)-2-metil-2H-indazol-5-il)pirido[3,2-c]piridazin-3(2H)-onă

La o suspensie de 2-(3-bromo-2-metil-2H-indazol-5-il)-6-(2,2-difluoroetoxi)-4-(4-(difluorometoxi)fenil)pirido[3,2-c]piridazin-3(2H)-onă (160 mg, 0,28 mmol, 1,0 echiv.) în toluen (3 mL) s-au adăugat Cs₂CO₃ (90 mg, 0,28 mmol, 1,0 echiv.), Pd₂(dba)₃ (25 mg, 0,028 mmol, 0,10 echiv.), Ru-Phos (26 mg, 0,055 mmol, 0,2 echiv.) și dimetilamină (2 M în THF) (1,4 mL, 2,8 mmol, 10,0 echiv.). Apoi reacția a fost etanșată într-un tub rezistent la presiune și agitată la 100°C timp de 5 ore sub atmosferă de N₂. Reacția a fost răcită la temperatura camerei și concentrată sub presiune redusă, și reziduul a fost purificat prin cromatografie rapidă pe coloană cu gel de siliciu și RP-prep-HPLC pentru a da 6-(2,2-difluoroetoxi)-4-(4-(difluorometoxi)fenil)-2-(3-(dimetilamino)-2-metil-2H-indazol-5-il)pirido[3,2-c]piridazin-3(2H)-onă (**Exemplul 203**) și 4-(4-(difluorometoxi)fenil)-6-(dimetilamino)-2-(3-(dimetilamino)-2-metil-2H-indazol-5-il)pirido[3,2-c]piridazin-3(2H)-onă (**Exemplul 204**).

Exemplul 203:

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 8,11 (s, 1H), 8,08 (d, $J = 9,4$ Hz, 1H), 7,87 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,55 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,36 (d, $J = 10,6$ Hz, 1H), 7,35 (t, $J_{HF} = 74,0$ Hz, 1H), 7,26 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,06 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 6,41 (tt, $J_{HF} = 54,4$ Hz, $J = 3,3$ Hz, 1H), 4,59 (td, $J_{HF} = 15,1$ Hz, $J = 3,3$ Hz, 2H), 3,99 (s, 3H), 2,97 (s, 6H).

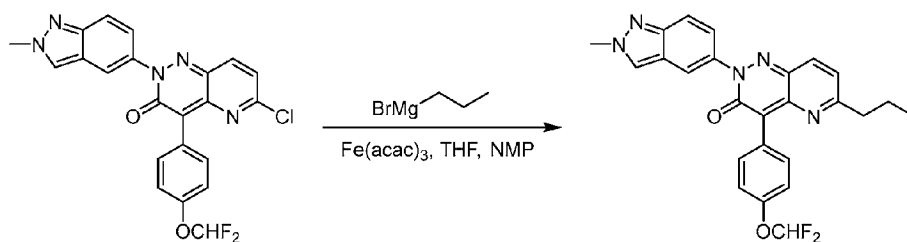
LC-MS (ESI): m/z 543 [M+H]⁺.

Exemplul 204:

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 8,04 (dd, $J = 2,0, 0,8$ Hz, 1H), 7,93-7,84 (m, 2H), 7,76 (d, $J = 9,8$ Hz, 1H), 7,52 (dd, $J = 9,1, 0,8$ Hz, 1H), 7,33 (dd, $J = 9,2, 2,0$ Hz, 1H), 7,31 (t, $J_{HF} = 74,2$, 1H), 7,27 (d, $J = 9,8$ Hz, 1H), 7,22-7,16 (m, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,23 (s, 3H), 3,17 (s, 3H), 2,96 (s, 6H).

LC-MS (ESI): m/z 506 [M+H]⁺.

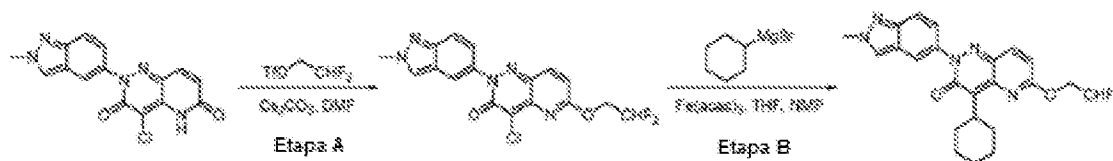
Sinteză de 4-(4-(difluorometoxi)fenil)-2-(2-metil-2H-indazol-5-il)-6-propilpirido [3,2-c]piridazin-3(2H)-onă (Exemplul 205)



La un amestec de 6-cloro-4-(4-(difluorometoxi)fenil)-2-(2-metil-2H-indazol-5-il)pirido[3,2-c]piridazin-3(2H)-onă (sintetizată din 4-cloro-2-(2-metil-2H-indazol-5-il)pirido [3,2-c]piridazin-3,6(2H,5H)-dionă & 2-(4-(difluorometoxi)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan prin **Procedura generală I (Metoda C, Etapa E, G)** (120 mg, 0,26 mmol, 1,0 echiv.) și Fe(acac)₃ (93 mg, 0,26 mmol, 1,0 echiv.) în THF (5 mL) s-a adăugat NMP (1 mL) bromură de n-propilmagneziu (1 M în dietil eter) (4,0 mL, 4,0 mmol, 15,4 echiv.) în picătură la 0°C sub atmosferă de N₂. Amestecul de reacție a fost agitat la temperatura camerei peste noapte și stins cu grijă cu apă cu gheață (10 mL). Amestecul brut a fost extras cu EtOAc (10 mL × 3). Straturile organice combinate au fost spălate cu saramură (20 mL), uscate pe Na₂SO₄ și concentrate sub presiune redusă. Reziduul brut a fost purificat prin RP-prep-HPLC pentru a da 4-(4-(difluorometoxi)fenil)-2-(2-metil-2H-indazol-5-il)-6-propilpirido[3,2-c]piridazin-3(2H)-onă (**Exemplul 205**).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 8,51 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,99 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 7,83 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,72 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,49 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 7,35 (t, $J_{HF} = 72,0$ Hz, 1H), 7,29 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 7,26 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 4,23 (s, 3H), 2,78 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H), 1,82-1,61 (m, 2H), 0,94 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H).

LC-MS (ESI): m/z 462 [M+H]⁺.

Sinteză de 4-ciclohexil-6-(2,2-difluoroetoxi)-2-(2-metil-2H-indazol-5-il)pirido[3,2-c]piridazin-3(2H)-onă (Exemplul 206)**5 Etapa A: 4-cloro-6-(2,2-difluoroetoxi)-2-(2-metil-2H-indazol-5-il)pirido[3,2-c] piridazin-3(2H)-onă**

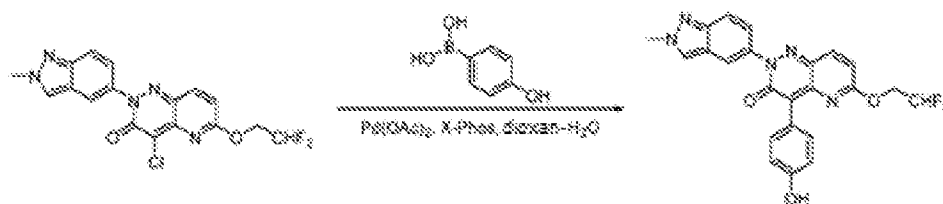
Un amestec de 4,6-dicloro-2-(2-metil-2H-indazol-5-il)pirido[3,2-c]piridazin-3(2H)-onă (300 mg, 0,87 mmol, 1,0 echiv., sintetizată *prin Procedura generală I* (Metoda A, Etapele A-D), trifluorometansulfonat de 2,2-difluoroetil (278 mg, 1,3 mmol, 1,49 echiv.) și Cs₂CO₃ (565 mg, 1,7 mmol, 1,95 echiv.) în DMF (8 mL) a fost agitat la temperatura camerei timp de 3 ore și stins cu apă cu gheață (10 mL). Amestecul brut a fost extras cu EtOAc (10 mL × 3). Straturile organice combinate au fost spălate cu saramură (20 mL), uscate pe Na₂SO₄ și concentrate sub presiune redusă. Reziduu brut a fost purificat prin cromatografie rapidă pe coloană cu gel de siliciu pentru a da 4-cloro-6-(2,2-difluoroetoxi)-2-(2-metil-2H-indazol-5-il)pirido[3,2-c]piridazin-3(2H)-onă (250 mg, randament 74%) ca solid galben. LC-MS (ESI): *m/z* 392 [M+H]⁺.

15 Etapa B: 4-ciclohexil-6-(2,2-difluoroetoxi)-2-(2-metil-2H-indazol-5-il)pirido[3,2-c] piridazin-3(2H)-onă

Un amestec de 4-cloro-6-(2,2-difluoroetoxi)-2-(2-metil-2H-indazol-5-il)-2H,3H-pirido[3,2-c]piridazin-3-onă (100 mg, 0,26 mmol, 1,0 echiv.), Fe(acac)₃ (90 mg, 0,26 mmol, 1,0 echiv.) și un amestec de NMP/THF (0,5mL/5 mL) a fost agitat la 0°C sub atmosferă de N₂. S-a adăugat în picătură bromură de ciclohexilmagneziu (1 M în dietil eter) (2,6 mL, 2,6 mmol, 10,0 echiv.) la 0°C. Apoi amestecul a fost lăsat să se încălzească la temperatura camerei și a fost agitat peste noapte, reacția a fost monitorizată prin TLC, și după terminare, reacția a fost stinsă cu apă cu gheață (10 mL), amestecul brut a fost extras cu EtOAc (10 mL × 3), straturile organice combinate au fost spălate cu saramură (30 mL), uscate pe Na₂SO₄ și concentrate sub presiune redusă, reziduu brut a fost purificat prin RP-prep-HPLC pentru a da 4-ciclohexil-6-(2,2-difluoroetoxi)-2-(2-metil-2H-indazol-5-il)pirido[3,2-c]piridazin-3(2H)-onă (Exemplul 206).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 8,48 (s, 1H), 7,99-7,92 (m, 2H), 7,69 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,39 (dd, *J* = 9,1, 2,0 Hz, 1H), 7,02 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 6,50 (t, *J*_{HF} = 54,2 Hz, 1H), 4,79 (td, *J*_{HF} = 15,1, 3,2 Hz, 2H), 4,22 (s, 3H), 2,36-2,32 (m, 1H), 1,88-1,69 (m, 4H), 1,63-1,55 (m, 2H), 1,43-1,19 (m, 4H).

LC-MS (ESI): *m/z* 439 [M+H]⁺.

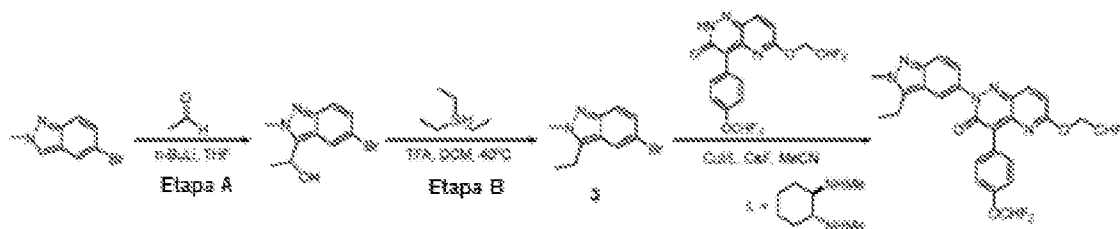
Sinteză de 6-(2,2-difluoroetoxi)-4-(4-hidroxifenil)-2-(2-metil-2H-indazol-5-il)pirido [3,2-c]piridazin-3(2H)-onă (Exemplul 207)

Un amestec de 4-cloro-6-(2,2-difluoroetoxi)-2-(2-metil-2H-indazol-5-il)pirido [3,2-c]piridazin-3(2H)-onă (100 mg, 0,25 mmol, 1,0 echiv.), Pd(OAc)₂ (12 mg, 0,05 mmol, 0,2 echiv.), K₂CO₃ (105 mg, 0,75 mmol, 3,0 echiv.) și acid (4-hidroxifenil)boronic (53 mg, 0,38 mmol) într-un amestec de dioxan/apă (5 mL, 10/1, v/v) a fost agitat la 100°C sub atmosferă de N₂. Apoi amestecul de reacție a fost turnat în apă cu gheață (10 mL) și extras cu EtOAc (10 mL × 3). Straturile organice combinate au fost spălate cu saramură (20 mL), uscate pe Na₂SO₄ și concentrate sub presiune redusă. Reziduu brut a fost purificat prin RP-prep-HPLC pentru a da 6-(2,2-difluoroetoxi)-4-(4-hidroxifenil)-2-(2-metil-2H-indazol-5-il)pirido[3,2-c]piridazin-3(2H)-onă (Exemplul 207).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 8,49 (s, 1H), 8,04-7,97 (m, 2H), 7,77-7,62 (m, 3H), 7,44 (dd, *J* = 9,1, 1,9 Hz, 1H), 7,03 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 6,83 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,42 (tt, *J*_{HF} = 54,5, 3,5 Hz, 1H), 4,61 (td, *J* = 15,0, 3,5 Hz, 2H), 4,22 (s, 3H).

LC-MS (ESI): *m/z* 450 [M+H]⁺.

Sinteză de 6-(2,2-difluoroetoxi)-4-(4-(difluorometoxi)fenil)-2-(3-etil-2-metil-2H-indazol-5-il)pirido[3,2-c]piridazin-3(2H)-onă (Exemplul 208)



5 Etapa A: 1-(5-bromo-2-metil-2H-indazol-3-il)etanol

La o soluție de 5-bromo-2-metil-2H-indazol (500 mg, 2,37 mmol, 1 echiv.) în THF (10 mL) s-a adăugat n-BuLi (2,5 M în hexan) (4,7 mL, 11,85 mmol, 5 echiv.) în picătură la -65°C sub atmosferă de N_2 . După 3 ore, s-a adăugat acetaldehidă (5 M în THF) (0,6 mL, 3,0 mmol, 1,27 echiv.). Apoi reacția a fost încălzită încet la temperatura camerei și a fost agitată timp de 16 ore. Amestecul de reacție a fost turnat în NH_4Cl sat. apos (10 mL) și a fost extras cu EtOAc (10 mL \times 3). Straturile organice combinate au fost spălate cu saramură (20 mL), uscate pe Na_2SO_4 și concentrate sub presiune redusă. Reziduul brut a fost purificat prin cromatografie rapidă pe coloană cu gel de siliciu pentru a da 1-(5-bromo-2-metil-2H-indazol-3-il)etanol (500 mg, randament 83%) ca solid galben. LC-MS (ESI): m/z 255, 257 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

15 Etapa B: 5-bromo-3-etil-2-metil-2H-indazol

Un amestec de 1-(5-bromo-2-metil-2H-indazol-3-il)etanol (200 mg, 0,78 mmol, 1 echiv.), trietilsilan (453 mg, 3,9 mmol, 5 echiv.), TFA (889 mg, 7,8 mmol, 10 echiv.) în DCM (5 mL) a fost agitat la 40°C timp de 16 ore. Apoi amestecul a fost turnat în NaHCO_3 sat. apos (10 mL) la 0°C , și a fost extras cu DCM (10 mL \times 3). Straturile organice combinate au fost uscate pe Na_2SO_4 , și concentrate sub presiune redusă. Reziduul brut a fost purificat prin cromatografie rapidă pe coloană cu gel de siliciu pentru a da 5-bromo-3-etil-2-metil-2H-indazol (80 mg, randament 43%) ca solid galben. LC-MS (ESI): m/z 239, 241 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

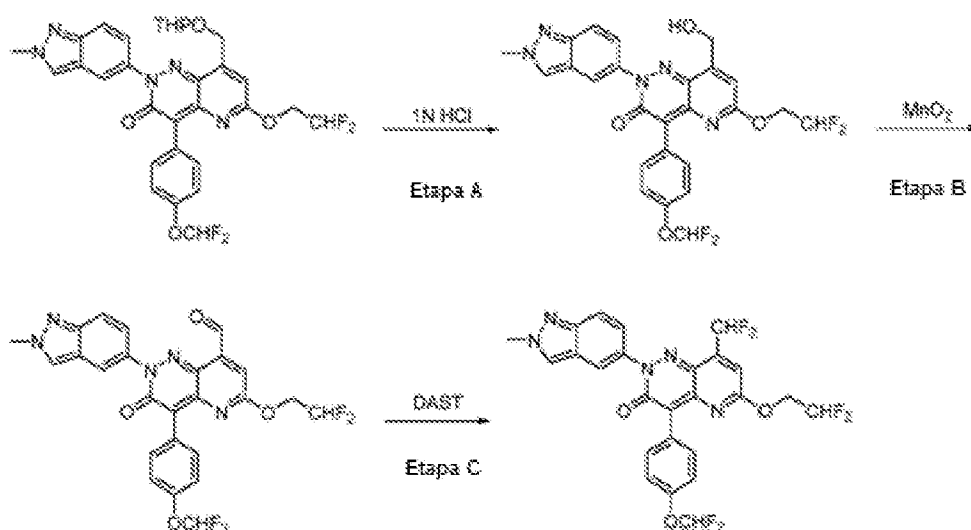
6-(2,2-difluoroetoxi)-4-(4-(difluorometoxi)fenil)-2-(3-etil-2-metil-2H-indazol-5-il) pirido[3,2-c]piridazin-3(2H)-ona (Exemplul 208) a fost sintetizată din 6-(2,2-difluoroetoxi)-4-(4-(difluorometoxi)fenil)pirido[3,2-c]piridazin-3(2H)-onă și 5-bromo-3-etil-2-metil-2H-indazol *prin* Procedura generală II (Metoda A, Etapa G).

25 ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 8,13 (d, $J=9,2$ Hz, 1H), 8,07 (dd, $J=2,0$ Hz, 0,8 Hz, 1H), 7,93 (d, $J=8,8$ Hz, 2H), 7,68 (dd, $J=9,2$ Hz, 0,8 Hz, 1H), 7,48 (dd, $J=8,8$ Hz, 1,6 Hz, 1H), 7,41 (t, $J_{\text{HF}}=74,0$ Hz, 1H), 7,31 (d, $J=8,8$ Hz, 2H), 7,13 (d, $J=9,2$ Hz, 1H), 6,47 (tt, $J_{\text{HF}}=54,4$ Hz, 3,2 Hz, 1H), 4,65 (td, $J_{\text{HF}}=15,2$ Hz, 3,2 Hz, 2H), 4,20 (s, 3H), 3,17 (q, $J=7,2$ Hz, 2H), 1,33 (t, $J=7,2$ Hz, 3H).

30 LC-MS (ESI): m/z 528 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Sinteză de 6-(2,2-difluoroetoxi)-4-(4-(difluorometoxi)fenil)-8-(hidroximetil)-2-(2-metil-2H-indazol-5-il)pirido[3,2-c]piridazin-3(2H)-onă (Exemplul 209) și 6-(2,2-difluoroetoxi)-4-(4-(difluorometoxi)fenil)-8-(difluorometil)-2-(2-metil-2H-indazol-5-il)pirido[3,2-c]piridazin-3(2H)-onă (Exemplul 210)

35



Etapa A: 6-(2,2-difluoroetoxi)-4-(4-(difluorometoxi)fenil)-8-(hidroximetil)-2-(2-metil-2H-indazol-5-il)pirido[3,2-c]piridazin-3(2H)-onă

La o soluție de 6-(2,2-difluoroetoxi)-4-(4-(difluorometoxi)fenil)-2-(2-metil-2H-indazol-5-il)-8-
 5 (((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)metil)pirido[3,2-c]piridazin-3(2H)-onă (**Exemplul 142**, sintetizată din 4-(
 tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)but-2-enoat de (E)-metil
 (Ref: Tetrahedron 2012, 68, 3444-3449) prin **Procedura generală I (Metoda A, Etapele E-F)** (180 mg,
 0,3 mmol, 1,0 echiv.) în dioxan (3 mL) s-a adăugat HCl 1N (apros) (1 mL, 1 mmol, 3,3 echiv.) la
 10 temperatura camerei. Și amestecul rezultat a fost agitat la temperatura camerei timp de 2 ore. Apoi reacția
 a fost stinsă cu apă cu gheață (20 mL), extrasă cu EtOAc (20 mL × 3). Straturile organice combinate au
 fost spălate cu saramură (20 mL), uscate pe Na₂SO₄ și concentrate sub presiune redusă, reziduul a fost
 purificat prin cromatografie rapidă pe coloană cu gel de siliciu pentru a da 6-(2,2-difluoroetoxi)-4-(4-
 (difluorometoxi)fenil)-8-(hidroximetil)-2-(2-metil-2H-indazol-5-il)pirido[3,2-c]piridazin-3(2H)-
 onă (**Exemplul 209**).

15 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 8,50 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,84 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H),
 7,70 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 7,49 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,34 (t, *J*_{HF} = 74,0 Hz, 1H), 7,24 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H),
 6,94 (s, 1H), 6,39 (tt, *J*_{HF} = 54,4 Hz, 3,2 Hz, 1H), 5,63 (s, 1H), 4,83 (s, 2H), 4,58 (td, *J*_{HF} = 15,2 Hz, 3,2
 Hz, 2H), 4,22 (s, 3H).

LC-MS (ESI): *m/z* 530 [M+H]⁺.

20 **Etapa B: 6-(2,2-difluoroetoxi)-4-(4-(difluorometoxi)fenil)-2-(2-metil-2H-indazol-5-il)-3-oxo-2,3-dihidropirido[3,2-c]piridazin-8-carbaldehidă**

La o soluție de 6-(2,2-difluoroetoxi)-4-(4-(difluorometoxi)fenil)-8-(hidroximetil)-2-(2-metil-2H-
 25 indazol-5-il)pirido[3,2-c]piridazin-3(2H)-onă (60 mg, 0,1 mmol, 1,0 echiv.) în CHCl₃ (5 mL) a fost
 adăugat MnO₂ (96 mg, 1,0 mmol, 10,0 echiv.) proaspăt activat într-o porție. Apoi amestecul rezultat a
 fost agitat la temperatura camerei timp de 16 ore. Progresul reacției a fost monitorizat prin TLC. După
 terminare, amestecul de reacție a fost filtrat printr-un tampon scurt de Celite[®], filtratul a fost concentrat
 sub presiune redusă pentru a da 6-(2,2-difluoroetoxi)-4-(4-(difluorometoxi)fenil)-2-(2-metil-2H-indazol-
 5-il)-3-oxo-2,3-dihidropirido[3,2-c]piridazin-8-carbaldehidă brută (50 mg) ca solid galben, care a fost
 utilizată în etapa următoare fără purificare suplimentară. LC-MS: *m/z* 528 [M+H]⁺.

30 **Etapa C: 6-(2,2-difluoroetoxi)-4-(4-(difluorometoxi)fenil)-8-(difluorometil)-2-(2-metil-2H-indazol-5-il)pirido[3,2-c]piridazin-3(2H)-onă**

La o soluție de 6-(2,2-difluoroetoxi)-4-(4-(difluorometoxi)fenil)-2-(2-metil-2H-indazol-5-il)-3-
 35 oxo-2,3-dihidropirido[3,2-c]piridazin-8-carbaldehidă (50 mg, brut) în DCM (3 mL) a fost adăugat DAST
 (46 mg) la -60°C. După adăugare, aceasta a fost lăsată să se încălzească la temperatura camerei și a fost
 agitată timp de 16 ore suplimentare. După terminarea reacției, s-a adăugat apă cu gheață (10 mL) și s-a
 extras cu EtOAc (10 mL × 3). Straturile organice combinate au fost spălate cu saramură (20 mL), uscate
 pe Na₂SO₄ și concentrate sub presiune redusă, reziduul a fost purificat prin RP-prep-HPLC pentru a da 6-
 (2,2-difluoroetoxi)-4-(4-(difluorometoxi)fenil)-8-(difluorometil)-2-(2-metil-2H-indazol-5-il)pirido[3,2-
 c]piridazin-3(2H)-onă (**Exemplul 210**).

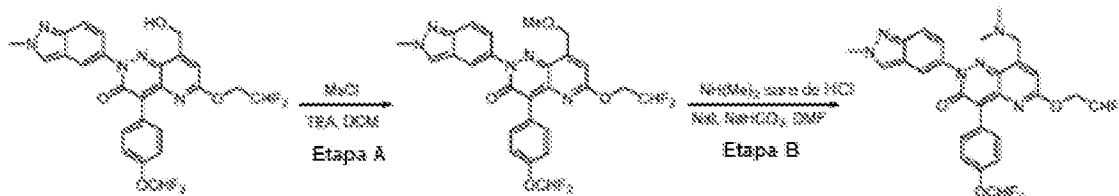
40 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 8,53 (s, 1H), 8,08 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,86 (d, *J* = 8,8
 Hz, 2H), 7,73 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,51 (dd, *J* = 9,2 Hz, 2,0 Hz, 1H), 7,45 (t, *J*_{HF} = 53,6 Hz, 1H), 7,36

(t, $J_{HF} = 74,0$ Hz, 1H), 7,30-7,25 (m, 3H), 6,41 (tt, $J_{HF} = 54,4$ Hz, 3,2 Hz, 1H), 4,61 (td, $J_{HF} = 15,2$ Hz, 3,2 Hz, 2H), 4,23 (s, 3H).

LC-MS (ESI): m/z 550 $[M+H]^+$.

Sinteză de 6-(2,2-difluoroetoxi)-4-(4-(difluorometoxi)fenil)-8-((dimetilamino) metil)-2-(2-metil-2H-indazol-5-il)pirido[3,2-c]piridazin-3(2H)-onă (Exemplul 211)

5



Etapa A: Metansulfonat de (6-(2,2-difluoroetoxi)-4-(4-(difluorometoxi)fenil)-2-(2-metil-2H-indazol-5-il)-3-oxo-2,3-dihidropirido[3,2-c]piridazin-8-il)metil

10

La o soluție de 6-(2,2-difluoroetoxi)-4-(4-(difluorometoxi)fenil)-8-(hidroximetil)-2-(2-metil-2H-indazol-5-il)pirido[3,2-c]piridazin-3(2H)-onă (90 mg, 0,17 mmol, 1,0 echiv., **Exemplul 209**) în DCM (3 mL) s-au adăugat MsCl (29 mg, 0,25 mmol, 1,47 echiv.) și TEA (34 mg, 0,34 mmol, 2,0 echiv.) la temperatura camerei. Și amestecul de reacție a fost agitat la temperatura camerei timp de 2 ore. Apoi amestecul de reacție a fost turnat în apă cu gheață (10 mL) și extras cu EtOAc (10 mL \times 3). Straturile organice combinate au fost spălate cu saramură (20 mL), uscate pe Na_2SO_4 și concentrate sub presiune redusă. Reziduu brut a fost purificat prin cromatografie rapidă pe coloană cu gel de siliciu pentru a da metansulfonat de (6-(2,2-difluoroetoxi)-4-(4-(difluorometoxi)fenil)-2-(2-metil-2H-indazol-5-il)-3-oxo-2,3-dihidropirido[3,2-c]piridazin-8-il)metil (90 mg, randament 87%) ca solid galben. LC-MS: m/z 608 $[M+H]^+$.

15

20

Etapa B: 6-(2,2-difluoroetoxi)-4-(4-(difluorometoxi)fenil)-8-((dimetilamino)metil)-2-(2-metil-2H-indazol-5-il)pirido[3,2-c]piridazin-3(2H)-onă

La o soluție de metansulfonat de (6-(2,2-difluoroetoxi)-4-(4-(difluorometoxi)fenil)-2-(2-metil-2H-indazol-5-il)-3-oxo-2,3-dihidropirido[3,2-c]piridazin-8-il)metil (50 mg, 0,08 mmol, 1,0 echiv.) în DMSO (3 mL) s-au adăugat sare de $NH(Me)_2$ HCl (33 mg, 0,41 mmol, 5,1 echiv.), NaI (23 mg, 0,16 mmol, 2,0 echiv.) și $NaHCO_3$ (14 mg, 0,16 mmol, 2,0 echiv.) la temperatura camerei. Și amestecul de reacție a fost agitat la 80°C timp de 2 ore. Apoi amestecul de reacție a fost turnat în apă cu gheață (10 mL) și extras cu EtOAc (10 mL \times 3). Straturile organice combinate au fost spălate cu saramură (20 mL), uscate pe Na_2SO_4 și concentrate sub presiune redusă. Reziduu brut a fost purificat prin RP-prep-HPLC pentru a da 6-(2,2-difluoroetoxi)-4-(4-(difluorometoxi)fenil)-8-((dimetilamino)metil)-2-(2-metil-2H-indazol-5-il)pirido[3,2-c]piridazin-3(2H)-onă (**Exemplul 211**).

25

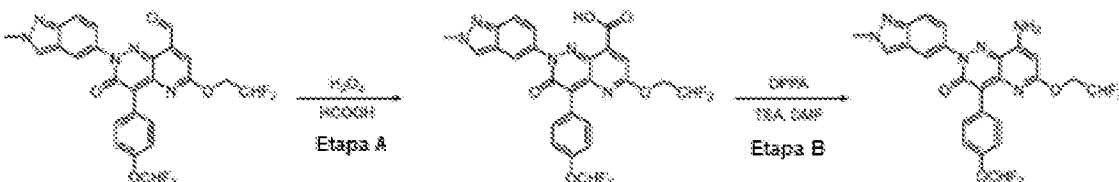
30

1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 8,52 (s, 1H), 8,05 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,84 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,72 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,49 (dd, $J = 9,2, 2,0$ Hz, 1H), 7,36 (t, $J_{HF} = 74,0$ Hz, 1H), 7,25 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,96 (s, 1H), 6,40 (tt, $J_{HF} = 54,4, 3,4$ Hz, 1H), 4,23 (s, 3H), 3,77 (s, 2H), 2,29 (s, 6H).

LC-MS (ESI): m/z 557 $[M+H]^+$.

35

Sinteză de 8-amino-6-(2,2-difluoroetoxi)-4-(4-(difluorometoxi)fenil)-2-(2-metil-2H-indazol-5-il)pirido[3,2-c]piridazin-3(2H)-onă (Exemplul 212)



Etapa A: Acid 6-(2,2-difluoroetoxi)-4-(4-(difluorometoxi)fenil)-2-(2-metil-2H-indazol-5-il)-3-oxo-2,3-dihidropirido[3,2-c]piridazin-8-carboxilic

40

La un amestec de 6-(2,2-difluoroetoxi)-4-(4-(difluorometoxi)fenil)-2-(2-metil-2H-indazol-5-il)-3-oxo-2,3-dihidropirido[3,2-c]piridazin-8-carbaldehidă (120 mg, 0,23 mmol, 1,0 echiv., sintetizat ca în **Exemplul 210** Etapa B) și HCO_2H (0,1 mL, 2,65 mmol, 11,5 echiv.) în H_2O (0,5 mL) s-a adăugat încet H_2O_2 (30% g. în H_2O , 0,1 mL, 1,14 mmol, 5 echiv.) la 4°C. Și amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 6 ore. Apoi amestecul a fost turnat în H_2O (10 mL) și extras cu EtOAc (10 mL \times 3). Straturile organice combinate au fost spălate cu saramură (20 mL), uscate pe Na_2SO_4 și concentrate sub presiune redusă, reziduu brut a fost purificat prin cromatografie rapidă pe coloană cu gel de siliciu pentru

45

a da acid 6-(2,2-difluoroetoxi)-4-(4-(difluorometoxi)fenil)-2-(2-metil-2H-indazol-5-il)-3-oxo-2,3-dihidropirido[3,2-c]piridazin-8-carboxilic (80 mg, randament 52%) ca solid galben. LC-MS (ESI): m/z 544 [M+H]⁺.

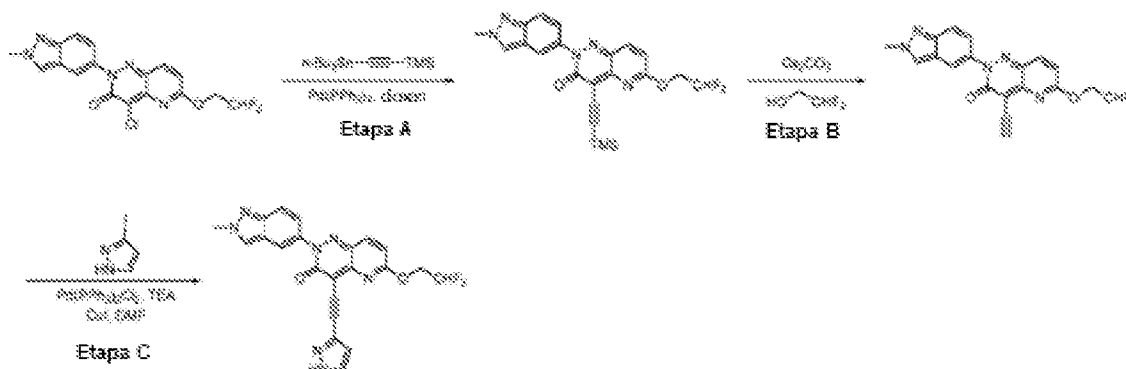
Etapa B: 8-amino-6-(2,2-difluoroetoxi)-4-(4-(difluorometoxi)fenil)-2-(2-metil-2H-indazol-5-il)pirido[3,2-c]piridazin-3(2H)-onă

La o soluție de acid 6-(2,2-difluoroetoxi)-4-(4-(difluorometoxi)fenil)-2-(2-metil-2H-indazol-5-il)-3-oxo-2,3-dihidropirido[3,2-c]piridazin-8-carboxilic (80 mg, 0,15 mmol, 1,5 echiv.) în DMF (2 mL) s-a adăugat TEA (22 mg, 0,22 mmol, 1,45 echiv.) și DPPA (61 mg, 0,22 mmol, 1,45 echiv.). Și amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 3 ore. Apoi s-au adăugat 0,3 mL de apă la soluție și amestecul de reacție a fost agitat la 100°C peste noapte. Reacția a fost răcită la temperatura camerei, și turnată în H₂O (10 mL) și extrasă cu EtOAc (10 mL × 3). Straturile organice combinate au fost spălate cu saramură (20 mL), uscate pe Na₂SO₄ și concentrate sub presiune redusă, reziduul brut a fost purificat prin RP-Prep-TLC pentru a da 8-amino-6-(2,2-difluoroetoxi)-4-(4-(difluorometoxi)fenil)-2-(2-metil-2H-indazol-5-il)pirido[3,2-c]piridazin-3(2H)-onă (**Exemplul 212**).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 8,49 (s, 1H), 8,05 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,83 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,69 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,51 (dd, *J* = 9,2 Hz, 1,6 Hz, 1H), 7,32 (t, *J*_{HF} = 74,0 Hz, 1H), 7,23-7,14 (m, 4H), 6,31 (tt, *J*_{HF} = 54,0 Hz, 3,6 Hz, 1H), 5,83 (s, 1H), 4,47 (td, *J* = 14,8 Hz, 3,6 Hz, 2H), 4,22 (s, 3H).

LC-MS (ESI): m/z 515 [M+H]⁺.

Sinteză de 6-(2,2-difluoroetoxi)-2-(2-metil-2H-indazol-5-il)-4-((trimetilsilil)etilil)pirido[3,2-c]piridazin-3(2H)-onă (Exemplul 213), 6-(2,2-difluoroetoxi)-4-etinil-2-(2-metil-2H-indazol-5-il)pirido[3,2-c]piridazin-3(2H)-onă (Exemplul 214) & 4-((1H-pirazol-3-il)etilil)-6-(2,2-difluoroetoxi)-2-(2-metil-2H-indazol-5-il)pirido[3,2-c]piridazin-3(2H)-onă (Exemplul 215)



Etapa A: 6-(2,2-difluoroetoxi)-2-(2-metil-2H-indazol-5-il)-4-((trimetilsilil)etilil)pirido[3,2-c]piridazin-3(2H)-onă

Un amestec de 4-cloro-6-(2,2-difluoroetoxi)-2-(2-metil-2H-indazol-5-il)pirido [3,2-c]piridazin-3(2H)-onă (180 mg, 0,46 mmol, 1,0 echiv., sintetizată ca în **Exemplul 206** Etapa A), trimetil((tributilstanil)etilil)silan (268 mg, 0,69 mmol, 1,5 echiv.) și Pd(PPh₃)₄ (58 mg, 0,05 mmol, 0,11 echiv.) în dioxan (5 mL) a fost agitat la 80°C sub atmosferă de N₂ timp de 15 ore. Amestecul de reacție a fost concentrat sub presiune redusă, reziduul brut a fost purificat prin cromatografie rapidă pe coloană cu gel de siliciu pentru a da 6-(2,2-difluoroetoxi)-2-(2-metil-2H-indazol-5-il)-4-((trimetilsilil)etilil)pirido[3,2-c]piridazin-3(2H)-onă (**Exemplul 213**).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 8,50 (s, 1H), 8,08 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 7,98 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,70 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,41 (dd, *J* = 9,2 Hz, 2,0 Hz, 1H), 7,09 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 6,54 (tt, *J*_{HF} = 54,8 Hz, 3,6 Hz, 1H), 4,82 (td, *J*_{HF} = 14,4 Hz, 3,6 Hz, 2H), 4,22 (s, 3H), 0,28 (s, 9H).

LC-MS (ESI): m/z 454 [M+H]⁺.

Etapa B: 6-(2,2-difluoroetoxi)-4-etinil-2-(2-metil-2H-indazol-5-il)pirido[3,2-c]piridazin-3(2H)-onă

Un amestec de 6-(2,2-difluoroetoxi)-2-(2-metil-2H-indazol-5-il)-4-((trimetilsilil)etilil)pirido[3,2-c]piridazin-3(2H)-onă (126 mg, 0,28 mmol, 1,0 echiv.) și Cs₂CO₃ (183 mg, 0,56 mmol, 2,0 eq) în 2,2-difluoroetan-1-ol (4 mL) a fost agitat la temperatura camerei timp de 4 ore. Amestecul rezultat a fost turnat în H₂O (10 mL) și extrasă cu EtOAc (10 mL × 3). Straturile organice combinate au fost spălate cu saramură (20 mL), uscate pe Na₂SO₄ și concentrate sub presiune redusă. Reziduul brut a fost purificat prin cromatografie rapidă pe coloană cu gel de siliciu pentru a da 6-(2,2-difluoroetoxi)-4-etinil-2-(2-metil-2H-indazol-5-il)pirido[3,2-c]piridazin-3(2H)-onă (**Exemplul 214**).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 8,51 (s, 1H), 8,08 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,99 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,72 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 7,41 (dd, *J* = 9,2 Hz, 2,0 Hz, 1H), 7,10 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 6,52 (tt, *J*_{HF} = 54,4 Hz, 3,2 Hz, 1H), 5,02 (s, 1H), 4,83 (td, *J*_{HF} = 14,8 Hz, 3,2 Hz, 2H), 4,23 (s, 3H).

LC-MS (ESI): m/z 382 [M+H]⁺.

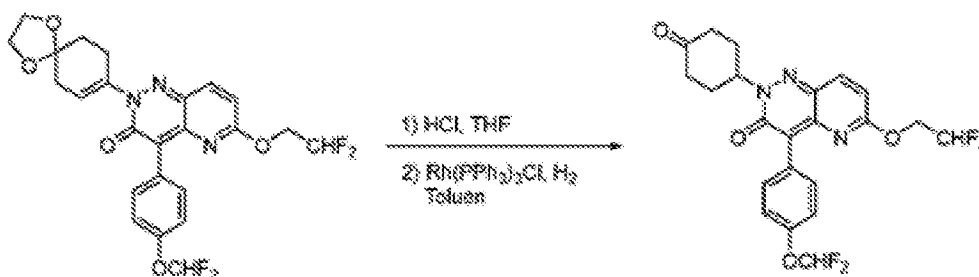
Etapa C: 4-((1H-pirazol-3-il)etininl)-6-(2,2-difluoroetoxi)-2-(2-metil-2H-indazol-5-il) pirido[3,2-c]piridazin-3(2H)-onă

Un amestec de 6-(2,2-difluoroetoxi)-4-etininl-2-(2-metil-2H-indazol-5-il)pirido [3,2-c]piridazin-3(2H)-onă (50 mg, 0,13 mmol, 1,0 echiv.), DIPEA (50 mg, 0,39 mmol, 3,0 echiv.), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (10 mg, 0,013 mmol, 0,1 echiv.) și 3-iodo-1H-pirazol (101 mg, 0,52 mmol, 4,0 echiv.) și CuI (25 mg, 0,13 mmol, 1,0 echiv.) în DMF (5 mL) a fost agitat la temperatura camerei sub atmosferă de N₂ timp de 4 ore. Apoi amestecul de reacție a fost turnat în H₂O (10 mL) și extras cu EtOAc (10 mL × 3). Straturile organice combinate au fost spălate cu saramură (20 mL), uscate pe Na₂SO₄ și concentrate sub presiune redusă. Reziduul brut a fost purificat prin RP-prep-HPLC pentru a da 4-((1H-pirazol-3-il)etininl)-6-(2,2-difluoroetoxi)-2-(2-metil-2H-indazol-5-il)pirido[3,2-c]piridazin-3(2H)-onă (**Exemplul 215**).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 13,39 (br, s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,09 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,91-7,81 (m, 1H), 7,72 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,44 (dd, *J* = 9,2 Hz, 2,0 Hz, 1H), 7,11 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,55 (tt, *J*_{HF} = 54,4 Hz, 3,2 Hz, 1H), 4,88 (td, *J*_{HF} = 14,8 Hz, 3,2 Hz, 2H), 4,23 (s, 3H).

LC-MS (ESI): m/z 448 [M+H]⁺.

Sinteză de 6-(2,2-difluoroetoxi)-4-(4-(difluorometoxi)fenil)-2-(4-oxociclohexil) pirido[3,2-c]piridazin-3(2H)-onă (Exemplul 216)

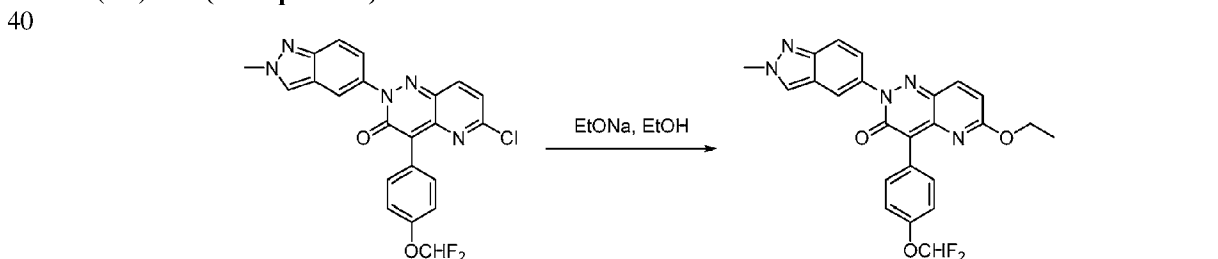


O soluție de 6-(2,2-difluoroetoxi)-4-(4-(difluorometoxi)fenil)-2-(1,4-dioxaspiro [4,5]dec-7-en-8-il)pirido[3,2-c]piridazin-3(2H)-onă (sintetizată din 6-(2,2-difluoroetoxi)-4-(4-(difluorometoxi)fenil)pirido[3,2-c]piridazin-3(2H)-onă & trifluorometansulfonat de 1,4-dioxaspiro[4,5]dec-7-en-8-il *prin Procedura generală II (Metoda A, Etapa G)*) (10 mg, 0,0197 mmol) și HCl conc. (0,1 mL) în THF (1,5 mL) a fost agitată la temperatura camerei timp de 2 ore. Reacția a fost turnată în NaHCO₃ sat. apos (5 mL) și extrasă cu EA (5 mL × 3). Straturile organice combinate au fost spălate cu saramură (20 mL), uscate pe Na₂SO₄ și concentrate sub presiune redusă. Apoi un amestec de reziduu și Rh(PPh₃)₃Cl (18 mg, 0,0197 mmol) în toluen (3 mL) a fost agitat la temperatura camerei peste noapte sub atmosferă de H₂. Apoi amestecul a fost turnat în H₂O (5 mL) și extras cu EtOAc (5 mL × 3). Straturile organice combinate au fost spălate cu saramură (10 mL), uscate pe Na₂SO₄ și concentrate sub presiune redusă. Reziduul brut a fost purificat prin RP-prep-HPLC pentru a da 6-(2,2-difluoroetoxi)-4-(4-(difluorometoxi)fenil)-2-(4-oxociclohexil)pirido[3,2-c]piridazin-3(2H)-onă (**Exemplul 216**).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 8,02 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 7,82 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,34 (t, *J*_{HF} = 74,0 Hz, 1H), 7,24 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,02 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 6,37 (tt, *J*_{HF} = 54,4 Hz, 2,8 Hz, 1H), 5,62 (hept, *J* = 4,8 Hz, 1H), 4,54 (td, *J*_{HF} = 14,8 Hz, 2,8 Hz, 2H), 2,78-2,63 (m, 2H), 2,45-2,23 (m, 2H), 2,29-2,14 (m, 1H) (HCO₂H sare).

LC-MS (ESI): m/z 466 [M+H]⁺.

Sinteză de 4-(4-(difluorometoxi)fenil)-6-etoxi-2-(2-metil-2H-indazol-5-il)pirido [3,2-c]piridazin-3(2H)-onă (Exemplul 217)



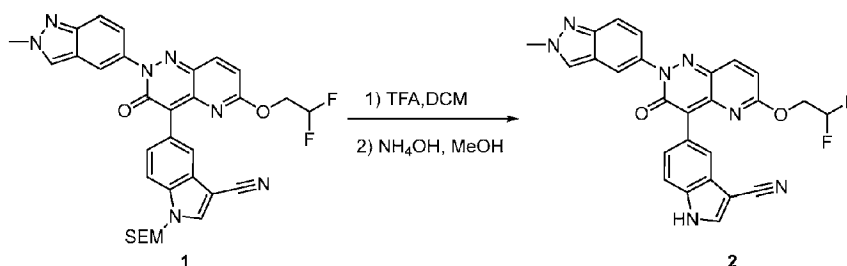
Un amestec de 6-cloro-4-(4-(difluorometoxi)fenil)-2-(2-metil-2H-indazol-5-il)pirido[3,2-c]piridazin-3(2H)-onă (sintetizată din 4-cloro-2-(2-metil-2H-indazol-5-il)pirido [3,2-c]piridazin-3,6(2H,5H)-dionă & 2-(4-(difluorometoxi)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan *prin Procedura*

generală I (Metoda C, Etapa E, G) (120 mg, 0,26 mmol, 1,0 echiv.) și EtONa (177 mg, 2,6 mmol, 10,0 echiv.) în EtOH (8 mL) a fost agitat la 40°C timp de 3 ore. Apoi amestecul de reacție a fost turnat în apă cu gheață (10 mL) și extras cu DCM (10 mL × 3). Straturile organice combinate au fost uscate pe Na₂SO₄, concentrate sub presiune redusă. Reziudul brut a fost purificat prin RP-prep-HPLC pentru a da 4-(4-(difluorometoxi)fenil)-6-etoxi-2-(2-metil-2H-indazol-5-il)pirido[3,2-c] piridazin-3(2H)-onă (Exemplul 217).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8,49 (s, 1H), 8,04 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,97 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,86 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,70 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,45 (dd, *J* = 9,2 Hz, 2,0 Hz, 1H), 7,34 (t, *J*_{HF} = 74,0, 1H), 7,24 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 6,95 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 4,34 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 4,22 (s, 3H), 1,32 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

LC-MS (ESI): *m/z* 464 [M+H]⁺.

Sinteză de 5-(6-(2,2-difluoroetoxi)-2-(2-metil-2H-indazol-5-il)-3-oxo-2,3-dihidropirido[3,2-c]piridazin-4-il)-1H-indol-3-carbonitril (Exemplul 331)



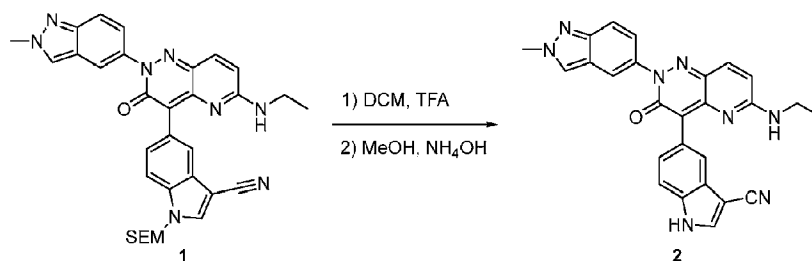
La o soluție de 7-(2,2-difluoroetoxi)-3-(2-metil-2H-indazol-5-il)-1-(1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazol-5-il)-3,4-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-onă (54 mg, 0,09 mmol, 1,0 echiv.) (sintetizată de la 4-cloro-2-(2-metil-2H-indazol-5-il)pirido[3,2-c]piridazin-3,6(2H,5H)-dionă & 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indol-3-carbonitril (Ref: WO2018215316) prin Proce-

dura generală I (Metoda A, Etapele E & F) în DCM (3 mL) s-a adăugat TFA (1 mL), amestecul de reacție a fost agitat la temperatura camerei timp de 3 ore. Apoi amestecul de reacție a fost concentrat sub presiune redusă, reziduul a fost redizolvat în MeOH (2 mL) și NH₄OH conc. (1 mL), amestecul rezultat a fost agitat la temperatura camerei peste noapte. După terminare, amestecul de reacție a fost concentrat sub presiune redusă, reziduul a fost purificat prin RP-Prep-HPLC pentru a da 5-(6-(2,2-difluoroetoxi)-2-(2-metil-2H-indazol-5-il)-3-oxo-2,3-dihidropirido[3,2-c]piridazin-4-il)-1H-indol-3-carbonitril (Exemplul 331).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): δ 12,29 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,12 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H), 8,10-8,01 (m, 2H), 7,75 (dd, *J* = 8,6 Hz, 1,5 Hz, 1H), 7,71 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,60 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,49 (dd, *J* = 9,1 Hz, 2,0 Hz, 1H), 7,06 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 6,38 (tt, *J*_{HF} = 54,5 Hz, *J* = 3,3 Hz, 1H), 4,54 (td, *J*_{HF} = 15,0 Hz, *J* = 3,4 Hz, 2H), 4,22 (s, 3H).

LC-MS (ESI): *m/z* 498 [M+H]⁺.

Sinteză de 5-(6-(etilamino)-2-(2-metil-2H-indazol-5-il)-3-oxo-2,3-dihidropirido[3,2-c]piridazin-4-il)-1H-indol-3-carbonitril (Exemplul 332)



La o soluție de 5-(6-(etilamino)-2-(2-metil-2H-indazol-5-il)-3-oxo-2,3-dihidropirido[3,2-c]piridazin-4-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indol-3-carbonitril (100 mg, 0,17 mmol) (sintetizat din 4-cloro-2-(2-metil-2H-indazol-5-il)pirido[3,2-c]piridazin-3,6(2H,5H)-dionă & 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indol-3-carbonitril

(Ref: WO2018215316) prin Procedura generală I (Metoda A, Etapa E; Metoda D, Etapa I) în DCM (6 mL) s-a adăugat TFA (6 mL), și amestecul de reacție a fost agitat la temperatura camerei timp de 12 ore. Apoi amestecul de reacție a fost concentrat sub presiune redusă, reziduul a fost redizolvat cu MeOH (4 mL) și NH₄OH conc. (2 mL), și amestecul rezultat a fost agitat la temperatura camerei timp de 6 ore

suplimentare. După terminare, amestecul de reacție a fost concentrat sub presiune redusă, reziduul a fost purificat prin RP-prep-HPLC pentru a da 5-(6-(etilamino)-2-(2-metil-2H-indazol-5-il)-3-oxo-2,3-dihidropirido[3,2-c]piridazin-4-il)-1H-indol-3-carbonitril (**Exemplul 332**).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) (ppm): δ 12,17 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,76 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,66 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,64 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,51 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,43 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 6,78 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,21 (s, 3H), 3,31 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 1,14 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

LC-MS (ESI): *m/z* 461 [M+H]⁺.

Test biochimic

Proteina Mat2A a fost exprimată prin baculovirus recombinant în celule infectate SF9 utilizând sistemul Bac la Bac clonat în vectorul pFASTBAC1 (Invitrogen, Carlsbad, CA). MAT2A recombinant a fost izolată din lizatul celular a 150 g de celule infectate utilizând cromatografie pe coloană cu sefaroză HP Ni. Homodimerul MAT2A recombinant a fost eluat cu 250 și 500 mM imidazol, și fracțiunile conținând MAT2A au fost identificate prin electroforeză cu gel de poliacrilamidă cu sulfat dodecil de sodiu și grupate.

Pentru determinarea potenței inhibitoare a compușilor împotriva homodimerului MAT2A, proteina a fost diluată la 4 μg/mL în tampon de testare (50 mM Tris, pH 8,0, 50 mM KCl, 15 mM MgCl₂, 0,3 mM EDTA, 0,005% [m/v] albumină din ser bovin [BSA]). Compusul de testat a fost preparat în 100% dimetil sulfoxid (DMSO) la 50× concentrația finală dorită. Un volum de 1 μL al diluției compusului a fost adăugat la 40 μL de diluție de enzimă și amestecul a fost lăsat să se echilibreze timp de 60 minute la 25°C. Testul enzimatic a fost inițiat prin adăugarea a 10 μL de amestec de substrat (500 μM ATP, pH 7,0, 400 μM L-metionină în 1× tampon de testare), și amestecul a fost incubat timp de 60 minute suplimentare la 25°C. Reacția a fost oprită și fosfatul eliberat, eliberat de către enzimă în cantități stoechiometrice prin producția de S-adenozil metionină (SAM), a fost măsurat utilizând trusa PiColorLock Gold (Innova Biosciences, UK). Cantitățile absolute de produs au fost determinate prin compararea cu o curbă standard a tamponului de fosfat de potasiu, pH 8,0.

Compușii specifici divulgați aici au fost testați în testul anterior și ei au fost determinați ca inhibând MAT2A cu o IC₅₀ în conformitate cu următoarele scoruri: (A) mai puțin de 100 nM (> 40% inhibare maximă), (B) între 100 nM și 1 μM (> 40% inhibare maximă), și (C) între 1 μM și 10 μM (> 40% inhibare maximă), așa cum se arată în Tabelul 2 de mai jos.

Test celular de angajare a țintei (SAM)

Măsurarea activității MAT2A în celule a fost făcută prin cuantificarea directă a abundenței produsului activității sale enzimice, SAM. Celulele canceroase au fost tratate cu inhibitori MAT2A candidați pentru o perioadă de incubare adecvată, și celulele au fost apoi lizate utilizând un reactiv care a stins orice activitate enzimatică suplimentară. Au fost colectați metaboliții solubili inclusiv SAM și SAM însuși au fost măsurați direct din lizat utilizând LC-MS/MS cantitativă.

A fost efectuat un test tipic utilizând o linie celulară de carcinom de colon uman HCT116 care a fost modificată genetic pentru a șterge gena MTAP (disponibilă comercial de la Horizon Discovery). Această linie celulară a fost utilizată deoarece s-a determinat că ea pierde gena MTAP care predicează sensibilitatea, la inhibitorii MAT2A. Celulele au fost placate în vase cu 96 de godeuri la o densitate celulară adecvată. După 24 ore, celulele au fost apoi tratate cu inhibitor MAT2A candidat. Înainte de adăugarea la celule, compusul a fost mai întâi diluat serial în 100% DMSO, de obicei ca de 3-ori diluție serială începând la 500× doza superioară cu 10 puncte de dozare incluzând numai controlul cu DMSO. Compusul a fost apoi transferat la o placă stoc de lucru în mediu de cultură celulară prin adăugarea a 5 μL de compus în DMSO la 495 μL de mediu de cultură celulară. Acest stoc de lucru a fost apoi adăugat la celule printr-o diluție suplimentară de 5-ori, prin adăugarea a 25 μL de stoc de lucru la 100 μL de mediu de cultură celulară. După adăugarea compusului, celulele au fost incubate la 37°C/5% CO₂ timp de 72 ore.

Pentru a cuantifica nivelurile SAM după tratamentul compusului, celulele au fost spălate ușor o dată în tampon de carbonat de amoniu (75mM la pH 7,4), plasate pe gheață uscată, și lizate cu tampon de extragere a metaboliților (80% metanol rece și 20% apă (v/v) cu acid acetic la 1M concentrație finală cu 200 ng/mL d₃-SAM deuterat ca control intern). După centrifugare la 4°C la 3.200 rpm timp de 30 minute, supernatantul a fost colectat și depozitat la -80°C până la analiza prin cromatografie de lichide cu spectrometrie de masă tandem (LC-MS/MS). Analiza LC-MS/MS a fost efectuată utilizând un spectrometru de masă API6500 (Sciex, Framingham, MA, SUA) care funcționează în mod cu pulverizare de ioni pozitivi și este echipat cu o coloană amidică BEH Waters UPLC Acquity (Waters, Milford, MA, SUA). Datele de monitorizare a reacțiilor multiple au fost dobândite pentru SAM și standardul d₃-SAM, utilizând o pereche de tranziție a masei la *m/z* 399,2→250,1 și respectiv 402,2→250,1. Într-o analiză LC-MS/MS tipică, debitul inițial a fost 0,5 ml/min de 25% fază mobilă A (acetonitril și apă la 5:95 (v/v) cu

1% acid formic și 10 mM acetat de amoniu) și 75% fază mobilă B (acetonitril și apă la 95:5 (v/v) cu 1% acid formic și 10 mM acetat de amoniu), 0,2-0,5 minute cu 75% - 35% fază mobilă B, 25%-65% fază mobilă A, la 0,5 min 65% fază mobilă A și 35% fază mobilă B, 1,0-1,1 minute cu 35% -75% fază mobilă B, 65%-25% fază mobilă A, la 1,1min 25% fază mobilă A și 75% fază mobilă B cu un timp total de rulare de 1,5 minute.

Compușii specifici divulgați aici au fost testați în testul anterior și s-a determinat ca ei inhibă SAM cu o IC_{50} în conformitate cu următoarele scoruri: (A) mai puțin de 100 nM (> 60% inhibare maximă), (B) între 100 nM și 1 μ M (> 60% inhibare maximă), (C) mai mare sau egală cu 1 μ M (> 60% inhibare maximă), și (NT) netestat, așa cum se arată în Tabelul 2 de mai jos.

Test pentru inhibarea proliferării celulare

Impactul compușilor de testat asupra creșterii celulei canceroase a fost evaluat prin tratarea celulelor canceroase cu compus timp de 4 zile și apoi măsurând proliferarea utilizând o citire a proliferării celulare pe bază de ATP (Cell Titer Glo, Promega Corporation).

Într-un test tipic o pereche izogenică de linii celulare de carcinom de colon uman HCT116 care variază numai în starea de deleție MTAP (HCT116 MTAP+/+ și HCT116 MTAP-/-) a fost placată în vase cu 96 de godeuri la densități celulare adecvate. După 24 ore, celulele au fost apoi tratate cu inhibitorul MTA2A candidat. Înainte de adăugare la celule, compusul a fost mai întâi diluat serial în 100% DMSO, de obicei ca 3-ori diluție serială începând la $500\times$ doză superioară cu 10 puncte de dozare incluzând numai controlul cu DMSO. Compusul a fost apoi transferat la o placă stoc de lucru în mediul de cultură celulară prin adăugarea a 5 μ L de compus în DMSO la 495 μ L de mediu de cultură celulară. Acest stoc de lucru a fost apoi adăugat la celule printr-o diluție suplimentară de 5-ori, prin adăugarea a 25 μ L de stoc de lucru la 100 μ L de mediu de cultură celulară. După adăugarea compusului, celulele au fost incubate la 37°C/5% CO₂ timp de 4 zile.

Pentru a măsura inhibarea proliferării celulare, celulele au fost lăsate să se echilibreze la temperatura camerei timp de 30 minute, și apoi au fost tratate cu 125 μ L de reactiv Cell Titer Glo. Placa a fost apoi acoperită cu folie de aluminiu și agitată timp de 15 minute pentru a asigura amestecarea completă și lizarea deplină a celulei. Semnalul luminiscent a fost apoi măsurat utilizând un luminometru pe bază de placă Veritas versiunea 1.9.2 utilizând curba standard ATP pentru a confirma reproductibilitatea testului de la o rulare la alta. Această măsură a luminiscentei a fost convertită la un indice de proliferare scăzând din fiecare punct al datelor semnalului de luminiscentă ATP măsurat dintr-un godeu al băncii (fără celule) și împărțind la semnalul de luminiscentă ATP măsurat în 0,2% godeu de control cu DMSO ajustat pentru semnalul din godeul martor. Activitatea compusului a fost apoi reprezentată ca modificare procentuală în proliferare față de controlul cu DMSO în placă împotriva a log₁₀ din concentrația compusului în unități molare (M).

Compușii specifici divulgați aici au fost testați în testul anterior și s-a determinat că ei inhibă proliferarea celulară cu o IC_{50} în conformitate cu următoarele scoruri: (A) mai puțin de 100 nM (> 30% inhibare maximă pentru MTAP -/-; > 10% inhibare maximă pentru MTAP +/+), (B) între 100 nM și 1 μ M (> 30% inhibare maximă pentru MTAP -/-; > 10% inhibare maximă pentru MTAP +/+), (C) mai mare sau egală cu 1 μ M, și (NT) netestat, așa cum se arată în Tabelul 2 de mai jos.

Tabelul 2

Exemplu	Inhibare enzimă	Inhibare SAM celulară la 72 ore (MTAP -/-)	Inhibare creștere relativă în ziua 4 (MTAP -/-)	Inhibare creștere relativă în ziua 4 (MTAP +/+)
101	A	A	B	C
102	A	A	B	C
103	A	A	A	C
104	A	B	B	C
105	A	B	B	C
106	A	A	A	B
107	A	A	A	C
108	A	A	A	C
109	A	A	A	C
110	A	A	A	B
111	A	A	A	C

MD/EP 3902803 T2 2023.10.31

85

Exemplu	Inhibare enzimă	Inhibare SAM celulară la 72 ore (MTAP -/-)	Inhibare creștere relativă în ziua 4 (MTAP -/-)	Inhibare creștere relativă în ziua 4 (MTAP +/-)
112	A	B	B	C
113	A	A	B	C
114	A	A	A	C
115	A	A	A	B
116	A	A	A	C
117	A	A	A	C
118	B	NT	NT	NT
119	A	A	A	C
120	A	A	A	C
121	A	A	A	C
122	A	B	A	C
123	A	A	A	B
124	A	A	A	B
125	A	A	A	B
126	A	A	A	C
127	A	A	A	C
128	A	A	A	C
129	A	A	A	C
130	A	A	A	B
131	A	B	C	C
132	A	B	B	C
133	A	A	B	C
134	A	B	C	C
135	A	A	B	C
136	A	B	B	C
137	A	A	A	C
138	A	A	A	C
139	A	A	A	B
140	A	B	A	C
141	A	A	B	C
142	A	B	B	C
143	A	A	A	C
144	A	A	A	C
145	A	A	A	C
146	A	A	A	C
147	A	B	B	C
148	A	B	B	C
149	A	A	B	C

MD/EP 3902803 T2 2023.10.31

86

Exemplu	Inhibare enzimă	Inhibare SAM celulară la 72 ore (MTAP -/-)	Inhibare creștere relativă în ziua 4 (MTAP -/-)	Inhibare creștere relativă în ziua 4 (MTAP +/-)
150	A	A	A	C
151	A	A	A	C
152	A	A	A	B
153	B	C	C	C
154	A	A	A	C
155	A	A	A	C
156	A	A	A	C
157	A	B	B	C
158	A	A	A	C
159	A	A	A	C
160	A	A	A	C
161	A	A	A	C
162	A	A	A	C
163	A	C	C	C
164	B	NT	NT	NT
165	A	A	A	B
166	A	A	A	C
167	A	A	A	C
168	A	A	B	C
169	A	A	A	A
170	A	A	B	C
171	A	A	A	C
172	A	A	A	C
173	A	A	A	B
174	A	A	A	C
175	A	A	A	B
176	A	A	B	B
177	A	A	A	B
178	A	A	A	B
179	A	A	B	C
180	A	A	A	C
181	C	NT	NT	NT
182	A	A	A	B
183	A	A	A	B
184	A	A	B	C
185	B	NT	NT	NT
186	B	NT	NT	NT
187	A	B	C	C

MD/EP 3902803 T2 2023.10.31

87

Exemplu	Inhibare enzimă	Inhibare SAM celulară la 72 ore (MTAP -/-)	Inhibare creștere relativă în ziua 4 (MTAP -/-)	Inhibare creștere relativă în ziua 4 (MTAP +/-)
188	A	B	B	C
189	A	B	B	C
190	C	NT	NT	NT
191	B	B	C	C
192	A	A	B	B
193	A	B	B	C
194	A	B	A	C
195	A	A	C	C
196	A	A	A	C
197	A	A	A	C
198	A	A	A	C
199	A	A	A	C
200	A	A	A	C
201	A	A	A	C
202	A	A	A	C
203	A	A	A	B
204	A	NT	NT	NT
205	A	A	A	C
206	A	B	B	C
207	A	A	B	C
208	A	A	A	B
209	A	A	A	C
210	A	A	B	C
211	A	B	B	C
212	A	A	A	B
213	B	NT	C	C
214	B	C	C	C
215	A	C	B	C
216	B	NT	NT	NT
217	A	A	A	B
301	A	A	A	C
302	A	A	A	C
303	A	A	A	C
304	A	A	B	B
305	A	A	A	C
306	A	NT	NT	NT
307	A	A	A	C
308	A	NT	NT	NT

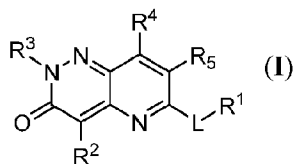
Exemplu	Inhibare enzimă	Inhibare SAM celulară la 72 ore (MTAP -/-)	Inhibare creștere relativă în ziua 4 (MTAP -/-)	Inhibare creștere relativă în ziua 4 (MTAP +/-)
309	A	A	A	C
310	A	A	A	C
311	A	NT	NT	NT
312	A	NT	NT	NT
313	A	A	A	B
314	A	NT	NT	NT
315	A	A	A	C
316	A	A	A	C
317	A	A	A	C
318	A	A	A	C
319	A	A	A	C
320	A	NT	NT	NT
321	A	A	A	C
322	A	NT	NT	NT
323	A	A	A	A
324	A	NT	NT	NT
325	A	NT	NT	NT
326	A	NT	NT	NT
327	A	A	A	C
328	B	NT	NT	NT
329	B	NT	NT	NT
330	A	NT	NT	NT
331	A	A	A	C
332	A	NT	NT	NT

(56) Referințe bibliografice citate în raportul de documentare:

- WO-A1-2018/045071
- WO-A1-2019/191470

(57) Revendicări:

1. Un compus conform Formulei I:



în care

L este O, S, NR, sau o legătură;

R este H sau C₁-C₆-alchil;

R^1 este selectat din grupul constând din C_1 - C_6 -alchil, C_2 - C_6 -alchenil, C_3 - C_6 -carbocicil, $-(C_1$ - C_6 -alchil)(C_3 - C_6 -carbocicil), și $-(C_1$ - C_6 -alchil)(C_3 - C_6 -cicloalchenil) în care

orice alchil în R^1 este liniar sau ramificat, și

R^1 este substituit opțional cu halo 1 - 6 sau deuteriu 1 - 6;

sau când L este NR, atunci R și R^1 în combinație cu L reprezintă un heterocicloalchil cu 3 până la 6 membri (în care membri 1-4 din inel sunt selectați în mod independent dintre N, O, și S) substituiți opțional cu unul sau mai mulți R^A ;

R^2 și R^3 sunt selectați în mod independent din grupul constând din alchilul(C_2 - C_6) C_6 - C_{10} -aril, C_3 - C_6 -carbocicil, heteroaril cu 5 până la 10 membri (în care 1-4 membri ai heteroarilului sunt selectați în mod independent dintre N, O, și S), și heterocicloalchil cu 3 până la 14 membri (în care 1-4 membri ai heterocicloalchilului sunt selectați în mod independent dintre N, O, și S),

în care R^2 și R^3 sunt în mod independent și opțional substituiți cu unul sau mai mulți substituenți care sunt selectați din grupul constând din R^A , OR^A , halo, $-N=N-R^A$, $NR^A R^B$, $-(C_1$ - C_6 -alchil) $NR^A R^B$, $-C(O)OR^A$, $-C(O)NR^A R^B$, $-OC(O)R^A$, $-Si(C_1$ - C_6 -alchil) $_3$ și $-CN$;

R^4 este selectat din grupul constând din H, C_1 - C_6 -alchil (substituit opțional cu unul sau mai mulți halo, hidroxi sau heterocicloalcoxi cu 3 până la 14 membri (în care 1-4 membri ai heterocicloalcoxiului sunt selectați în mod independent dintre N, O, și S)), $-O(C_1$ - C_6 -alchil) (substituit opțional cu unul sau mai mulți halo), $-OH$, halo, $-CN$, $-(C_1$ - C_6 -alchil) $NR^A R^B$, și $-NR^A R^B$;

R^5 este selectat din grupul constând din H, C_1 - C_6 -alchil, C_1 - C_6 -alcoxi, C_2 - C_6 -alchenil, C_2 - C_6 -alchil, halo, $-CN$, și $-NR^C R^D$;

R^A și R^B sunt selectați în mod independent din grupul constând din H, $-CN$, $-hidroxi$, oxo, C_1 - C_6 -alchil, C_1 - C_6 -alcoxi, C_2 - C_6 -alchenil, C_2 - C_6 -alchil, $-NH_2$, $-S(O)_{0-2}(C_1$ - C_6 -alchil), $-S(O)_{0-2}(C_6$ - C_{10} -aril), $-C(O)(C_1$ - C_6 -alchil), $-C(O)(C_3$ - C_{14} -carbocicil), $-C_3$ - C_{14} -carbocicil, $-(C_1$ - C_6 -alchil)(C_3 - C_{14} -carbocicil), C_6 - C_{10} -aril, heterocicloalchil cu 3 până la 14 membri și $-(C_1$ - C_6 -alchil)-(heterocicloalchil cu 3 până la 14 membri) (în care 1-4 membri ai heterocicloalchilului sunt selectați în mod independent dintre N, O, și S), și heteroaril cu 5 până la 10 membri (în care 1-4 membri ai heteroarilului sunt selectați în mod independent dintre N, O, și S);

în care fiecare radical alchil, alcoxi, alchenil, alchil, aril, carbocicil, heterocicloalchil, și heteroaril ai R^A și R^B este substituit opțional cu unul sau mai mulți substituenți selectați din grupul constând din deuteriu, hidroxi, halo, $-NR'_2$ (în care fiecare R' este selectat în mod independent din grupul constând din C_1 - C_6 -alchil, C_2 - C_6 -alchenil, C_2 - C_6 -alchil, C_6 - C_{10} -aril, heterocicloalchil cu 3 până la 14 membri și $-(C_1$ - C_6 -alchil)-(heterocicloalchil cu 3 până la 14 membri) (în care 1-4 membri din inel sunt selectați în mod independent dintre N, O, și S), și heteroaril cu 5 până la 10 membri (în care 1-4 membri ai heteroarilului sunt selectați în mod independent dintre N, O, și S)), $-NHC(O)(OC_1$ - C_6 -alchil), $-NO_2$, $-CN$, oxo, $-C(O)OH$, $-C(O)O(C_1$ - C_6 -alchil), $-C_1$ - C_6 -alchil(C_1 - C_6 -alcoxi), $-C(O)NH_2$, C_1 - C_6 -alchil, $-C(O)C_1$ - C_6 -alchil, $-OC_1$ - C_6 -alchil, $-Si(C_1$ - C_6 -alchil) $_3$, $-S(O)_{0-2}(C_1$ - C_6 -alchil), C_6 - C_{10} -aril, $-(C_1$ - C_6 -alchil)(C_6 - C_{10} -aril), heterocicloalchil cu 3 până la 14 membri, și $-(C_1$ - C_6 -alchil)-(heterociclu cu 3 până la 14 membri) (în care 1-4 membri ai heterociclului sunt selectați în mod independent dintre N, O, și S), și $-O(C_6$ - C_{14} -aril), în care fiecare substituent alchil, alchenil, aril, și heterocicloalchil în R^A și R^B este substituit opțional cu unul sau mai mulți substituenți selectați din grupul constând din hidroxi, $-OC_1$ - C_6 -alchil, halo, $-NH_2$, $-(C_1$ - C_6 -alchil) NH_2 , $-C(O)OH$, CN, și oxo;

R^C și R^D sunt fiecare selectați în mod independent dintre H și C_1 - C_6 -alchil;

sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestora.

2. Compusul în conformitate cu revendicarea 1, în care:

R^4 este selectat din grupul constând din H, C_1 - C_6 -alchil (substituit opțional cu unul sau mai mulți halo, hidroxi sau heterocicloalcoxi cu 3 până la 14 membri (în care 1-4 membri ai heterocicloalcoxiului sunt selectați în mod independent dintre N, O, și S)), $-O(C_1$ - C_6 -alchil), $-(C_1$ - C_6 -alchil) $NR^A R^B$, și $-NR^A R^B$ (în care R^A și R^B sunt selectați în mod independent dintre H și C_1 - C_6 -alchil); și

R^5 este selectat din grupul constând din H, C_1 - C_6 -alchil, C_1 - C_6 -alcoxi, și $-NR^C R^D$.

3. Compusul în conformitate cu revendicarea 1 sau 2, în care:

(a) cel puțin unul dintre R^4 și R^5 este H; și/sau

(b) R^4 este H; și/sau

(c) R^5 este H; și/sau

(d) fiecare dintre R^4 și R^5 este H.

4. Compusul în conformitate cu oricare dintre revendicările 1 până la 3, în care R^2 este C_6 - C_{10} -aril substituit opțional sau heteroaril cu 5 până la 10 membri substituit opțional, opțional în care R^2 este:

(a) C₆-C₁₀-aril substituit opțional,
În care opțional R² este fenil substituit opțional; sau
(b) heteroaril cu 5 până la 10 membri substituit opțional, și în care 1 membru în inel este N,
în care opțional:

- (i) R² este heteroaril cu 5 sau cu 6 membri substituit opțional; și/sau
(ii) R² este heteroaril cu 6 membri substituit opțional; și/sau
(iii) R² este piridil substituit opțional.

5. Compusul în conformitate cu oricare dintre revendicările 1 până la 4, în care R³ este:

(a) heteroacicloalchil cu 3 până la 14 membri substituit opțional sau heteroaril cu 5 până la 10 membri substituit opțional,

În care opțional R³ este selectat din grupul constând din benzotiazolil, benzoizotiazolil, benzoxazolil, piridinil, piridinonil, piridazinil, benzimidazolil, benzotriazolil, indazolil, chinoxalinil, chinolinil, chinazolinil, imidazopiridinil, pirazolopiridinil, triazolopiridinil, cinolinil, izoxazolil, pirazolil, benzofuranil, dihidrobenzofuranil, dihidrobenzodioxinil, și tetrahidrobenzodioxinil, din care fiecare poate fi substituit opțional; sau

- (b) C₆-C₁₀-aril substituit opțional,
în care opțional R³ este fenil substituit opțional.

6. Compusul în conformitate cu oricare dintre revendicările 1 până la 3, în care R² este fenil substituit opțional și R³ este heterocicloalchil cu 3 până la 14 membri substituit opțional sau heteroaril cu 5 până la 10 membri substituit opțional.

7. Compusul în conformitate cu oricare dintre revendicările 1 până la 6, în care L este O sau NR, în care opțional R¹ este:

- (a) C₁-C₆-alchil substituit opțional sau C₃-C₆-carbocicil substituit opțional; și/sau
(b) C₁-C₃-alchil care este substituit opțional cu 1 - 3 F.

8. Compusul în conformitate cu revendicarea 1, în care

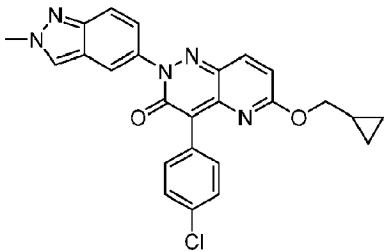
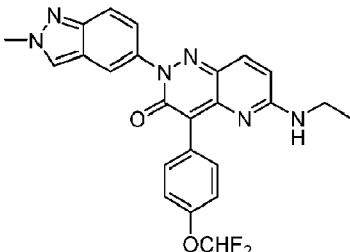
L este O sau NR și R este H;

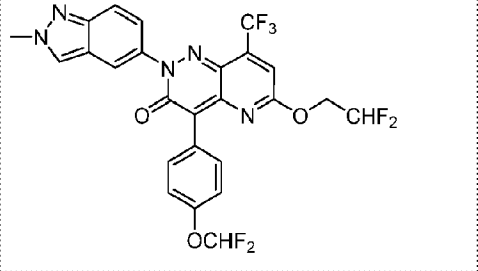
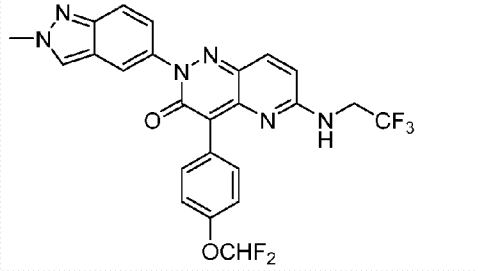
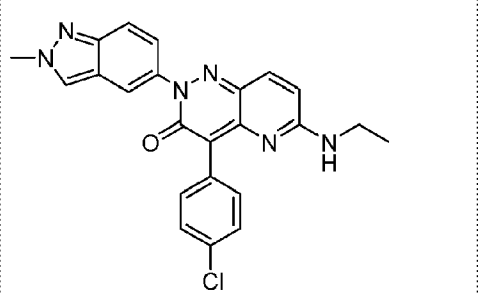
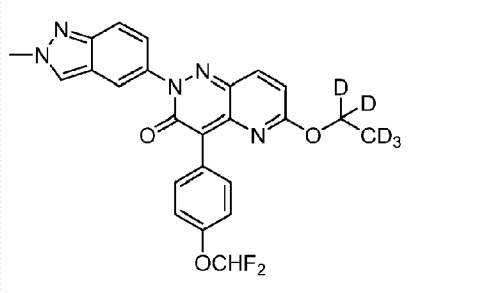
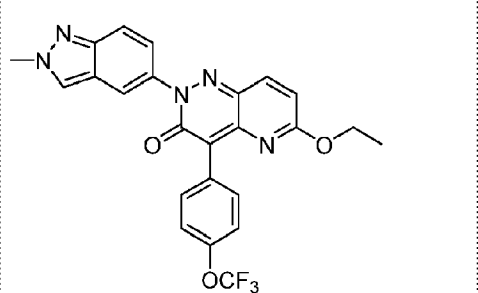
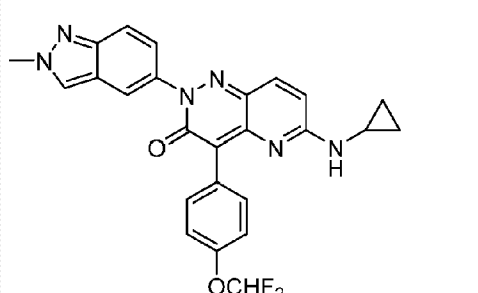
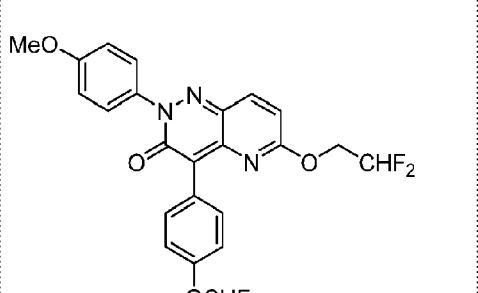
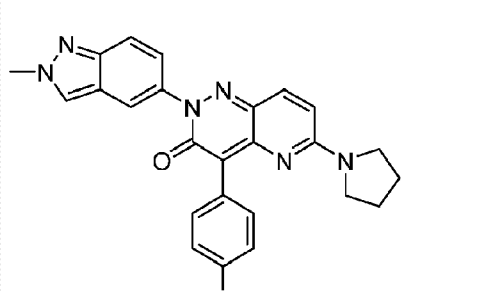
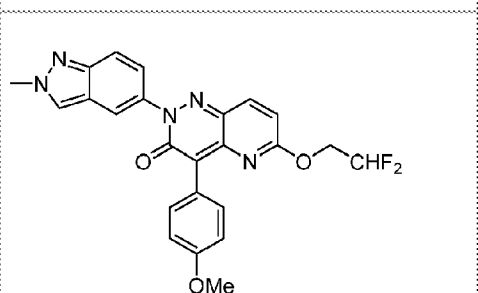
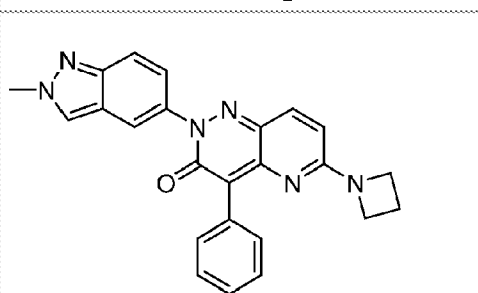
R¹ este Ci-Cs-alchil care este substituit opțional cu 1 - 3 F;

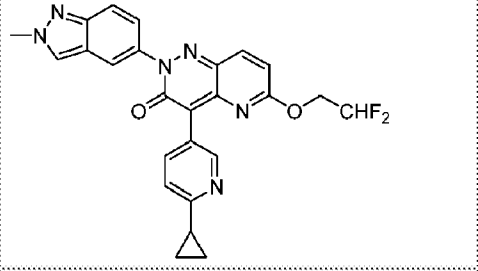
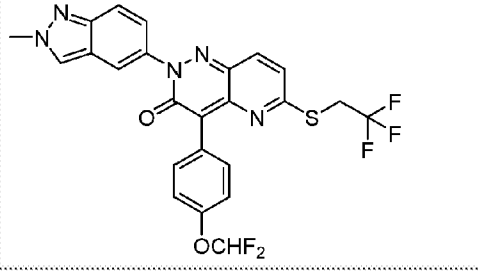
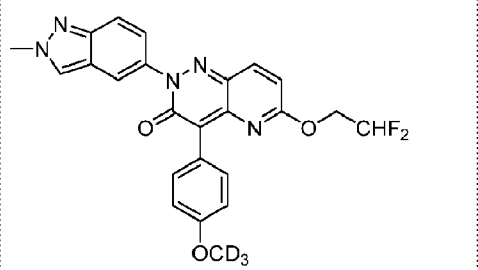
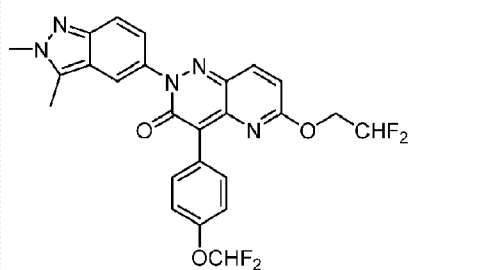
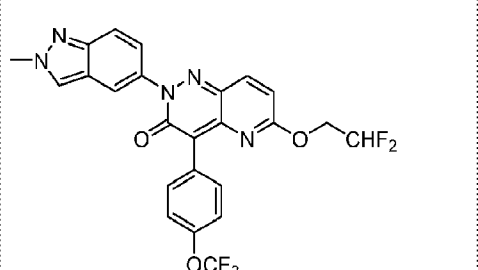
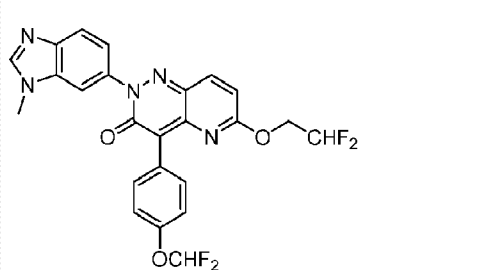
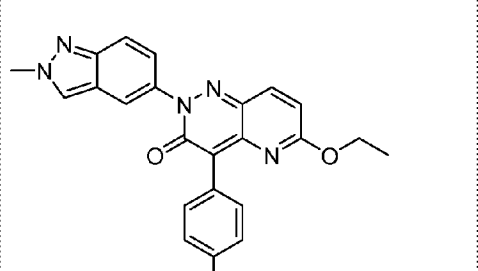
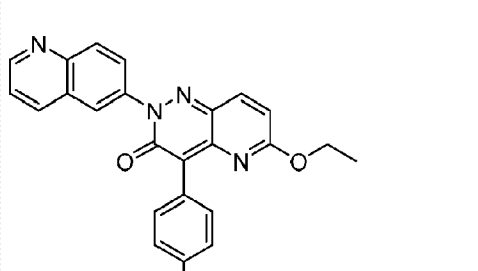
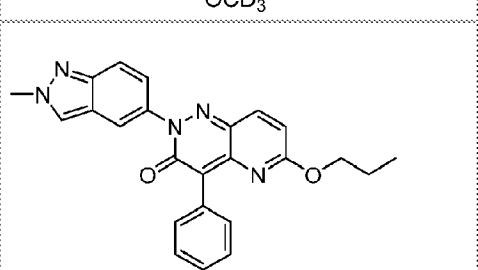
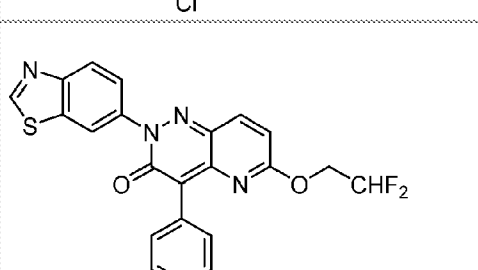
R² este heterocicloalchil cu 3 până la 14 membri substituit opțional sau heteroaril cu 5 până la 10 membri substituit opțional (în care 1 membru heterocicloalchil sau heteroaril este N) sau C₆-C₁₀-aril substituit opțional;

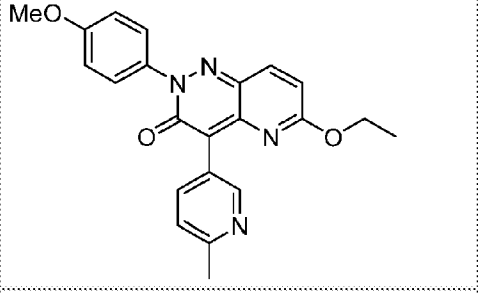
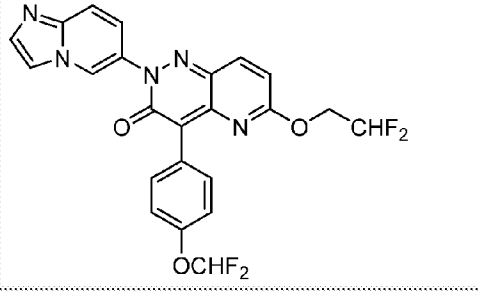
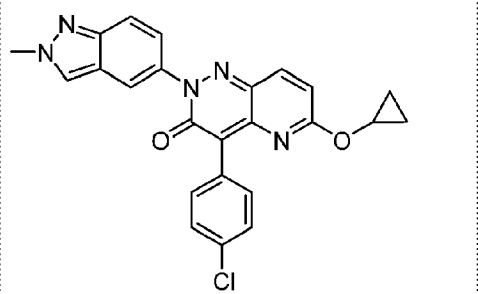
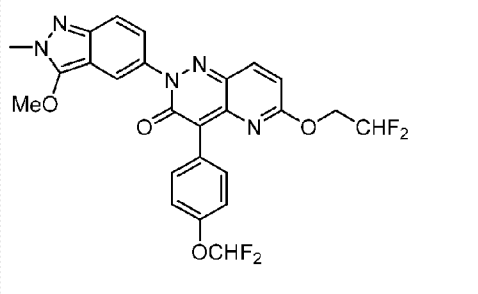
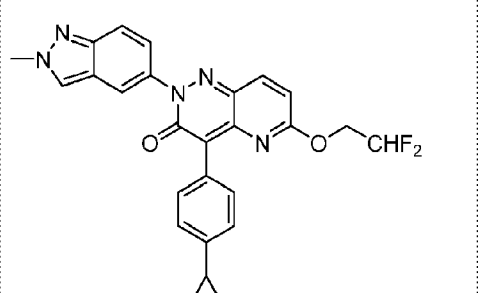
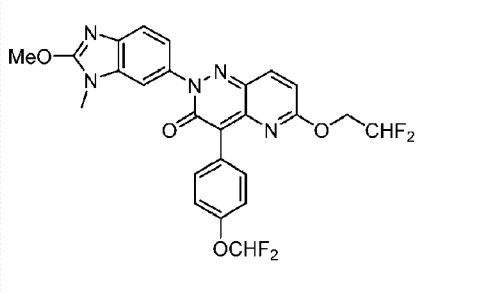
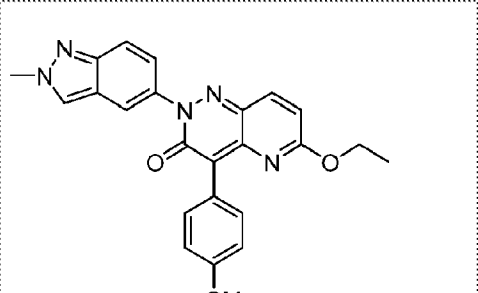
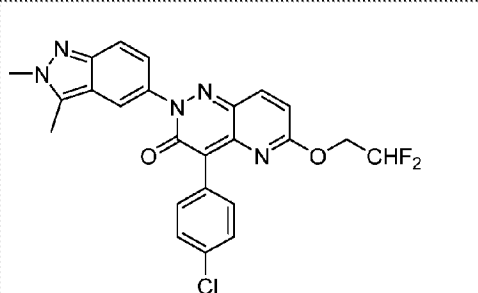
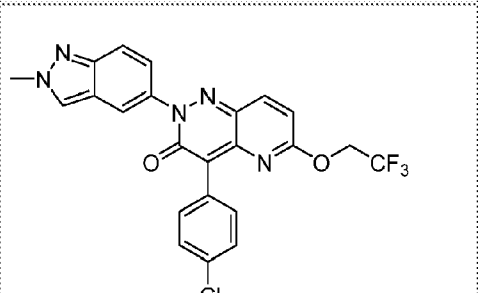
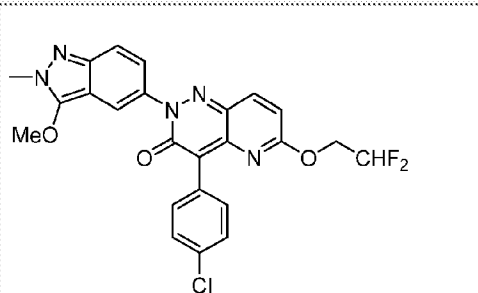
R³ este heterocicloalchil cu 3 până la 14 membri substituit opțional sau heteroaril cu 5 până la 10 membri substituit opțional în care 1 până la 3 membri heterocicloalchil sau heteroaril sunt selectați în mod independent dintre N, O, și S; și
fiecare dintre R⁴ și R⁵ este H,
în care opțional L este NR.

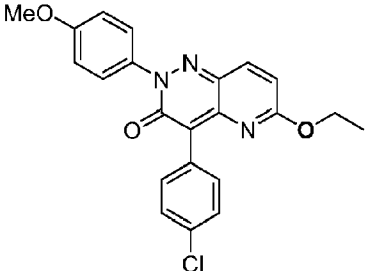
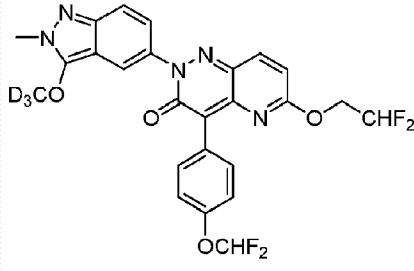
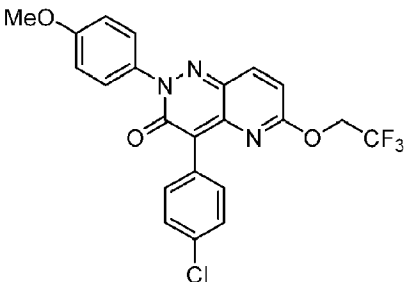
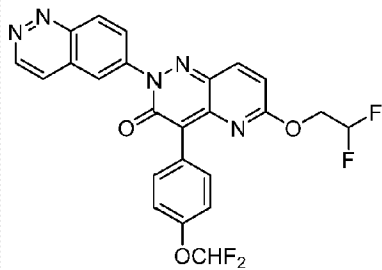
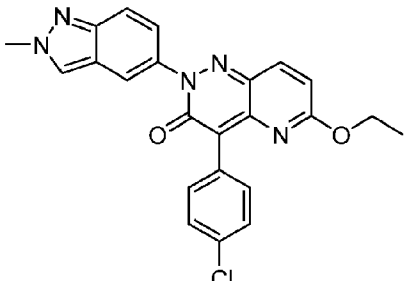
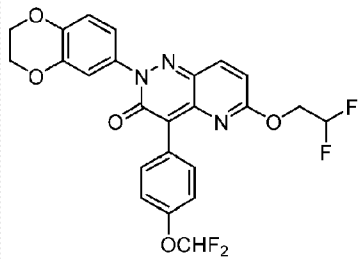
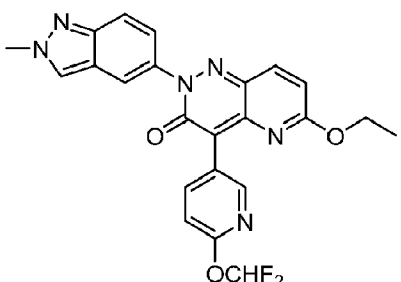
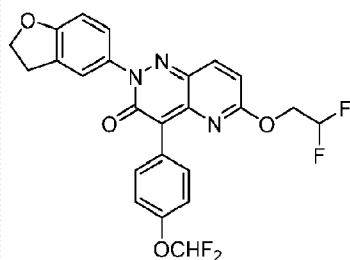
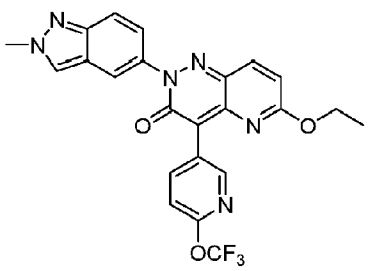
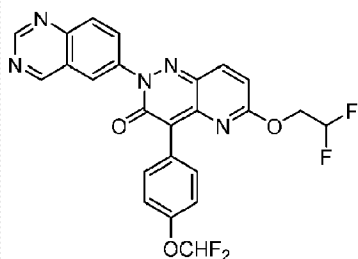
9. Compusul în conformitate cu revendicarea 1 sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care compusul este selectat din următorul tabel:

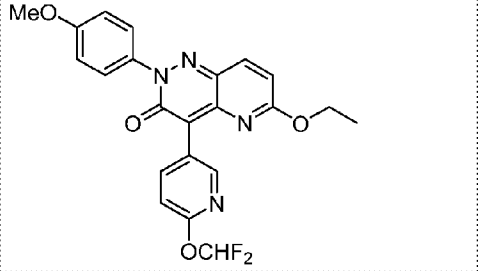
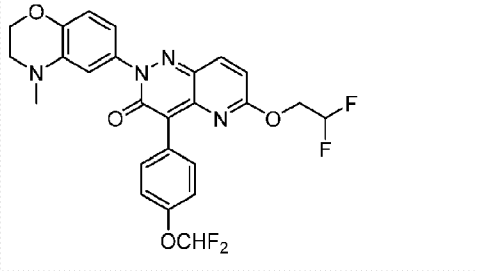
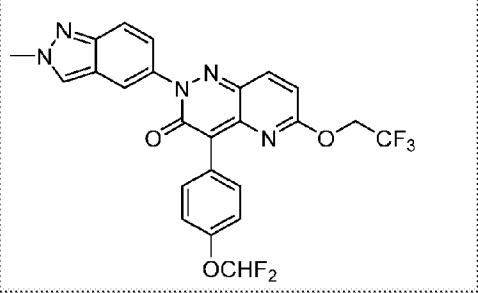
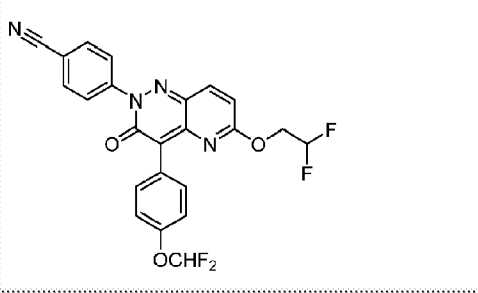
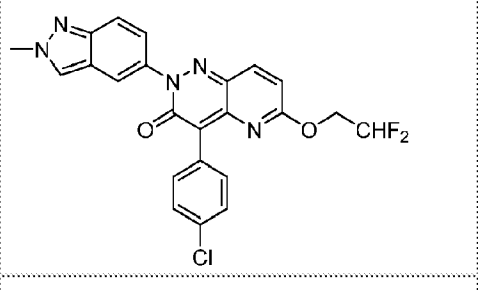
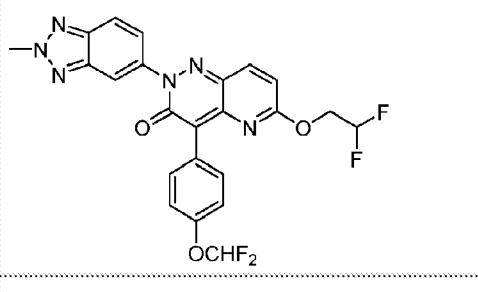
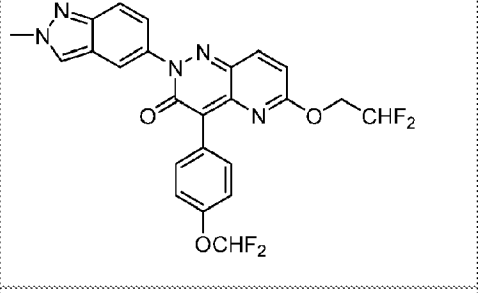
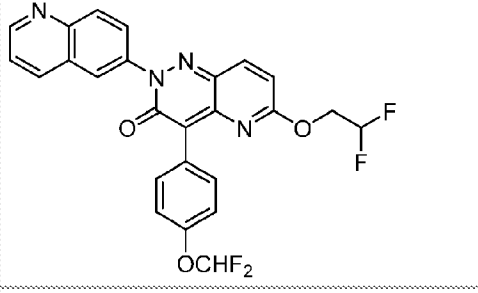
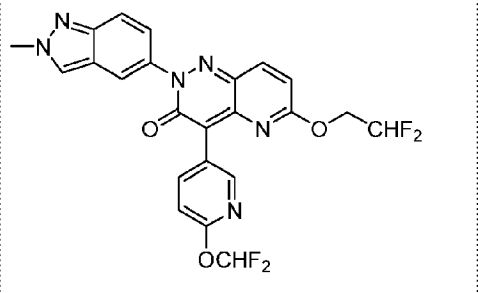
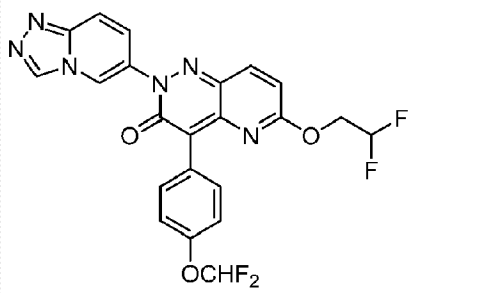
01		59	
02		60	

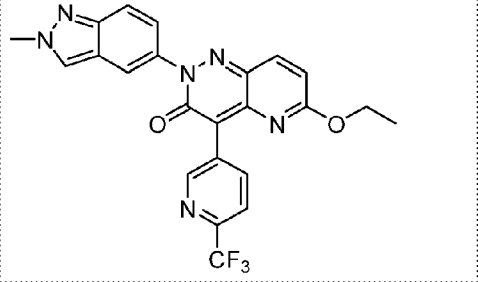
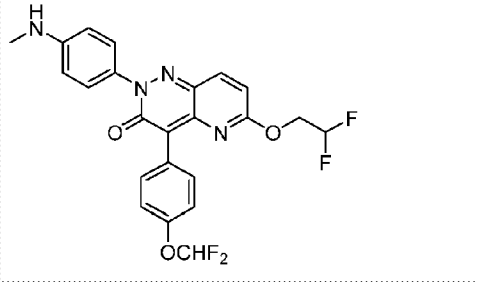
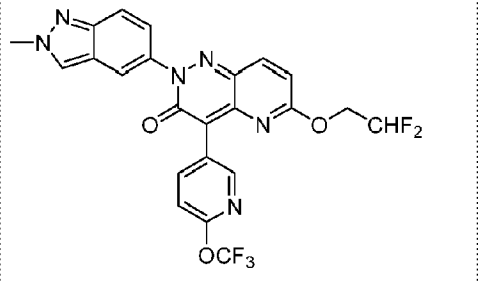
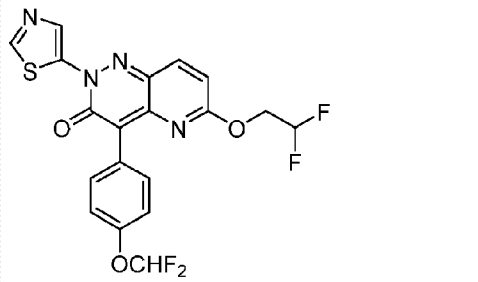
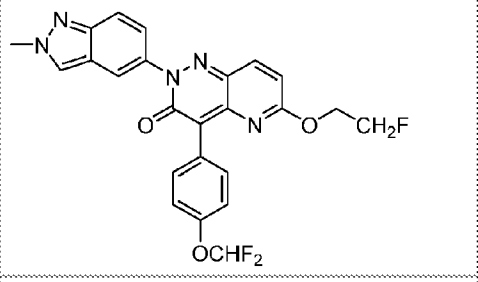
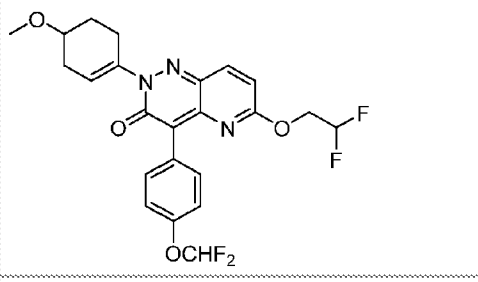
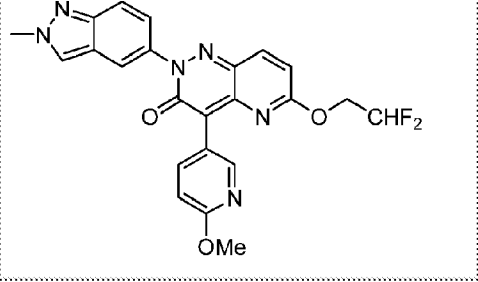
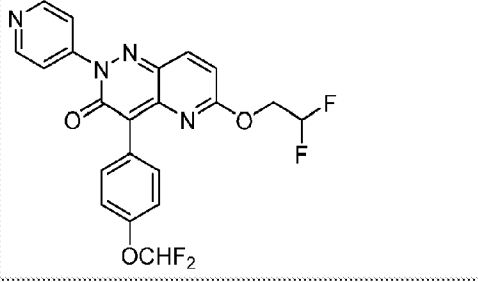
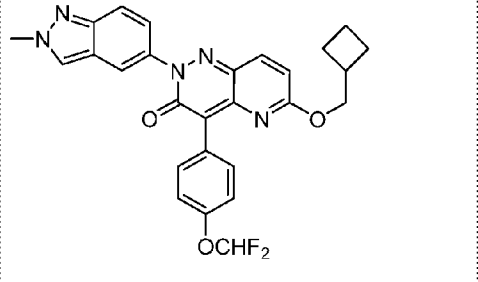
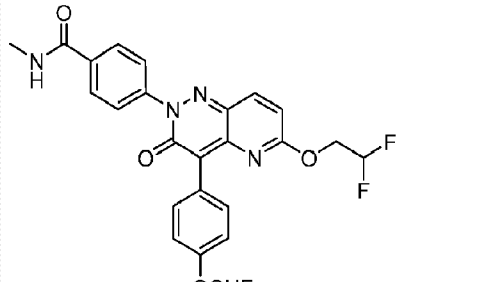
			
03		61	
04		62	
05		63	
06		64	
07		65	

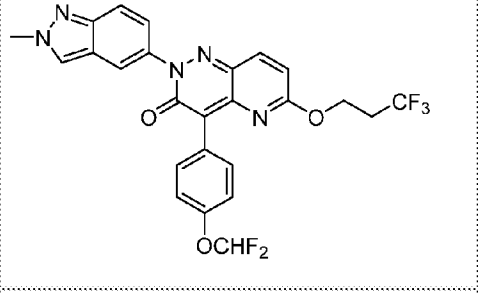
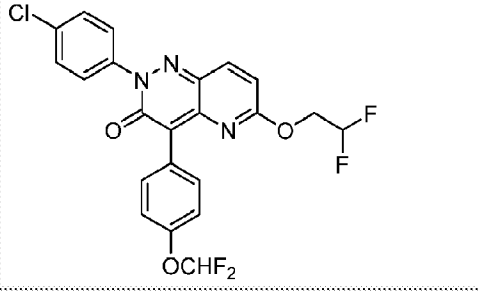
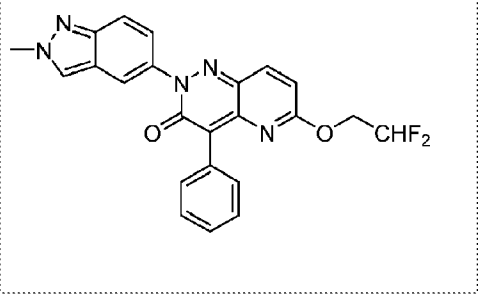
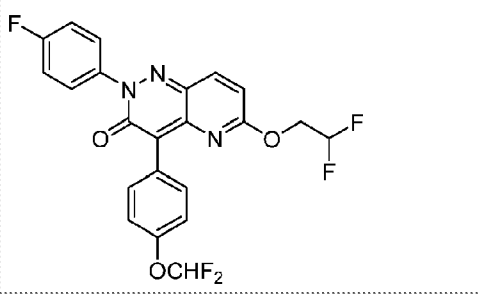
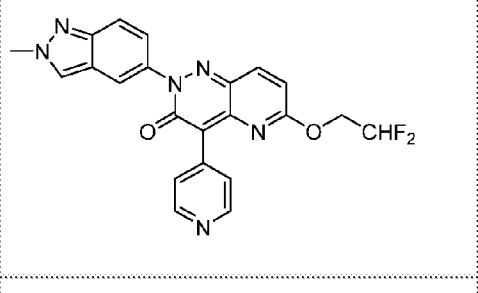
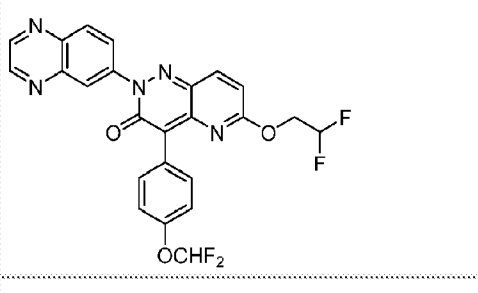
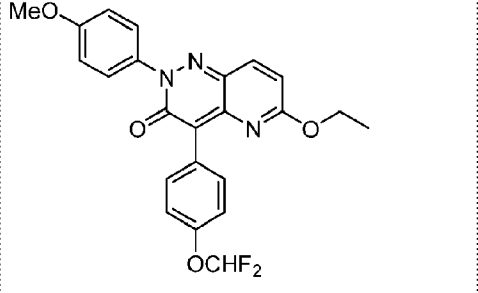
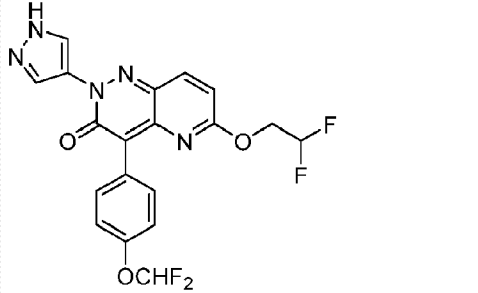
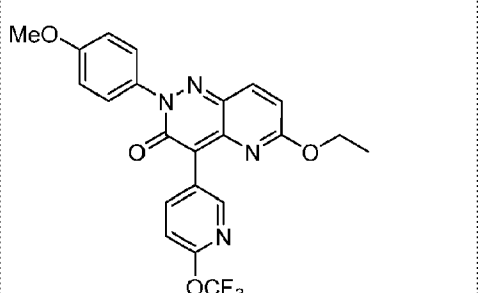
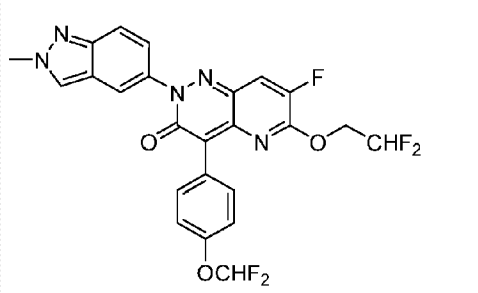
			
08		66	
09		67	
10		68	
11		69	
12		70	

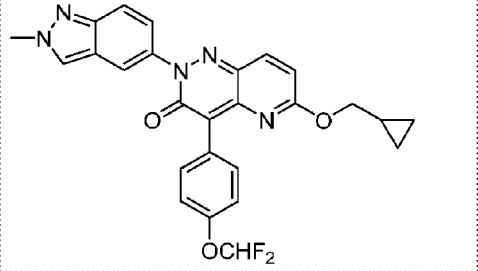
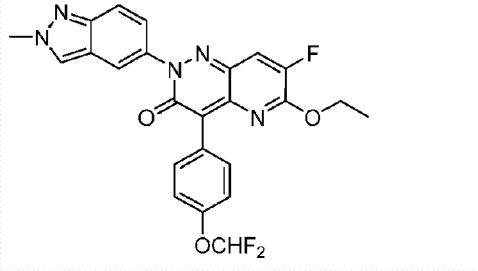
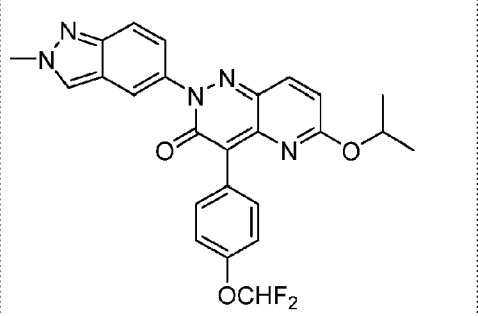
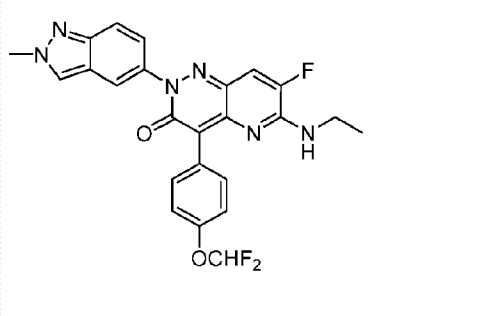
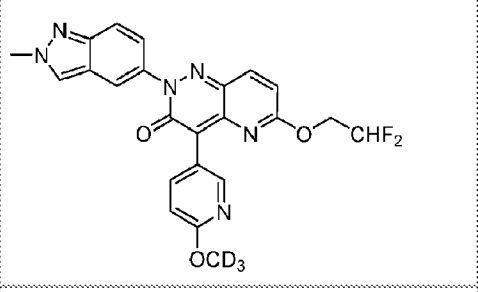
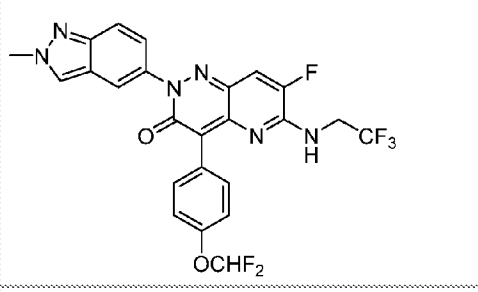
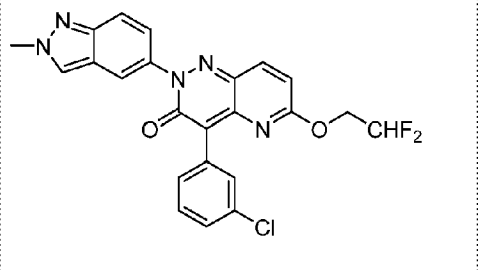
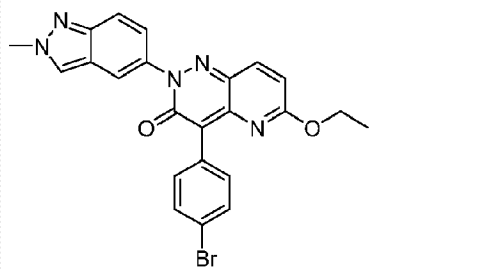
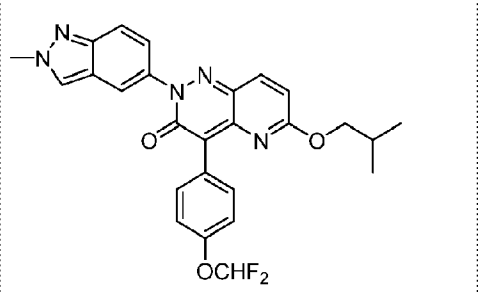
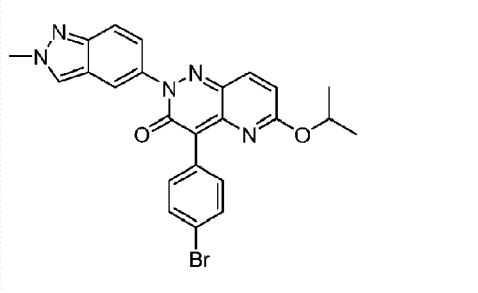
			
13		71	
14		72	
15		73	
16		74	
17		75	

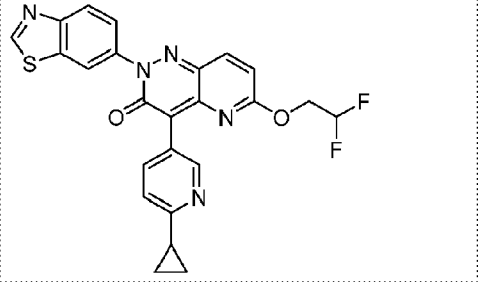
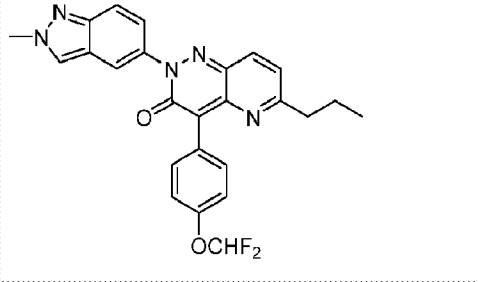
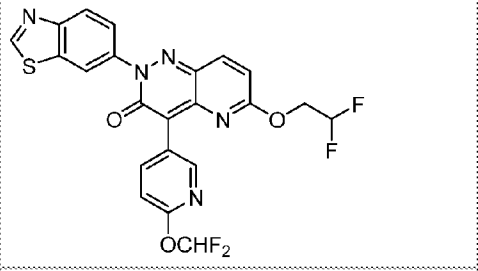
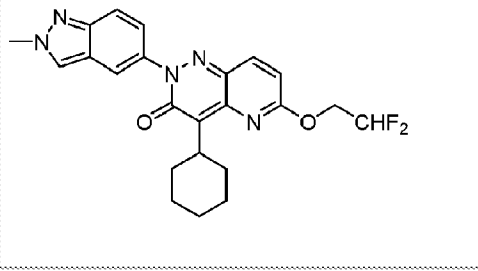
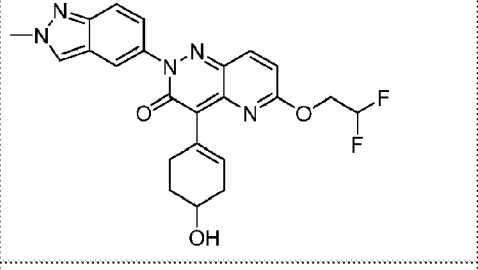
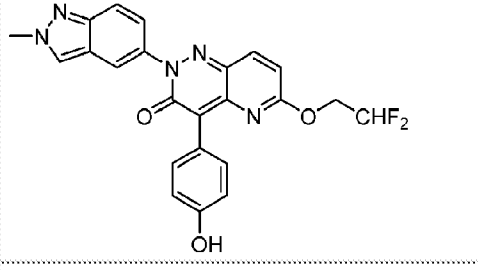
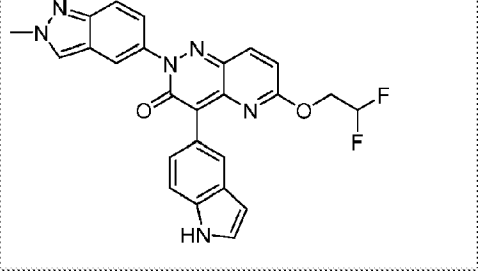
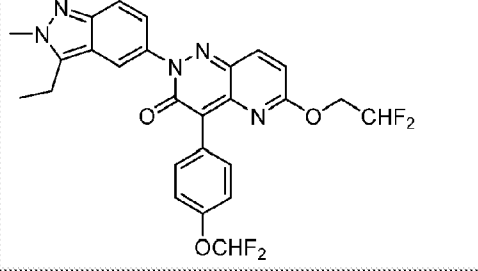
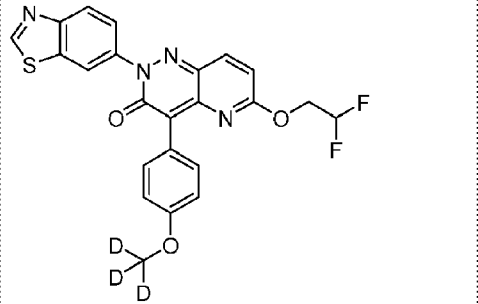
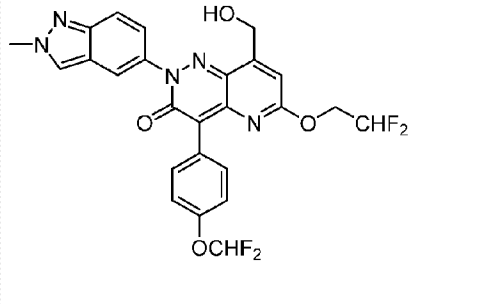
			
18		76	
19		77	
20		78	
21		79	
22		80	

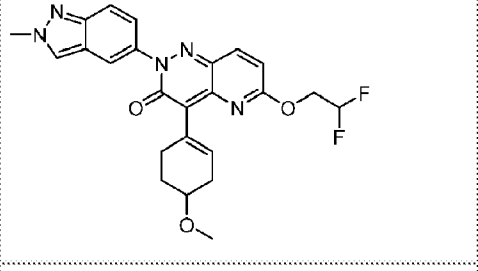
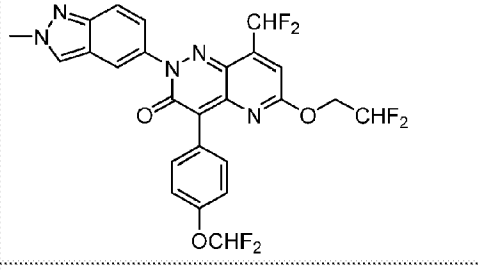
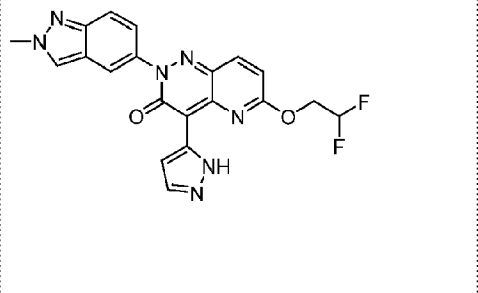
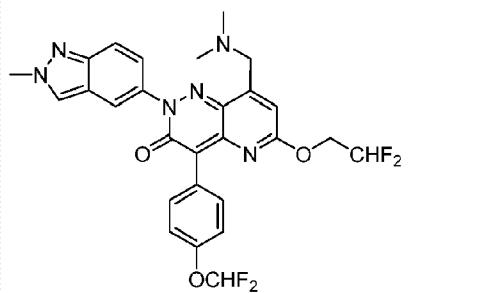
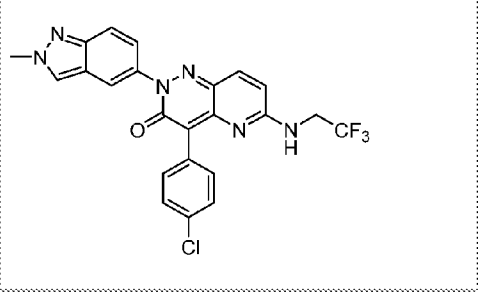
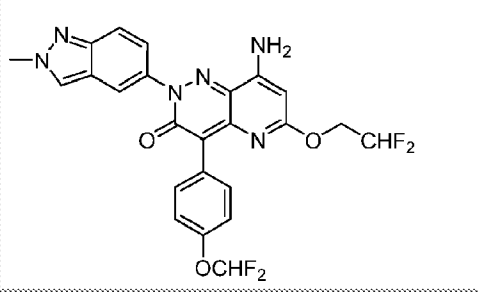
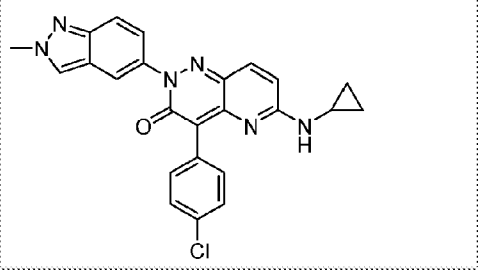
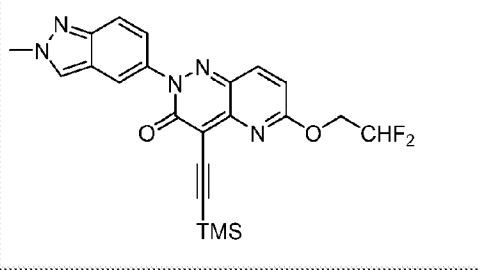
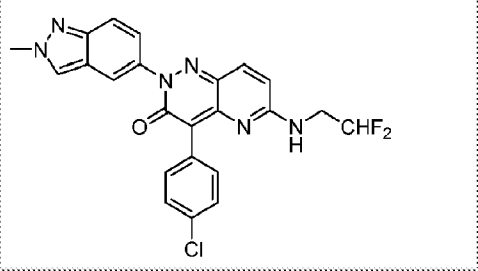
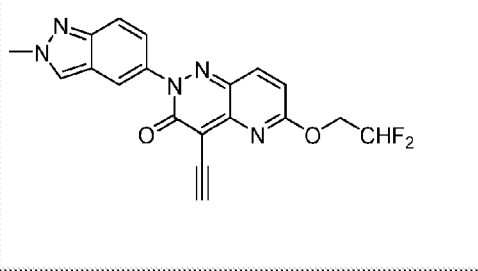
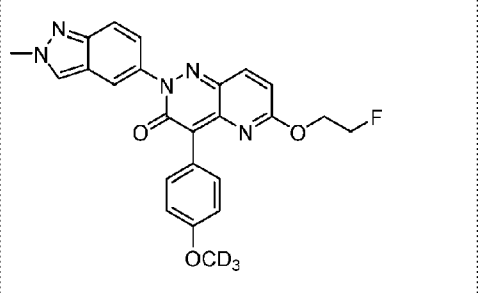
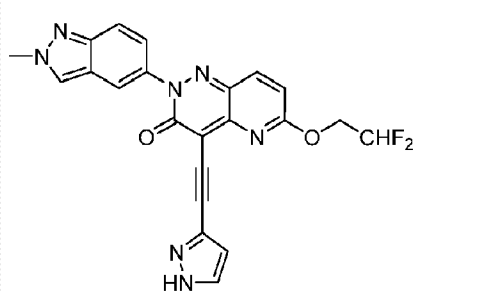
			
23		81	
24		82	
25		83	
26		84	
27		85	

			
28		86	
29		87	
30		88	
31		89	
32		90	

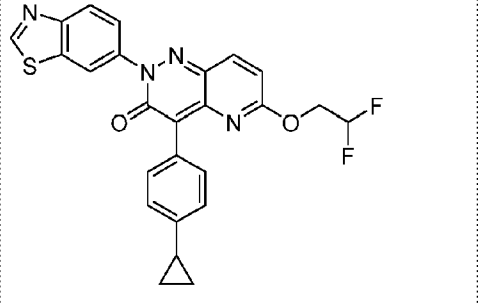
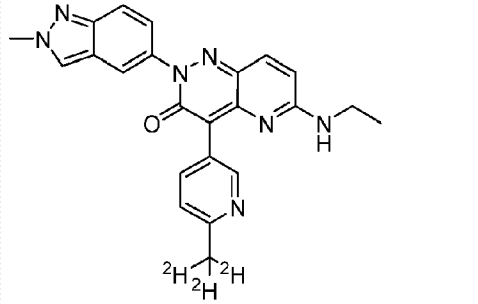
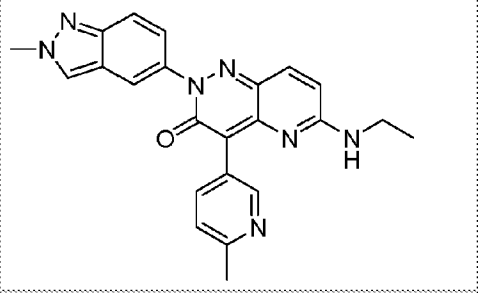
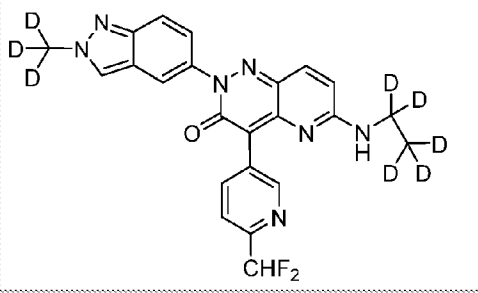
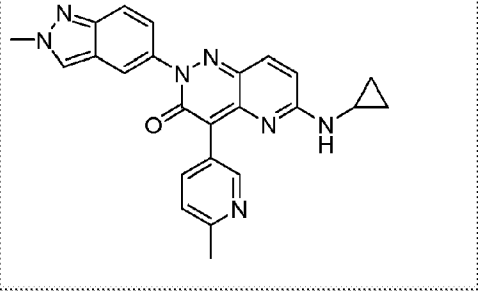
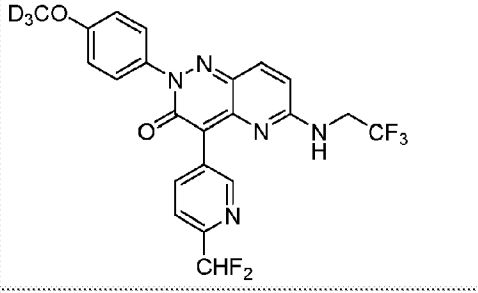
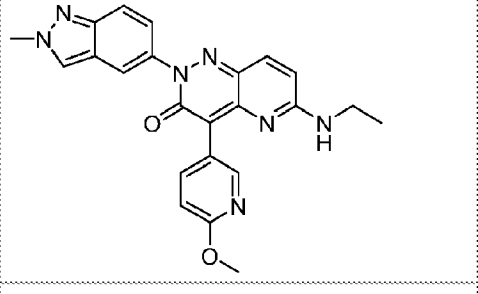
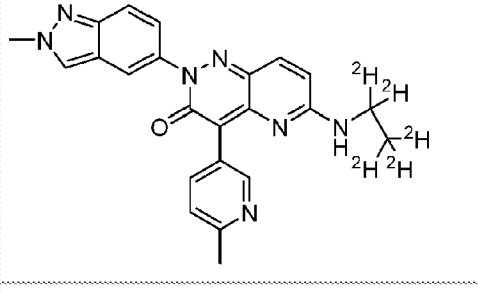
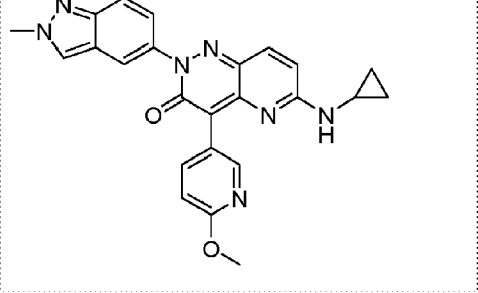
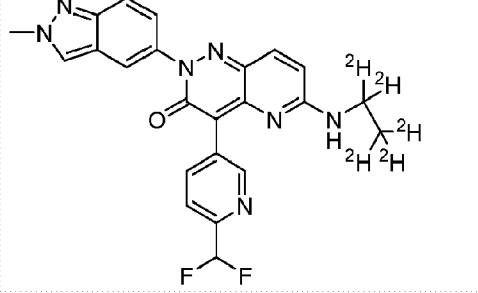
			
33		91	
34		92	
35		93	
36		94	
37		95	

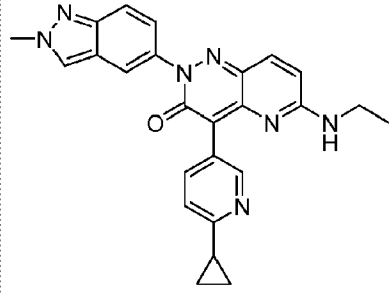
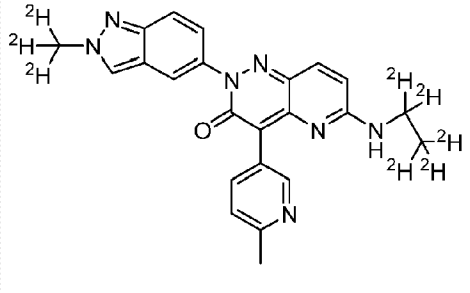
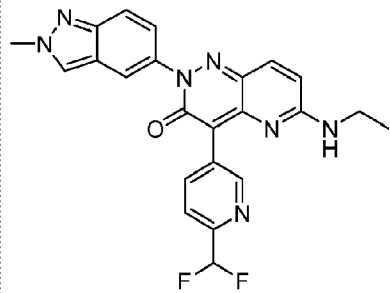
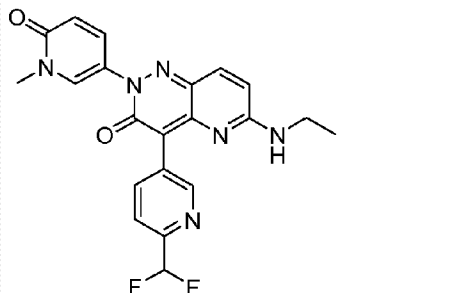
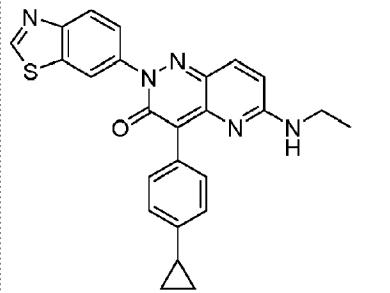
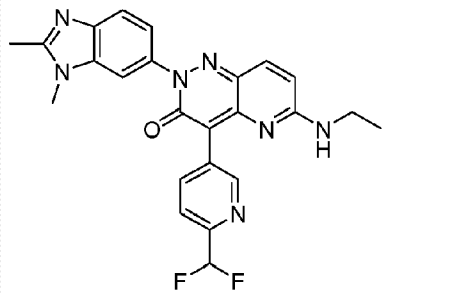
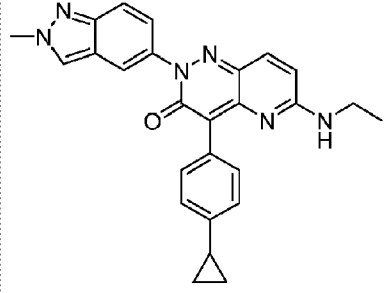
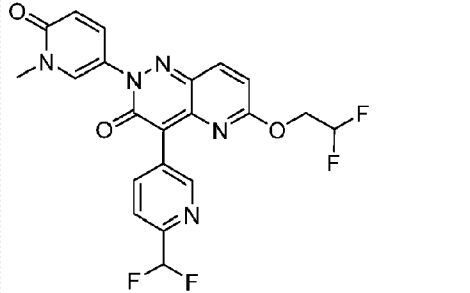
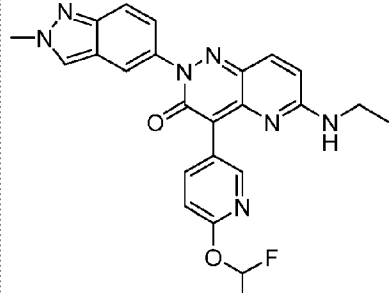
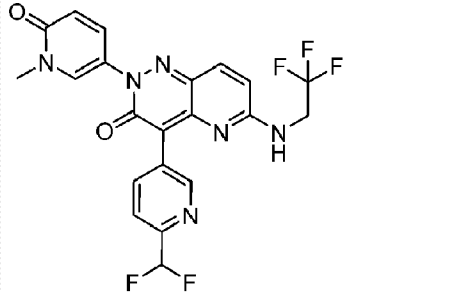
			
38		96	
39		97	
40		98	
41		99	
42		00	

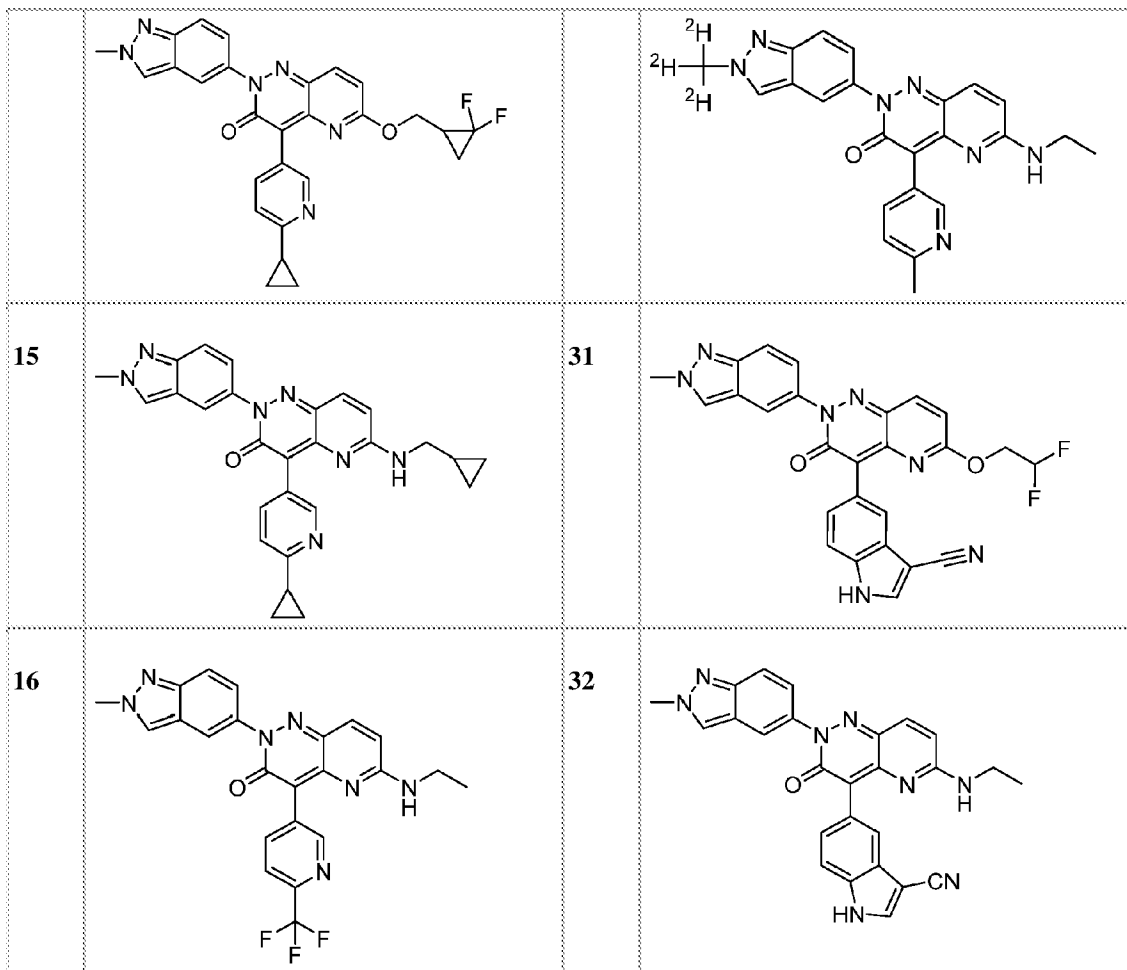
			
48		06	
49		07	
50		08	
51		09	
52		10	

			
53		11	
54		12	
55		13	
56		14	
57		15	

58	 <chem>CCSC1=CN=C2C(=O)N(C3=CC=C(C=C3)OCHF2)N2C4=CC=CC=C4N1</chem>	16	 <chem>CCOC1=CC=C(C=C1)O2C(=O)N(C3=CC=C(C=C3)OCHF2)N2C4=CC=CC=C4N1C5CCCCC5=O</chem>
		17	 <chem>CCOC1=CC=C(C=C1)O2C(=O)N(C3=CC=C(C=C3)OCHF2)N2C4=CC=CC=C4N1C5=CC=CC=C5OC</chem>
01	 <chem>CCOC1=CC=C(C=C1)O2C(=O)N(C3=CC=C(C=C3)OCHF2)N2C4=CC=CC=C4N1NC5CC(F)(F)F5</chem>	17	 <chem>CCOC1=CC=C(C=C1)O2C(=O)N(C3=CC=C(C=C3)OCHF2)N2C4=CC=CC=C4N1NC5CC(F)(F)F5C6=CC=CC=C6C(F)(F)F</chem>
02	 <chem>CCOC1=CC=C(C=C1)O2C(=O)N(C3=CC=C(C=C3)OCHF2)N2C4=CC=CC=C4N1OC5CC6C=CC=CC=C6N5</chem>	18	 <chem>CCOC1=CC=C(C=C1)O2C(=O)N(C3=CC=C(C=C3)OCHF2)N2C4=CC=CC=C4N1NC5CC(F)C5</chem>
03	 <chem>CCOC1=CC=C(C=C1)O2C(=O)N(C3=CC=C(C=C3)OCHF2)N2C4=CC=CC=C4N1OC5CC6C=CC=CC=C6N5C7CC8C=CC=CC=C8N7</chem>	19	 <chem>CCOC1=CC=C(C=C1)O2C(=O)N(C3=CC=C(C=C3)OCHF2)N2C4=CC=CC=C4N1NC5CC(F)C5C6=CC=CC=C6C(F)(F)F</chem>
04		20	

			
05		21	
06		22	
07		23	
08		24	
09		25	

			
10		26	
11		27	
12		28	
13		29	
14		30	



10. O compoziție farmaceutică cuprinzând o cantitate eficientă terapeutică dintr-un compus în conformitate cu oricare dintre revendicările 1 până la 9 sau o sare acceptabilă farmaceutică a acestuia, și un purtător acceptabil farmaceutic.

11. Un compus inhibitor al MAT2A sau o sare acceptabilă farmaceutică a acestuia în conformitate cu oricare dintre revendicările 1 până la 9 pentru utilizare într-o metodă pentru tratarea unui cancer la un subiect care suferă de acesta, cuprinzând administrarea către subiect a unei cantități eficiente dintr-un compus inhibitor al MAT2A sau dintr-o sare acceptabilă farmaceutică a acestuia în conformitate cu oricare dintre revendicările 1 până la 9.

12. Compusul pentru utilizare în conformitate cu revendicarea 11, în care cancerul este un cancer cu deleție de MTAP.

13. Un compus în conformitate cu oricare dintre revendicările 1 până la 9, sau o sare acceptabilă farmaceutică a acestuia, pentru utilizare în tratarea unui cancer la un subiect care suferă de acesta.

14. Compusul pentru utilizare în conformitate cu revendicarea 13, sau o sare acceptabilă farmaceutică a acestuia, în care cancerul este:

- (a) un cancer cu deleție de MTAP; și/sau
- (b) selectat din grupul constând din mezoteliom, neuroblastom, carcinom la rect, carcinom de colon, carcinom polipoidal adenomatos familial și cancer colorectal nonpolipoidal ereditar, carcinom la esofag, carcinom labial, carcinom de laringe, carcinom hipofaringian, carcinom la limbă, carcinom al glandei salivare, carcinom gastric, adenocarcinom, carcinom tiroidian medular, carcinom tiroidian papilar, carcinom renal, carcinom parenchimal renal, carcinom ovarian, carcinom de col uterin, carcinom de corp uterin, carcinom de endometriu, carcinom de corion, carcinom pancreatic, carcinom la prostată, carcinom la vezică, carcinom la testicul, carcinom mamar, carcinom urinar, melanom, tumori la creier,

limfom, cancer la cap și gât, leucemie limfatică acută (ALL), leucemie limfatică cronică (CLL), leucemie mieloidă acută (AML), leucemie mieloidă cronică (CML), carcinom hepatocelular, carcinom al vezicii biliare, carcinom bronhial, carcinom pulmonar microcelular, carcinom pulmonar nonmicrocelular, mielom multiplu, basaliom, teratom, retinoblastom, melanom coroideic, seminom, rabdomio sarcom, osteosarcom, condrosarcom, miosarcom, liposarcom, fibrosarcom, sarcom Ewing, și plasmocitom; și/sau

(c) selectat din grupul constând din leucemie limfocitară acută cu celule B (B-ALL), mezoteliom, limfom, carcinom pancreatic, cancer pulmonar, cancer gastric, cancer la esofag, carcinom la vezică, cancer la creier, cancer la cap și gât, melanom, și cancer la sân,

în care opțional cancerul este:

(i) un cancer pulmonar selectat din grupul constând din cancer pulmonar nonmicrocelular, cancer pulmonar microcelular, adenocarcinom la plămân, și carcinom cu celule scuamoase la plămân; sau

(ii) cancer la sân triplu negativ (TNBC); sau

(iii) o tumoare la creier selectată din grupul constând din gliom, glioblastom, astrocitom, meningiom, meduloblastom, tumori neuroectodermale periferice, și craniofaringiom; sau

(iv) un limfom selectat din grupul constând din limfom cu celule de manta, limfom Hodgkin, limfom non-Hodgkin, limfom Burkitt, limfom difuz cu celule B mari (DLBCL), și leucemie/limfom cu celule T la adult.