



HU000032400T2

(19) **HU**(11) Lajstromszám: **E 032 400**(13) **T2****MAGYARORSZÁG**  
Szellemi Tulajdon Nemzeti Hivatala**EURÓPAI SZABADALOM**  
**SZÖVEGÉNEK FORDÍTÁSA**

(21) Magyar ügyszám: **E 13 812165** (51) Int. Cl.: **C07D487/04** (2006.01)  
(22) A bejelentés napja: **2013. 12. 04.** **A61K 31/5025** (2006.01)  
**A61K 45/06** (2006.01)  
(96) Az európai bejelentés bejelentési száma: **A61P 29/00** (2006.01)  
**EP 20130812165**  
(97) Az európai bejelentés közzétételi adatai: (86) A nemzetközi (PCT) bejelentési szám:  
**EP 2938615 A1** **2014. 06. 19.** **PCT/IB 13/060631**  
(97) Az európai szabadalom megadásának meghirdetési adatai: (87) A nemzetközi közzétételi szám:  
**EP 2938615 B1** **2016. 10. 26.** **WO 14091368**

(30) Elsőbbségi adatok: <b>201261737157 P</b> <b>2012. 12. 14.</b> <b>US</b>	(73) Jogosult(ak): <b>Pfizer Limited, Sandwich, Kent CT13 9NJ (GB)</b>
(72) Feltaláló(k): <b>OMOTO, Kiyoyuki, Granta ParkGreat Abington Cambridge CB21 6GPEnglan (GB)</b> <b>OWEN, Robert McKenzie, Granta ParkGreat Abington Cambridge CB21 6GPEnglan (GB)</b> <b>PRYDE, David Cameron, Granta ParkGreat Abington Cambridge CB21 6GPEnglan (GB)</b> <b>WATSON, Christine Anne Louise, SandwichKent CT13 9NJEngland (GB)</b> <b>TAKEUCHI, Mifune, SandwichKent CT13 9NJEngland (GB)</b>	(74) Képviselő: <b>Danubia Szabadalmi és Jogi Iroda Kft., Budapest</b>

(54) **Imidazopiridazin-származékok mint GABAA receptor modulátorok**

Az európai szabadalom ellen, megadásának az Európai Szabadalmi Közlönyben való meghirdetésétől számított kilenc hónapon belül, felszólalást lehet benyújtani az Európai Szabadalmi Hivatalnál. (Európai Szabadalmi Egyezmény 99. cikk(1))

A fordítást a szabadalmas az 1995. évi XXXIII. törvény 84/H. §-a szerint nyújtotta be. A fordítás tartalmi helyességét a Szellemi Tulajdon Nemzeti Hivatala nem vizsgálta.



### A találmány területe

[0001] A találmány tárgyát imidazopiridazin-származékok képezik. Közelebbről a találmány tárgyát 4-(bifenil-3-il)-7H-imidazo[4,5-c]piridazin-származékok képezik. A találmány szerinti imidazopiridazin-származékok modulálják a GABA<sub>A</sub> receptor aktivitását. Hasznosak számos állapot kezelésében, beleértve a fájdalmat.

### Háttér

[0002] A gamma-amino-vajsavat (GABA) jelentős gátló neurotranszmitterként azonosították, és a GABAerg idegi átvitelt moduláló szereket kiterjedten alkalmazzák olyan állapotok kezelésben, mint az epilepszia, szorongás és depresszió. A GABA-receptorok két családját írták le, amelyeket GABA<sub>A</sub>-nak és GABA<sub>B</sub>-nek neveznek.

[0003] A GABA<sub>A</sub> receptor a ligandum-kapuzott ioncsatorna szupercsalád tagja. A funkcionális receptor általában számos alegységet tartalmaz. Legalább 16 ilyen alegységet jellemeztek, beleértve 6 alfa alegységet ( $\alpha_{1-6}$ ), 3 béta alegységet ( $\beta_{1-3}$ ), 3 gamma alegységet ( $\gamma_{1-3}$ ), és delta, epsilon, pi és theta alegységeket ( $\delta, \epsilon, \pi, \theta$ ). A legtöbb GABA<sub>A</sub> receptor maximum 2 alfa, 2 béta és egy gamma alegységből áll. Számos drogfűtő helyet leírtak. Ezek közé tartozik az endogén ligandum (GABA) kötőhelye, és allosztérikus kötőhelyek. Az allosztérikus kötőhelyekhez kötődő drogok lehetnek pozitív allosztérikus modulátorok, amelyek növelik az érzékenységet, negatív allosztérikus modulátorok, amelyek csökkentik az érzékenységet, vagy semlegesek, amely kifejezés alatt olyan vegyületeket értünk, amelyek kötődnek az allosztérikus kötőhelyekhez anélkül, hogy modulálnák a receptor aktivitását. Friss bizonyítékok arra utaltak, hogy a GABA<sub>A</sub> receptorok, amelyek akár az  $\alpha_2$ , akár az  $\alpha_3$  alegységet (amit a leírásban GABA<sub>A</sub>  $\alpha_{2/3}$  receptoroknak nevezünk) tartalmazzák, szerepet játszhatnak bizonyos fájdalomi állapotokban, és hogy ezen receptorok pozitív allosztérikus modulátorai hasznosak lehetnek fájdalomcsillapítóként (Mirza, N.R. és Munro, G., Drug News and Perspectives, 2010, 23(6), 351-360).

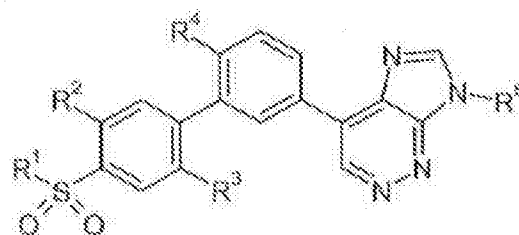
[0004] 4-(Bifenil-3-il)-7H-imidazo[4,5-c]piridazin-származékokról nem írták le, hogy kölcsönhatásba lépnének GABA<sub>A</sub>  $\alpha_{2/3}$  receptorokkal. A PCT/GB01/04948 (publikálva mint WO2002/038568) és PCT/GB02/03114 (publikálva mint WO2003/008418) nemzetközi szabadalmi bejelentések 7-fenilimidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-származékokat írnak le, amelyeknek affinitása van az  $\alpha_2$ ,  $\alpha_3$  és/vagy  $\alpha_3$  alegységek iránt. A PCT/US2003/004194 (publikálva mint WO2005/080355) nemzetközi szabadalmi bejelentés többek között 6-[2-arilimidazol-1-ilmetil]imidazo[1,2-b]piridazin-származékokat ír le, amelyeknek affinitása van a GABA<sub>A</sub> receptor iránt. A PCT/US99/14935 (publikálva mint WO2000/001697) nemzetközi szabadalmi bejelentés többek között olyan 4-fenil-7H-imidazo[4,5-c]piridazin-származékokat ír le, amelyek kortikotrofin felszabadító faktor antagonisták. A PCT/IB2011/052920 (publikálva mint WO2012/004714) nemzetközi szabadalmi bejelentés arilszulfonamid-származékokat ír le, amelyek a NaV 1.7 feszültség-kapuzott nátriumcsatorna modulátorai, és hasznosak fájdalom kezelésében.

[0005] Folyamatosan igény van olyan új vegyületek megtalálására, amelyek kölcsönhatásba lépnek a GABA<sub>A</sub> receptorokkal, és különösen olyan vegyületekre, amelyeknek csökkeni a képessége mellékhatások, mint például aluszékonyság kiváltására, amelyek a jelenleg elérhető GABA<sub>A</sub> modulátorok, mint például a benzodiazepinekkel kapcsolatosak. Úgy gondolják, hogy ezek a mellékhatások az  $\alpha_1$  alegységet tartalmazó receptorok modulálásának az eredményei, és ily módon az előnyös vegyületeknek magas lesz az aktivitása az  $\alpha_{2/3}$  alegységet tartalmazó receptorokra mint jó hatékonyságú pozitív allosztérikus modulátorok, miközben alacsony a hatékonyságuk a többi  $\alpha$  alegységet tartalmazó receptorokon, különösen az  $\alpha_1$  alegységet tartalmazó receptorokon.

[0006] Ezeknek a drog-jelölteknek továbbá egy vagy több tulajdonsággal kell rendelkezniük a következők közül: jól felszívódik a gastrointestinalis rendszerből; metabolikusan stabil; jó a metabolikus profilja, különösen a bármiféle kialakuló metabolit toxicitása vagy allergenicitása vonatkozásában; vagy kedvező farmakokinetikai tulajdonságokkal rendelkeznek, miközben megőrzik az aktivitási profiljukat. Nem-toxikusnak kell lenniük és kevés mellékhatást kell mutatniuk. Az ideális drog-jelölteknek olyan fizikai formában kell létezniük, amely stabil, nem-higroszkópos és könnyen kiszerezhető.

#### A találmány összefoglalása

[0007] Egy első megvalósítási módja szerint a találmány tárgya az (I) képletű vegyület



(I)

vagy gyógyászatilag elfogadható sója, ahol:

$\text{R}^1$  a  $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ alkil,  $(\text{C}_3\text{-C}_6)$ cikloalkil,  $\text{NH}_2$  és  $\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_2)$ alkil közül választott és  $\text{R}^2$  jelentése H; vagy

$\text{R}^1$  és  $\text{R}^2$  együtt  $-\text{CH}_2\text{-CH}_2-$  vagy  $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{-CH}_2-$ ;

$\text{R}^3$  a H, F,  $\text{CHF}_2$ ,  $\text{OCH}_3$  és CN közül választott;

$\text{R}^4$  a H, F, Cl, OH,  $\text{OCH}_3$  és CN közül választott; és

$\text{R}^5$  a  $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ alkil,  $(\text{C}_3\text{-C}_6)$ cikloalkil és metil-szubsztituált  $(\text{C}_3\text{-C}_6)$ cikloalkil közül választott.

[0008] Az (I) képletű vegyületeket és gyógyászatilag elfogadható sóikat a leírásban "találmány szerinti vegyületek"nek nevezzük. A fenti definíciót leírás szerint ezen aspektus E1 megvalósítási módjának nevezzük. A találmány ezen aspektusának további megvalósítási módjait részletesen ismertetjük alább.

[0009] Egy másik aspektusában a találmány tárgya a fent ismertetett (I) képletű vegyület, vagy bármelyik az előnyös megvalósítási módok közül, vagy gyógyászatilag elfogadható sója, gyógyszerként történő alkalmazásra. Ezen aspektus egy megvalósítási módja szerint az (I) képletű vegyület vagy gyógyászatilag elfogadható sója fájdalom kezelésében történő alkalmazásra szolgál. Ezen aspektus egy megvalósítási módja szerint az (I) képletű vegyület vagy gyógyászatilag elfogadható sója epilepszia kezelésében történő alkalmazásra szolgál.

[0010] Egy másik aspektusában a találmány tárgya gyógyászati készítmény, amely fent ismertetett (I) képletű vegyületet, vagy bármelyiket az előnyös megvalósítási módok közül, vagy gyógyászatilag elfogadható sóját tartalmazza, és gyógyászatilag elfogadható excipientet.

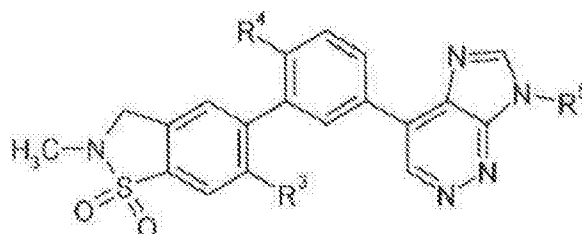
[0011] Egy másik aspektusában a találmány tárgya kombináció, amely fent ismertetett (I) képletű vegyületet, vagy bármelyiket az előnyös megvalósítási módok közül, vagy gyógyászatilag elfogadható sóját tartalmazza, és egy második gyógyászati hatóanyagot.

#### A találmány részletes leírása

[0012] A szükséges számú szénatomot tartalmazó alkil-csoportok lehetnek egyenes vagy elágazó láncúak. A  $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ alkil magában foglal metil, etil, n-propil (1-propil) és izopropil (2-propil, 1-metiletil), n-butil (1-butil), szék-butil (2-butil, 1-metilpropil), izobutil (2-metilpropil) és tere-butil (1,1-dimetiletil) csoportot.

A (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)cikloalkil magában foglal ciklopropil, ciklobutil és ciklopentil csoportot. A metil-szubsztituált (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)cikloalkil magában foglal 1-metilciklopropil, 2-metilciklopropil, 1-metilciklobutil, 2-metilciklobutil, 3-metilciklobutil, 1-metilciklopentil, 2-metilciklopentil és 3-metilciklopentil csoportot.

[0014] Az olyan (I) képletű vegyületekben, ahol az R<sup>1</sup> és R<sup>2</sup> együtt -N(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-, úgy kell érteni, hogy a nitrogénatom megfelel "R<sup>1"</sup>-nek és a metilén szénatom megfelel "R<sup>2"</sup>-nek, így biztosítva az (I<sup>A</sup>) képletű vegyületet.



(I<sup>A</sup>)

[0015] A találmány szerinti vegyületek további specifikus megvalósítási módjai a következők.

[0016] Az E2 megvalósítási mód szerint a találmány tárgya az E1 megvalósítási mód szerinti vegyület vagy gyógyászatiilag elfogadható sója, ahol R<sup>1</sup> jelentése (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkil és R<sup>2</sup> jelentése H.

[0017] Az E3 megvalósítási mód szerint a találmány tárgya az E1 vagy E2 megvalósítási mód szerinti vegyület vagy gyógyászatiilag elfogadható sója, ahol R<sup>2</sup> F és OCH<sub>3</sub> közül választott.

[0018] Az E4 megvalósítási mód szerint a találmány tárgya az E1, E2 vagy E3 megvalósítási módok bármelyike szerinti vegyület vagy gyógyászatiilag elfogadható sója, ahol R<sup>2</sup> H és F közül választott.

[0019] Az E5 megvalósítási mód szerint a találmány tárgya az E1, E2, E3 vagy E4 megvalósítási módok bármelyike szerinti vegyület vagy gyógyászatiilag elfogadható sója, ahol R<sup>3</sup> jelentése (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkil.

[0020] Az előnyös találmány szerinti vegyületek közé tartoznak a következők:

7-etil-4-(6-fluor-4'-((1-metiletil)szulfonil)bifenil-3-il)-7H-imidazo[4,5-c]piridazin;

4-(4'-etánszulfonil-6-fluor-2'-metoxibifenil-3-il)-7-etil-7H-imidazo[4,5-c]piridazin;

7-ciklopropil-4-(4'-etilszulfonil-6-fluorbifenil-3-il)-7H-imidazo[4,5-c]piridazin; és

4-(4'-etánszulfonil-2',6-difluorbifenil-3-il)-7-(1-metiletil)-7H-imidazo[4,5-c]piridazin.

[0021] A különösen előnyös találmány szerinti vegyület a 4-(4'-etánszulfonil-6-fluor-2'-metoxibifenil-3-il)-7-etil-7H-imidazo[4,5-c]piridazin.

[0022] Bizonyos (I) képletű vegyületek egy vagy több sztereogenikus központot tartalmaznak és így optikai izomerek, mint például enantiomerek és diasztereomerek formájában létezhetnek. Az összes ilyen izomer és ezek keverékei a találmány oltalmi körébe tartozik.

[0023] A továbbiakban a találmány szerinti vegyületekre való összes hivatkozás magában foglalja az (I) képletű vegyületet vagy gyógyászatiilag elfogadható sóit, szolvátjait vagy többkomponensű komplexeit, vagy az (I) képletű vegyület gyógyászatiilag elfogadható sóinak gyógyászatiilag elfogadható szolvátjait vagy többkomponensű komplexeit.

[0024] Az előnyös találmány szerinti vegyületek az (I) képletű vegyületek vagy gyógyászatiilag elfogadható sói.

[0025] Alkalmas savaddíciós sók alakulnak olyan savakkal, amelyek nem-toxikus sókai alkotnak. Ezek példái közé tartoznak az acetát, adipát, aszpartát, benzoát, bezilát, bikarbonát/karbonát, biszulfát/szulfát, borát, kamzilát, citrát, ciklamát, edizilát, ezilát, formát, fumarát, gluceptát, glukonát, glukuronát, hexafluoroszulfát, hibenzát, hidroklorid/klorid, hidrobromid/bromid, hidrojodid/jodid, izetionát, laktát, malát, maleát, malonát, mezilát, metilszulfát, naftilát, 2-napszilát, nikotinát, nitrát, orotát, oxalát, palmitát, pamoát, foszfát/hidrogén-foszfát/dihidrogén-foszfát, piroglutamát, szaccharát, sztearát, szukcinát, tannát, tartrát, tozilát, trifluoracetát és xinofoát sók.

[0026] Savak és bázisok hemisói is kialakulhatnak, például hemiszulfát sók.

[0027] A szakember számára nyilvánvaló, hogy a fent említett sók közé tartoznak olyanok, amelyekben az ellenion optikailag aktív, például d-laktát vagy l-lizin, vagy racém, például dl-tartrát vagy dl-arginin.

[0028] Az alkalmas sók összefoglalásáért lásd a "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" irodalmi helyet, kiadta a Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002). Az (I) általános képlet szerinti vegyületek gyógyászatiilag elfogadható sóit három eljárás közül egy vagy több alkalmazásával állíthatjuk elő:

(i) az (I) általános képlet szerinti vegyület reagáltatásával a kívánt savval vagy bázissal;

(ii) egy sav- vagy bázis-labilis védőcsoport eltávolításával az (I) általános képlet szerinti vegyület alkalmas prekursoráról a kívánt sav vagy bázis alkalmazásával; vagy

(iii) az (I) általános képlet szerinti vegyület egyik sójának átalakításával egy másikká megfelelő savval vagy bázissal történő reakcióval vagy alkalmas ioncserélő oszlop alkalmazásával.

[0029] Mindhárom reakciót tipikusan oldatban hajtjuk végre. A kapott sót kicsaphatjuk és szűréssel összegyűjthetjük, vagy az oldószer elpárologtatásával nyerhetjük vissza. A kapott só ionizációs foka változhat a teljesen ionizáltól a majdnem nem ionizáltig.

[0030] Az (I) képletű vegyület vagy gyógyászatiilag elfogadható sói szolvátatlan és szolvatált alakban is létezhetnek. A „szolvát” kifejezés alatt a leírás szerinti értelemben molekuláris komplexet értünk, amely (I) képletű vegyületet vagy gyógyászatiilag elfogadható sóját és egy vagy több gyógyászatiilag elfogadható oldószer molekulát, mint például etanolt tartalmaz. A "hidrát" kifejezést akkor alkalmazzuk, amikor az oldószer víz. A találmány szerinti gyógyászatiilag elfogadható szolvátok közé tartoznak azok, ahol a kristályosító oldószer izotopikusan helyettesítve van, például D<sub>2</sub>O, d<sub>6</sub>-aceton és d<sub>6</sub>-DMSO.

[0031] A szerves hidrátok jelenleg elfogadott osztályozása olyan, amely egy izolált helyet, csatornát vagy fémion-koordinációs hidrátokat definiál — lásd a Polymorphism in Pharmaceutical Solids, K. R. Morris (szerk. H. G. Brittain, kiad.: Marcel Dekker, 1995) irodalmi helyet, izolált helyű hidrátok azok, amelyekben a vízmolekulák izolálva vannak egymástól közbeekelt szerves molekulákkal. A csatorna hidrátokban a vízmolekulák rácsos csatornában fekszenek, ahol más vízmolekulák mellett vannak. A fémion-koordinációs hidrátokban a vízmolekulák a fémionhoz kötődnek.

[0032] Amikor az oldószer vagy víz szorosan kötődik, a komplexnek jól definiált sztöchiometriája van, függetlenül a páratartalomtól. Azonban amikor az oldószer vagy víz gyengén kötődik, mint például a csatorna hidrátokban és higroszkópos vegyületekben, a víz/oldószer tartalom függeni fog a páratartalomtól és szárítási körülményektől. Az ilyen esetekben a nem-sztöchiometriás arány a szokásos.

[0033] A találmány szerinti vegyületek szilárd állapotok folytonosságában létezhetnek, ami a teljesen amorftól a teljesen kristályosig terjed. Az "amorfi" kifejezés alatt olyan állapotot értünk, amelyben az anyag nem rendelkezik hosszú távú rendezettséggel molekuláris szinten, és a hőmérséklettől függően szilárd anyag vagy folyadék fizikai tulajdonságai mutathatja. Tipikusan az ilyen anyagok nem adnak jellegzetes röntgendiffrakciós mintázatot, és bár szilárd anyag tulajdonságait mutatják, formálisan folyadéknak írhatók le. Melegítés hatására szilárdból folyékony tulajdonságúra változnak, amit az állapotváltozás jellemez, tipikusan másodrendű módon ("üvegátmenet"). A "kristályos" kifejezés alatt olyan szilárd fázist értünk, amelyben az anyagnak szabályos rendezett belső szerkezete van molekuláris szinten, és jellegzetes röntgendiffrakciós mintázatot ad meghatározott csúcsokkal. Az ilyen anyagok megfelelő melegítés hatására folyadék tulajdonságait mutatják, de a változást a szilárdból folyékonyra fázisváltás jellemzi, tipikusan elsőrendű módon ("olvadáspont").

[0034] Szintén a találmány tárgykörébe tartoznak az (I) képletű vegyületek vagy gyógyászatiilag elfogadható sóik többkomponensű komplexei, ahol a drog és legalább egy másik komponens van jelen sztöchiometrikus vagy nem sztöchiometrikus mennyiségben. Az ilyen típusú komplexek közé tartoznak klatrátok (drog-gazda inklúziós komplexek) és társ-kristályok. Az utóbbi tipikusan semleges molekuláris alkotórészek kristályos komplexeiként definiáljuk, amelyek nem-kovalens kölcsönhatások révén vannak összekötve, de lehet semleges molekula komplexe sóval. A társ-kristályok olvasztási kristályosítással, oldószerekből történő átkristályosítással, vagy a komponensek fizikai együtt őrlésével állíthatók elő. Lásd Chem Commun, 17, 1889-1896, O. Almarsson és M. J. Zaworotko (2004), ami hivatkozás útján a kitanítás részét képezi. A többkomponensű komplexek általános leírásáért lásd a J Pharm Sci, 64 (8), 1269-1288, Haleblan (August 1975) irodalmi helyet.

[0035] A találmány szerinti vegyületek létezhetnek mezomorf formában is (mezofázis vagy folyékony kristály), amikor megfelelő körülmények közé kerülnek. A mezomorf fázis átmenet a valódi kristályos állapot és a valódi folyadék állapot között (akár olvadék, akár oldat). A mezomorfizmus a hőmérséklet "termotróp"nak nevezett változásának az eredményeképpen alakul ki, és egy második "liotróp"nak nevezett komponens hozzáadásával alakul ki. Azokat a vegyületeket, amelyek képesek lehetnek liotróp mezofázisok alkotására, "amfil"nek nevezik, és olyan molekulákból állnak, amelyek ionos (mint például  $-\text{COO}^-\text{Na}^+$ ,  $-\text{COOK}^+$ , vagy  $-\text{SO}_3^-\text{Na}^+$ ) vagy nem-ionos (mint például  $-\text{N}^+(\text{CH}_2)_3$ ) poláris fejcsoportot tartalmaznak. További információért lásd a Crystals and the Polarizing Microscope, N. H. Hartshorne és A. Stuart, 4. kiadás (kiad.: Edward Arnold, 1970) irodalmi helyet.

[0036] A találmány szerinti vegyületeket prodrugokként is beadhatjuk. Ily módon az (I) általános képlet szerinti vegyületek bizonyos származékai, amelyeknek maguknak kevés vagy semmilyen farmakológiai hatása lehet, amikor a szerkezetbe vagy szerkezetre beadásra kerülnek, átalakulhatnak a kívánt aktivitású (I) általános képlet szerinti vegyületekké, például hidrolitikus hasítással. Az ilyen származékokat nevezzük „prodrugnak”. A prodrugok alkalmazásáról további információ megtalálható a 'Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14, ACS Symposium Series (T Higuchi and W Stella) és 'Bioreversible Carriers in Drug Design', Pergamon Press, 1987 (szerk. E B Roche, American Pharmaceutical Association) irodalmi helyeken.

[0037] A prodrugokat például az (I) általános képlet szerinti vegyületeken jelen lévő megfelelő funkcionális csoportok helyettesítésével állíthatjuk elő olyan molekulárisrészekkel, amelyek a szakember számára „pro-molekulárisrészekként” ismertek, amint azt a „Design of Prodrugs” irodalmi hely (H. Bundgaard, Elsevier, 1985) ismerteti.

[0038] A prodrugok példái közé tartoznak a foszfát prodrugok, mint például a dihidrogén vagy dialkyl (például di-*tert*-butyl) foszfát prodrugok. A fenti példáknak megfelelő helyettesítő csoportok további példái és más prodrug típusok példái megtalálhatók a fent említett irodalmi helyeken.

[0039] A leírás ismerteti továbbá az (I) általános képlet szerinti vegyületek metabolitjait, azaz a drog *in vivo* beadása után keletkező vegyületeket. Ilyen metabolitok példái közé tartozik, ahol az (I) általános képlet szerinti vegyület fenil-molekulárisrészt tartalmaz, annak fenol származéka ( $-\text{Ph} > -\text{PhOH}$ );

Az egy vagy több aszimmetrikus szénatomot tartalmazó találmány szerinti vegyületek két vagy több sztereoizomerként létezhetnek. A találmány tárgykörébe tartozik a találmány szerinti vegyületek összes sztereoizomerje, és ezek közül egy vagy több keverékei. Egyedi enantiomerek előállítására/izolálására szolgáló hagyományos módszerek közé tartozik királis szintézis alkalmas optikailag tisztá prekursorokból vagy a racemát (vagy a só vagy származék racemátjának) felbontása például királis magasnyomású folyadékkromatográfia (HPLC) alkalmazásával.

[0040] Más megoldásként a racemátot (vagy racém prekuzort) reagáltathatjuk alkalmas optikailag aktív vegyülettel, például alkohollal, vagy abban az esetben, amikor az (I) általános képlet szerinti vegyület savas vagy bázisos

molekulárszét tartalmaz, bázissal vagy savval, mint például 1-feniltimainnal vagy borkósavval. A kapott diasztereomer keveréket elválaszthatjuk kromatográfiával és/vagy frakcionális kristályosítással, és a diasztereomerek közül egyet vagy többet átalakíthatunk a megfelelő tiszta enantiomerré a szakember számára jól ismert módszerekkel.

[0041] A találmány szerinti királis vegyületeket (és azok királis prekursorait) enantiomerekben dúsított formában nyerhetjük ki kromatográfia, tipikusan HPLC alkalmazásával, aszimmetrikus tölteten szénhidrogént, tipikusan heptánt vagy hexánt tartalmazó mobil fázissal, amely 0-50 térfogat%, tipikusan 2-20% izopropanolt, és 0-5 térfogat% alkilamint, tipikusan 0,1% dietilamint tartalmaz. Az elúátum besötényítése dúsított keveréket biztosít.

[0042] A sztereoizomerek keverékeit a szakember számára ismert hagyományos módszerekkel választhatjuk szét; lásd például a "Stereochemistry of Organic Compounds" E. L. Eliel és S. H. Wilen (kiad.: Wiley, New York, 1994) irodalmi helyet.

[0043] A leírás szintén ismerteti a találmány szerinti vegyületek kristályformáit is, beleértve azok racemátjait és racém keverékeit (konglomerátumok). A sztereoizomer konglomerátumokat szintén szétválaszthatjuk a fent ismertetett hagyományos módszerekkel.

[0044] A leírás ismerteti az összes gyógyászatilag elfogadható izotóposan jelzett találmány szerinti vegyületet, ahol egy vagy több atom helyettesítve van ugyanolyan atomszámú atommal, de amelynek az atomtömege vagy tömegszáma különbözik attól az atomtömegtől vagy tömegszámtól, amely tálsúlyban van a természetben.

[0045] A találmány szerinti vegyületekben alkalmazható izotópok példái közé tartoznak a hidrogén izotópjai, mint például  $^2\text{H}$  és  $^3\text{H}$ , a szén izotópjai, mint például  $^{13}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$  és  $^{14}\text{C}$ , a klór izotópjai, mint például  $^{36}\text{Cl}$ , a fluor izotópjai, mint például  $^{18}\text{F}$ , a jód izotópjai, mint például  $^{123}\text{I}$  és  $^{125}\text{I}$ , a nitrogén izotópjai, mint például  $^{13}\text{N}$  és  $^{15}\text{N}$ , az oxigén izotópjai, mint például  $^{15}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$  és  $^{18}\text{O}$ , a foszfor izotópjai, mint például  $^{32}\text{P}$ , és a kén izotópjai, mint például  $^{35}\text{S}$ .

[0046] Bizonyos izotóposan jelzett találmány szerinti vegyületek például azok, amelyek radioaktív izotópot tartalmaznak, hasznosak a drog és/vagy szubsztrát szöveti eloszlási vizagálataiban. A trícium, azaz  $^3\text{H}$ , és karbon-14, azaz  $^{14}\text{C}$  izotópok különösen hasznosak erre a célra azok könnyű beépítési módja és rendelkezésre álló detektálása miatt. Az olyan izotópokkal, mint például deutériummal, azaz  $^2\text{H}$ -val történő szubsztitúció bizonyos terápiás előnyökkel járhat, amely a nagyobb metabolikus stabilitásból adódik, például megnövekedett *in vivo* féleletidő vagy csökkentett dózisszükséglet, és ily módon előnyös bizonyos körülmények között. Pozitron-emittáló izotópokkal, mint például  $^{11}\text{C}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{15}\text{O}$  és  $^{13}\text{N}$  történő szubsztitúció hasznos lehet Pozitron Emíssiós Topográfia (PET) vizagálatokban a szubsztrát-receptor foglaltság vizagálatánál.

[0047] Izotóposan jelzett (I) általános képlet szerinti vegyületeket általában a szakember számára ismert hagyományos módszerekkel, vagy a Példák és Készítmények részben ismertetettekkel analóg eljárásokkal lehet előállítani, a megfelelő izotóposan jelzett reagensek alkalmazásával a korábban alkalmazott nem jelzett reagensek helyett.

[0048] A leírás ismerteti az (I) általános képlet szerinti vegyületek leírásban definiált új köziltermékeit, minden sóját, szolvátját és azok komplexeit, és azok sóinak minden szolvátját és komplexét. A leírás szintén ismerteti a fent említett formák polimorfjait és kristályos előfordulásait.

[0049] A találmány szerinti vegyületek előállíthatók az analóg szerkezetű vegyületek szakterületen ismert bármilyen előállítási eljárásával. Közefelebből a találmány szerinti vegyületek előállíthatók az alábbi Reakciósémák részben hivatkozás útján ismertetett eljárásokkal, vagy a Példákban ismertetett specifikus eljárásokkal, vagy akármelyikhez hasonló eljárásokkal.

[0050] A szakember számára nyilvánvaló, hogy az alábbi reakciósémákban megadott kísérleti körülmények szemléltetik a bemutatott átalakítások végrehajtásához alkalmas körülményeket, és hogy szükséges vagy kívánatos lehet

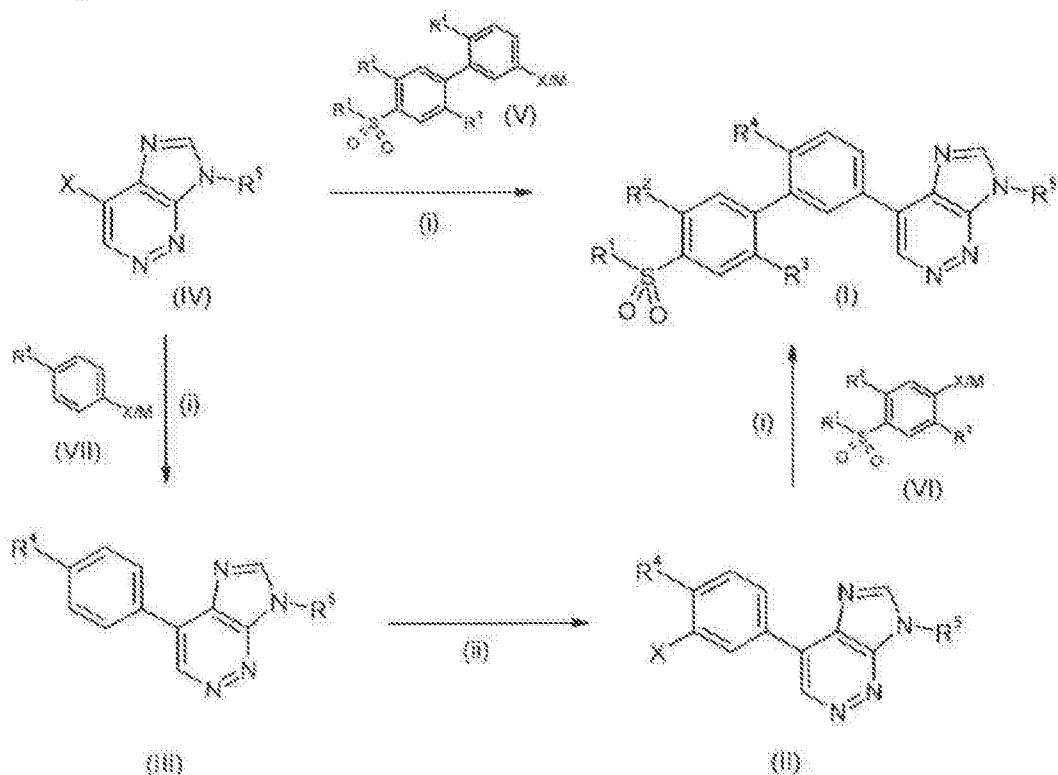
a pontos alkalmazott körülmények megváltoztatása az (I) képlet szerinti vegyület előállításához. Az is nyilvánvaló továbbá, hogy szükséges vagy kívánatos lehet az átalakítások más sorrendben történő végrehajtása a sémákban bemutatotthoz képest, vagy egy vagy több átalakítás módosítása, hogy a kívánt találmány szerinti vegyületet kapjuk.

[0051] Ezenkívül a szakember számára nyilvánvaló, hogy szükséges vagy kívánatos lehet a találmány szerinti vegyület szintézisének bármelyik szakaszában a molekula egy vagy több érzékeny csoportjának a védelme, hogy megvédjük a nemkívánatos mellékreakcióktól. Közelebbről, szükséges vagy kívánatos lehet az amino vagy karbonsav csoportok védelme. A találmány szerinti vegyületek előállításához alkalmazott védőcsoportokat hagyományos módon alkalmazhatjuk. Lásd például a 'Greene's Protective Groups in Organic Synthesis', Theodora W Greene és Peter G M Wuts, harmadik kiadás, (kiad.: John Wiley and Sons, 1999) irodalmi helyen ismertetettek, különösen a 7. ("Protection for the Amino Group") és 5. ("Protection for the Carboxil Group") fejezetet, amelyek ismertetik az ilyen csoportok eltávolítására szolgáló eljárásokat is.

[0052] Ahol az oldószerek arányát adjuk meg, az arányok térfogatarányok.

[0053] Az alábbi Sémákban X jelentése Cl, Br vagy I, and M jelentése bór-észter vagy bórsav.

[0054] Egy első eljárás szerint az (I) képletű vegyület az alábbi 1. Sémán bemutatott eljárással állítható elő:



1. séma

[0055] Az (I) képletű vegyületek előállíthatók a (II) vagy (IV) képletű vegyületekből az (i) eljárási lépéssel, ami egy Suzuki keresztkapcsolási reakció az (V) vagy (VI) képletű vegyülettel. A fémkatalizált keresztkapcsolási reakció tipikus körülményei: palládium katalizátor, mint például diklór [1,1-bisz(di-*tert*-butilfoszfino)]ferrocén palládium (II) vagy tetrakisz(trifenilfoszfin)palládium (I) vagy trisz(dibenzilidénaceton)palládium (I) alkalmas ligandummal, mint például triciklohexilfoszfin, bázissal, mint például nátrium-, kálium- vagy cézium-karbonát dioxán/víz vagy DMF/víz elegyben, akár melegítéssel termális refluxhoz, akár 120°C-re melegítve mikrohullámú besugárzással. Előnyös körülmények közé tartozik a tetrakisz(trifenilfoszfin)palládium (I) nátrium-karbonáttal dioxán/víz elegyben 110°C-on.



Ezen lépés folyamán, ha az (V) és (VI) képletű vegyületet át kell alakítani bórsavvá vagy észterre, egy további lépést alkalmazhatunk X M-e történő átalakítására. A tipikus körülmények közé tartozik: diklór [1,1-bisz(di-*tert*-butilfoszfino)]ferrocén palládium (II) kálium-acetáttal dioxánban 110°C-on.

[0056] A (VI) képletű vegyületek vagy kereskedelmi forgalomban kaphatók, vagy jól ismertek a szakember számára az irodalmi előzményekből és/vagy a leírásban ismertetett eljárásokból, vagy előállíthatók a 4. Séma szerint.

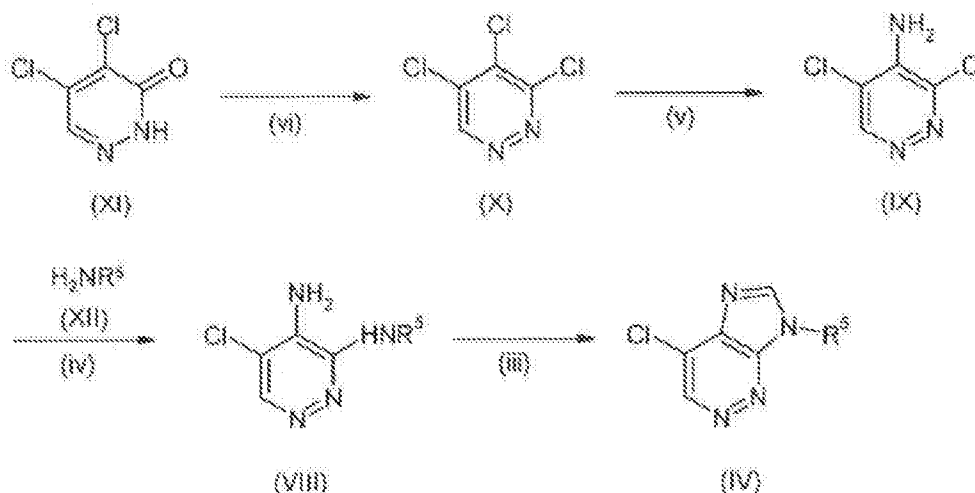
[0057] A (IV) képletű vegyületek vagy kereskedelmi forgalomban kaphatók, vagy jól ismertek a szakember számára az irodalmi előzményekből és/vagy a leírásban ismertetett eljárásokból, vagy előállíthatók a 2. és 3. Séma szerint.

[0058] Az (V) képletű vegyület a 4. Séma szerint állítható elő.

[0059] A (II) képletű vegyületek előállíthatók a (III) képletű vegyületekből a (ii) eljárási lépéssel, ami egy elektrofil halogénezési reakció. A tipikus körülmények: 1,3-dijód-5,5-dimetilhidantoin vagy 1,3-dibrom-5,5-dimetilhidantoin koncentrált kénsavban 0°C és szobahőmérséklet között. A (III) képletű vegyületek előállíthatók a (IV) és (VII) képletű vegyületekből az (I) eljárási lépés szerint, ami egy Suzuki keresztkecsolási reakció, amint fent ismertetettük. Előnyös körülmények: tetrakis(trifenilfoszfin)palládium (0) és nátrium-karbonát DMF-ben és vízben refluxszal.

[0060] A (VII) képletű vegyületek vagy kereskedelmi forgalomban kaphatók, vagy jól ismertek a szakember számára az irodalmi előzményekből és/vagy a leírásban ismertetett eljárásokból.

[0061] Egy második eljárás szerint, a (IV) képletű vegyületek előállíthatók a 2. Sémán bemutatott eljárással.



2. séma

[0062] A (IV) képletű vegyületek előállíthatók a (VIII) képletű vegyületekből a (iii) eljárási lépéssel, ami egy kondenzációs reakció, emelt hőmérsékleten. A tipikus körülmények közé tartozik: a (VIII) képletű vegyület hevítése tisztán tricetilortoformáttal 130°C-on.

[0063] A (VIII) képletű vegyületek előállíthatók (IX) képletű vegyületekből a (iv) eljárási lépés szerint, ami egy nukleofil aromás szubsztitúció (XII) képletű vegyületekkel. Tipikus körülmények közé tartozik: a (XII) képletű vegyület hevítése (IX) képletű vegyülettel vagy lezárt edényben vagy mikrohullámú besugárzással 100-150°C-on akár tisztán, akár alkalmas oldószerben, mint például víz vagy ecetsav.

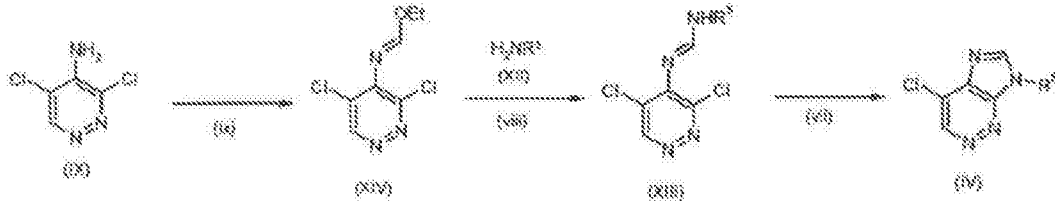
[0064] A (XII) képletű vegyületek kereskedelmi forgalomban kaphatók.

[0065] A (IX) képletű vegyületek előállíthatók a (X) képletű vegyületekből az (v) eljárási lépés szerint, ami egy nukleofil aromás szubsztitúciós reakció ammóniával. Előnyös körülmények közé tartozik: a (X) képletű vegyület hevítése ammóniával alkalmas oldószerben, mint például etanolban mikrohullámú besugárzással 120°C-on. A (X)

képlet vegyületek előállíthatók a (XI) képletű vegyületekből a (vi) eljárás lépés szerint, ami dehidratációs klorozási reakció. A tipikus körülmények közé tartozik: a (XI) képletű vegyület hevítése tisztán POCl<sub>3</sub>-ban 110°C-on.

[0066] A (XI) képletű vegyület kereskedelmi forgalomban kapható.

[0067] Egy harmadik eljárás szerint, a (IV) képletű vegyületek előállíthatók a 3. Sémán bemutatott eljárással.



3. séma

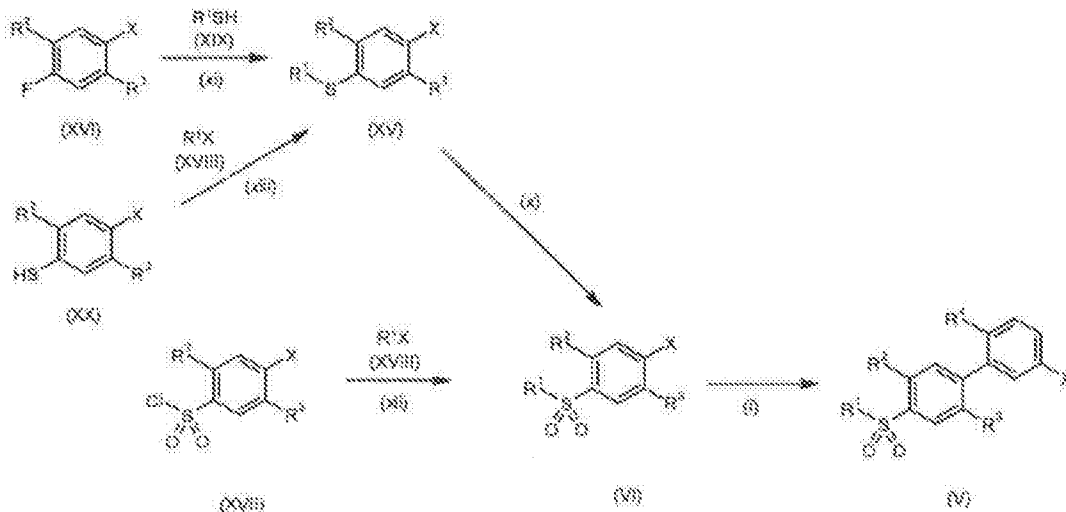
[0068] A (IV) képletű vegyületek előállíthatók a (XIII) képletű vegyületekből a (vii) eljárás lépés szerint, ami egy aromás ciklizációs reakció. Előnyös körülmények közé tartozik: alkalmas katalizátor, mint például réz (I) bromid alkalmas ligandummal, mint például 1,10-fenantrolin oldószerben, mint például DMF-ben, szervesen bázis, mint például cézium-karbonát jelenlétében, emelt hőmérsékleten.

[0069] A (XIII) képletű vegyületek előállíthatók a (XIV) képletű vegyületekből a (viii) eljárás lépés szerint, ami egy nukleofil szubsztitúciós reakció (XII) képletű vegyületekkel alkalmas bázis, mint például nátrium-hidrid jelenlétében, oldószerben, mint például THF, 0°C és szobahőmérséklet között.

[0070] A (XIV) képletű vegyületek előállíthatók (IX) képletű vegyületekből a (ix) eljárás lépés szerint, ami egy alkilációs reakció trietilortoformáttal. A tipikus körülmények közé tartozik: piridinium para-toluolszulfonát trietilortoformáttal 100°C-on.

[0071] A (IX) képletű vegyületek előállíthatók a 2. Sémán bemutatott eljárással.

[0072] Egy negyedik eljárás szerint a (VI) és (V) képletű vegyületek előállíthatók a 4. Sémán bemutatott eljárásokkal is.



4. séma

[0073] Az (V) képletű vegyületek előállíthatók a (VI) képletű vegyületekből az (i) eljárás szerint, ami egy Suzuki keresztkapcsolási reakció, amint fent ismertettük.

[0074] A (VI) képletű vegyületek előállíthatók a (XVII) képletű vegyületekből a (xii) eljárás lépés szerint, ami a szulfonil-klorid eltávolítása (XVIII) képletű alkil-haliddal szulfonil-hidrazidon keresztül. A tipikus körülmények közé tartozik: hidrazin-monohidrát THF-ben 0°C-on, majd nátrium-acetát és (XVIII) képletű vegyületek IMS-ben 85°C-on.

[0075] A (VI) képletű vegyületek előállíthatók (XV) képletű vegyületekből a (x) eljárás lépés szerint, ami egy oxidációs reakció alkalmas oxidálószer jelenlétében. Előnyös körülmények közé tartozik: meta-klórperoxibenzoesav DCM-ben 0°C és szobahőmérséklet között.

[0076] A (XV) képletű vegyületek előállíthatók a (XVI) és (XIX) képletű vegyületekből a (xi) eljárás lépés szerint, ami egy nukleofil szubsztitúciós reakció. E körülmények közé tartozik: a (XIX) képletű vegyület nátriumsója DMSO-ban emelt hőmérsékleten.

[0077] A (XV) képletű vegyületek előállíthatók a (XX) és (XVIII) képletű vegyületekből a (xiii) eljárás lépés szerint, ami egy alkilációs reakció alkalmas bázis jelenlétében. A tipikus körülmények közé tartozik: kálium *tert*-butoxid vagy cézium-karbonát DMSO-ban 70-90°C-on.

[0078] A (XIX), (XVIII), (XVI) és (XX) képletű vegyületek vagy kereskedelmi forgalomban kaphatók, vagy jól ismertek a szakember számára az irodalmi előzményekből és/vagy a leírásban ismertetett eljárásokból.

[0079] A gyógyászati alkalmazásra szolgáló találmány szerinti készítmények kristályos vagy amorf formában adhatók be, vagy szilárd állapotok folytonosságában létezhetnek, ami a teljesen amorftól a teljesen kristályosig terjed. Ezeket például szilárd dugókként, porokként vagy filmekként állíthatjuk elő, olyan eljárásokkal, mint például kicsapás, kristályosítás, fagyasztva szárítása, permetezve szárítás vagy párologtató szárítás. Mikrohullámú vagy rádiófrekvenciás szárítást alkalmazhatunk erre a célra.

[0080] Egyedül vagy egy vagy több másik találmány szerinti vegyülettel együtt adhatók be, vagy egy vagy több más droggal együtt (vagy ezek bármilyen kombinációjával). Általánosságban azokat egy vagy több gyógyászati lag elfogadható excipienssel együtt kiszerezve adjuk be. Az „excipiens” kifejezés alatt a leírás szerinti értelemben bármilyen alkotóelemet értünk, amely a találmány szerinti vegyület(ek)től különbözik. Az excipiens megválasztása nagymértékben függ olyan faktoroktól, mint például a beadás módja, az excipiens hatása az oldhatóságra és stabilitásra, és a dózisforma természete.

[0081] Egy másik aspektusában a találmány tárgya gyógyászati készítmény, amely találmány szerinti vegyületet tartalmaz egy vagy több gyógyászati lag elfogadható excipienssel együtt.

[0082] A találmány szerinti vegyületek bejuttatására alkalmas gyógyászati készítmények és eljárások azok előállítására nyilvánvaló a szakember számára. Ilyen készítmények és eljárások azok előállítására megtalálhatók például a „Remington's Pharmaceutical Sciences”, 19. kiadás (kiad.: Mack Publishing Company, 1995) irodalmi helyen.

[0083] Az alkalmas beadási módok közé tartozik az orális, parenterális, topikális, inhalált/intranazális, rektális/intravaginális és okuláris/aurális beadás.

[0084] A fent említett beadási módokra alkalmas kiszerezéseket azonnali és/vagy módosított felszabadulásra szerelhetjük ki. A módosított felszabadulású kiszerezések közé késleltetett, fenntartott, pulzáló, szabályozott, célzott és programozott felszabadulásúak tartoznak.

[0085] A találmány szerinti vegyületeket beadhatjuk szájon át. A szájon át történő beadás magában foglalhatja a lenyelést, oly módon, hogy a vegyület bejut a gyomor-bélcsatornába, vagy bukkális vagy nyelvelatti beadást alkalmazhatunk, amely által a vegyület közvetlenül a véráramba jut a szájból. Szájon át történő beadásra alkalmas kiszerezések közé tartoznak szilárd kiszerezések, mint például tabletták, részecskéket tartalmazó kapszulák, folyadékok

vagy porok, cukorkák (beleértve folyadékkal töltötteket), rágótabletták, multi- és nanorészecskék, gélek, szilárd oldatok, liposzómák, filmek, tojások (ovules), permetek és folyékony készítmények.

[0086] A folyékony készítmények közé tartoznak szuszpenziók, oldatok, szirupok és elixírek. Az ilyen készítményeket töltőanyagként alkalmazhatjuk lágy vagy kemény kapszulákban, és tipikusan hordozót tartalmaznak, mint például vizet, etanol, polietilén-glikol, propilén-glikol, metilcellulóz vagy alkalmas olaj és egy vagy több emulgeálószer és/vagy szuszpendálószer. Folyékony készítményeket előállíthatunk szilárd anyag feloldásával is, például tasakból.

[0087] A találmány szerinti vegyületeket alkalmazhatjuk gyorsan oldódó, gyorsan lebomló dózisformákban is, mint például amelyeket az „Expert Opinion in Therapeutic Patents” [Liang és Chen, 11 (6), 981-986. old. (2001)] irodalmi helyen ismertetnek.

[0088] A tabletták dózisformák esetében a dózistól függően a drog a dózisforma 1 - 80 tömeg%-át, tipikusan 5 - 60 tömeg%-át teheti ki. A drog mellett a tabletták általában dezintegrálószeret is tartalmaznak. Dezintegrálószer példái közé tartozik nátrium-keményítő-glikolat, nátrium-karboximetil-cellulóz, kalcium-karboximetil-cellulóz, kroszkarmellóz-nátrium, kroszpovidon, polivinilpirrolidon, metil-cellulóz, mikrokristályos cellulóz, kis szénatomszámú alkilal szubsztituált hidroxipropil-cellulóz, keményítő, előre gélesített keményítő nátrium-alginát. Általában a dezintegráns a dózisforma 1 - 25 tömeg%-át, előnyösen 5 - 20 tömeg%-át teszi ki.

[0089] Általában kötőanyagokat alkalmazunk a tabletták készítés kohéziós tulajdonságainak biztosítására. Alkalmas kötőanyagok közé tartozik mikrokristályos cellulóz, zselatin, cukrok, polietilén-glikol, természetes és szintetikus gumik, polivinilpirrolidon, előre gélesített keményítő, hidroxipropil-cellulóz és hidroxipropil-metilcellulóz. A tabletták tartalmazhatnak oldószert is, mint például laktóz (monohidrát, permetezve szárított monohidrát, vízmentes és hasonló), mannitol, xilitol, dextróz, szacharóz, szorbitol, mikrokristályos cellulóz, keményítő és dibázisos kalcium-foszfát dihidrát.

[0090] A tabletták opcionálisan tartalmazhatnak felületaktív anyagokat is, mint például nátrium lauril-szulfát és poliszorbát 80 és síkosító anyagokat, mint például szilícium-dioxid és talkum. Amikor jelen vannak, a felületaktív anyagok a tabletták 0,2 - 5 tömeg%-át tehetik ki, és a síkosító szerek a tabletták 0,2 - 1 tömeg%-át tehetik ki.

[0091] A tabletták általában kenőanyagot is tartalmaznak, mint például magnézium-sztearát, kalcium-sztearát, cink-sztearát, nátrium-sztearil-fumarát és magnézium-sztearát keveréket nátrium-lauril-szulfáttal. Általában a kenőanyagok a tabletták 0,25 - 10 tömeg%-át, előnyösen 0,5 - 3 tömeg%-át teszik ki. Egyéb lehetséges alkotóelemek közé tartoznak az antioxidánsok, színezőanyagok, ízesítő anyagok, tartósítószer és lizidő ágensek.

[0092] Szemléltető tabletták maximum körülbelül 80% drogot, körülbelül 10 tömeg% — körülbelül 90 tömeg% kötőanyagok, körülbelül 0 tömeg% — körülbelül 85 tömeg% oldószert, körülbelül 2 tömeg% — körülbelül 10 tömeg% dezintegrálószeret és körülbelül 0,25 tömeg% — körülbelül 10 tömeg% kenőanyagot tartalmaznak. A tablettakeverékeket közvetlenül vagy hengerrel préselhetjük tabletták kialakítására. A tablettakeverékeket vagy a keverékek részleteit más megoldásként nedvesen, szárazon, vagy olvadásként granulálhatjuk, vagy extrudálhatjuk a tablettázás előtt. A végső készítmény egy vagy több réteget tartalmazhat, és lehet bevonatos vagy bevonat nélküli; vagy akár kapszulázva is lehet. A tabletták készítéséről az alábbi irodalmi hely tárgyalja: "Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets", Vol. 1, szerk.: H. Lieberman és L. Lachman (kiad.: Marcel Dekker, New York, 1980).

[0093] A találmány céljaira alkalmas módosított felszabadulású készítményeket ismertetnek az US6106864 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi iratban. Más alkalmas felszabadítási technológiák, mint például magas energiájú diszperziók és ozmotikus és bevonatos részecskék részletei megtalálhatók a Pharmaceutical Technology On-

line, 25(2), 1-14. old (Verma és mtsai., 2001) irodalmi helyen. Rágógumi alkalmazását ismerteti szabályozott felszabadítására a WO 00/35298 számú nemzetközi közzétételi irat.

[0094] A találmány szerinti vegyületeket beadhatjuk közvetlenül a véráramba, izomba vagy egy belső szervbe is. Parenterális beadásra alkalmas módok közé tartozik az intravénás, intraartériális, intraperitoneális, intratekális, intraventrikuláris, intrauretrális, intraszternális, intrakraniális, intramuszkuláris és szubkután. A parenterális beadásra alkalmas eszközök közé tartozik a tűs (beleértve a mikrotűs) injektorok, tűmentes injektorok és infúziós módszerek.

[0095] A parenterális készítmények tipikusan vizes oldatok, amelyek tartalmazhatnak excípienseket, mint például sók, szénhidrátok és pufferelő szerek (előnyösen pH 3-tól 9-ig), de egyes alkalmazások esetében azok alkalmasabban kiszerezhetők steril nemvizes oldatként, vagy szárított formában, alkalmas hordozóban, mint például steril, pirogénmentes vízzel együtt történő alkalmazásra.

[0096] A parenterális kiszerezések steril körülmények között történő előállítása, például a liofilizálás könnyen megvalósítható a szakember számára jól ismert szokásos gyógyszerészeti módszerek alkalmazásával.

[0097] A parenterális kiszerezések előállításban alkalmazott (I) képlet szerinti vegyületek oldhatósága növelhető a megfelelő kiszerezési módszerek alkalmazásával, mint például oldódást-növelő szerek alkalmazásával. A parenterális beadásra szolgáló kiszerezéseket azonnali és/vagy módosított felszabadulásúra szerezhetjük ki. A módosított felszabadulású kiszerezések közé készletetett, fenntartott, pulzáló, szabályozott, célzott és programozott felszabadulásúak tartoznak. Ily módon a találmány szerinti vegyületeket kiszerezhetjük szilárd, félszilárd vagy fixotrópos folyadék formájában, implantált depóként történő beadásra, ami a hatóanyag módosított felszabadulását biztosítja. Az ilyen kiszerezések példái közé tartoznak drogbevonatú stentek és poli(di-tejsav-koglikolsav) (PGLA) mikrogömbök.

[0098] A találmány szerinti vegyületeket beadhatjuk topikálisan is a bőrre vagy a nyálkahártyára, azaz dermálisan vagy transzdermálisan. Az erre a célra szolgáló tipikus kiszerezések közé tartoznak lemosók, hidrogélek, krémek, oldatok, krémek, kenőcsök, púdereket, köteazerek, habok, filmek, bőrtapaszkok, ostyák, implantátumok, szivacsok, rostok, kötszerek és mikroemulziók. Liposzómák is alkalmazhatók. Tipikus hordozók közé tartozik az alkohol, víz, ásványi olaj, folyékony vazelin, fehér vazelin, glicerin, polietilén-glikol és propilén-glikol. A penetrációt fokozó szereket is alkalmazhatunk — lásd például *J Pharm Sci*, 88 (10), 955-958, Finnin és Morgan (1999. október).

[0099] Topikális beadás más módjai közé tartozik az elektroporációs, iontoforézis, fonoforézis, szonoforézis és mikrotű vagy tűmentes (például Powderject™, Bioject™, stb.) injekciós bejuttatás.

[0100] A találmány szerinti vegyületeket beadhatjuk intranazálisan vagy inhalálással, tipikusan száraz por formájában (akár egyedül, akár keverékben, például laktózzal képzett száraz keverékben, vagy kevert komponensű részecskében, például foszfolipidekkel, mint például foszfatidilkolinossal keverve) szárazpor-inhalálóból vagy aeroszol-permetként nyomás alatt álló tartályból, pumpából, permetezőből, atomizálóból (előnyösen finom ködöt előállító elektrohidrodinamikus atomizálóból) vagy nebulizátorból, alkalmas meghajtóanyag, mint például 1,1,1,2-tetrafluoretán vagy 1,1,1,2,3,3,3-heptafluorpropán alkalmazásával vagy anélkül. Intranazális alkalmazásra a por bioadhezív szert, például kitozánt vagy ciklodextrint tartalmazhat.

[0101] A nyomás alatt álló tartály, pumpa, permetező, atomizáló vagy nebulizátora találmány szerinti vegyület(ek) például etanolt, etanol vizes oldatát vagy alkalmas alternatív szert tartalmazó oldatát vagy szuszpenzióját tartalmazza a hatóanyag diszpergálására, szolubilizálására vagy elnyújtott felszabadítására, meghajtóanyag(ka)t és oldószert és opcionális felületaktív anyagot, mint például szorbitán-trioleátot, olajsavat vagy oligotejsavat.

[0102] A száraz porban vagy szuszpenzióban történő alkalmazást megelőzően a drogot mikronizáljuk az inhalálással történő bejuttatáshoz megfelelő méretre (tipikusan kevesebb mint 5 mikron). Ezt megfelelő porlasztási eljárással érhetjük el, mint például spirális sugaras őrléssel, folyadékágyas őrléssel, szuperkritikus folyadék-feldolgozással nanorészecskék létrehozására, nagynyomású homogenizálással vagy permetezve szárítással.

[0103] Inhalátorban vagy inszuffátorban történő alkalmazásra szolgáló kapszulák (például zselatinból vagy hidroxipropilmetilcellulózból készült), hólyagok és patronok úgy lehetnek kiszerezve, hogy a találmány szerinti vegyület, alkalmas poralap, mint például laktóz vagy keményítő és teljesítmény-módosító szer, mint például l-leucin, mannitol vagy magnézium-sztearát por alakú keverékét tartalmazzák. A laktóz lehet vízmentes vagy monohidrát formájában, előnyösen ez utóbbi. Más alkalmas excipientek közé tartozik a dextrán, glükóz, maltóz, szorbitól, xilitol, fruktóz, szacharóz és trehalóz.

[0104] Finom ködöt előállító elektrohidrodinamikus atomizálóban történő alkalmazásra szolgáló alkalmas oldat kiszerelés 1µg - 20mg találmány szerinti vegyületet tartalmazhat indításonként és az indítási térfogat 1 µl és 100µl között változhat. Egy tipikus kiszerelés (I) képletű vegyületet, propilén-glikolt, steril vizet, etanolt és nátrium-kloridot tartalmazhat. A propilén-glikol helyett alkalmazható alternatív oldószerek közé tartozik a glicerin és polietilén-glikol.

[0105] Az inhaláló/intranazális beadásra számú találmány szerinti kiszerelésekhez alkalmas ízesítőszerek, mint például mentol és levomentol vagy édesítőszerek, mint például szacharin vagy szacharin-nátrium adhatók.

[0106] A szárazpor-inhalátorok és aeroszolok esetében a dózisegységet mért mennyiséget bejuttató szelep útján határozzuk meg. A találmány szerinti egységek tipikusan 0,001 µg - 100 mg (I) képletű vegyületet tartalmazó mért dózis vagy „puff” beadására vannak beállítva. A teljes napi dózis tipikusan a 0,001 µg - 200 mg tartományban eshet, amelyet egyetlen dózisban, vagy rendszerint a nap folyamán elosztott dózisokban adhatunk be.

[0107] A találmány szerinti vegyületeket beadhatjuk rektálisan vagy vaginálisan, például kúp, pesszárium, mikrobizid, hüvelyi gyűrű vagy beöntés formájában. A kakaóvaj egy hagyományos végbélkúp alap, de különböző alternatívák alkalmazhatók adott esetben.

[0108] A találmány szerinti vegyületeket beadhatjuk közvetlenül a szembe vagy fülbe is, tipikusan mikronizált szuszpenzióból vagy izotóniás, beállított pH-jú steril oldatból álló cseppek formájában. Az okudáris és aurális beadásra alkalmas egyéb kiszerelések közé tartoznak kenőcsök, biodegradálódó (például abszorbeálódó gélszivacsok, kollagén) és nem-biodegradálódó (például szilikon) implantátumok, ostyák, lencsék és szemcsés vagy vezikuláris rendszerek, mint például nioszómák és liposzómák. Polimer, mint például keresztkötött poliakrilsav, polivinilalkohol, hialuronsav, cellulózos polimer, például hidroxipropilmetilcellulóz, hidroxietilcellulóz vagy metilcellulóz, vagy heteropoliszacharid polimer, például gelán gumi, építhető be tartósítószerrel, mint például benzalkónium-kloriddal együtt. Az ilyen kiszerelések bevihetők például iontoforézissel is.

[0109] A találmány szerinti vegyületeket kombinálhatjuk oldható makromolekuláris entitásokkal, mint például ciklodextrinnel és annak alkalmas származékaival, vagy polietilén-glikolt tartalmazó polimerekkel, annak érdekében, hogy javítsuk az oldhatóságukat, oldódási sebességüket, iz-alcázásukat, biológiai elérhetőségüket és/vagy stabilitásukat a fent említett bármelyik beadási mód szerint történő alkalmazásában.

[0110] A drog-ciklodextrin komplexeket például általában hasznosnak találták a legtöbb dózisforma és beadási útvonal esetében. Akár zárványos, akár nem zárványos komplexet is alkalmazhatunk. A droggal történő közvetlen komplexképzés alternatívájaként a ciklodextrint kiegészítő adalékanyagként, azaz hordozóként, oldószerként vagy szolubilizálószerként alkalmazhatjuk. Legáltalánosabban ezekre a célokra az alfa- béta- és gamma-ciklodextrineket

alkalmazzák, amelyek példái megtalálhatók a WO 91/11172, WO 94/02518 és WO 98/55148 számú nemzetközi közzétételi iratokban.

[0111] Ember pácienseknek történő beadásra a találmány szerinti vegyületek teljes napi dózisa tipikusan az 1 mg - 10 g tartományba esik, mint például 10 mg - 1 g, például 25 mg - 500 mg, természetesen a beadás módjától függően. Például orális beadás esetén 50 mg - 100 mg teljes napi dózis lehet szükséges. A teljes napi dózist egyetlen vagy felosztott dózisokban adhatjuk be, és az orvos utasításai szerint az itt megadott tipikus tartományon kívülre is eshet. Ezek a dózisok a körülbelül 65 - 70 kg tömegű átlagos emberi alanyon alapulnak. Az orvos képes meghatározni a dózist azokra a személyekre, akiknek a tömege kívül esik ezen a tartományon, mint például csecsemők és idősek.

[0112] A találmány szerinti vegyületek hasznosak, mivel farmakológiai aktivitást mutatnak, például a GABA<sub>A</sub> csatorna modulációját. Közelebbről a találmány szerinti vegyületek a GABA<sub>A</sub> csatorna pozitív allosterikus modulátorai. Az előnyös találmány szerinti vegyületek az  $\alpha_2$ ,  $\alpha_3$  és/vagy  $\alpha_6$  altípusok szelektív modulátorai, és alacsonyabb az aktivitásuk és/vagy affinitásuk az  $\alpha_1$ ,  $\alpha_4$  és  $\alpha_5$  altípusokra. A találmány szerinti vegyületek ennek megfelelően alkalmazhatók rendellenességek kezelésére állatokban, amelyekben a GABA<sub>A</sub> pozitív allosterikus modulátora javallott. Előnyösen az állat emlős, előnyösebben ember.

[0113] A találmány egy további aspektusában a találmány tárgya a találmány szerinti vegyület gyógyszerként történő alkalmazására.

[0114] A találmány egy további aspektusában a találmány tárgya a találmány szerinti vegyület olyan rendellenesség kezelésében történő alkalmazásra, amelyekben a GABA<sub>A</sub> pozitív allosterikus modulátora javallott.

[0115] A találmány egy további aspektusában a találmány tárgya a találmány szerinti vegyület alkalmazása olyan rendellenesség kezelésére szolgáló gyógyszer gyártására, amelyekben a GABA<sub>A</sub> pozitív allosterikus modulátora javallott.

[0116] A találmány egy további aspektusában a találmány tárgya eljárás olyan rendellenesség állapotban, előnyösebben emberben való kezelésére, amelyekben a GABA<sub>A</sub> pozitív allosterikus modulátora javallott, amely eljárás magában foglalja a találmány szerinti vegyület hatásos mennyiségének állapotok történő beadását.

[0117] Az (I) képlet szerinti GABA<sub>A</sub> pozitív allosterikus modulátorokat alkalmazhatjuk:

- fájdalomcsillapítóként, például fájdalom kezelésére, beleértve akut fájdalom, krónikus fájdalom, neuropátiás fájdalom, nociceptív (beleértve gyulladással) fájdalom, szomatikus fájdalom, zsigeri fájdalom, és diszfunkciós fájdalom, amint alább tárgyaljuk, és különösen olyan fájdalom állapotokban, ahol az okozati mechanizmusnak agyi vagy gerincvelői komponense van;
- görcsoldóként, például epilepszia és epilepsziával kapcsolatos rendellenességek kezelésére, beleértve Lennox-Gastaut szindróma, Dravet-féle betegség, és "generalised epilepsy with febrile seizures plus" (GEFS+);
- szorongásoldó szerként, például pánikbetegség, általános szorongásos rendellenesség, stressz rendellenességek, mint például poszt-traumás stressz rendellenesség, akut stressz rendellenesség és anyag-indukált stressz rendellenesség, fóbiák, mint például agorafóbia, szociális fóbia és állat fóbiák, és rögeszmés-kompulzív rendellenesség kezelésére; és
- izomrelaxánsként, például izomgörcsök, disztónia, görcsösség (beleértve általános fokális görcsösség) és esszenciális remegés kezelésére.

[0118] Az (II) képlet szerinti GABA<sub>A</sub> pozitív allosterikus modulátorokat alkalmazhatjuk autizmus kezelésére is, vagy antipszichotikus szerekként, például skizofrénia kezelésére.

[0119] Az (I) képletű  $GABA_A$  pozitív allosterikus modulátorok egyéb terápiás javallatai közé tartozik az antidepresszáns szerként történő alkalmazás, például depressziós és bipoláris rendellenessége és ciklotímia kezelésére; hányáscillapító szerként, például kemoterápia vagy sugárzás által kiváltott poszt-operációs hányás poszt-operációs hányinger és hányás, és tengeribetegség kezelésére; tudatjavító szerekként, például neurodegeneratív rendellenességek, mint például Alzheimer-kór és agyi ischémia kezelésére; alvászajvító szerekként, például alvási rendellenességek, mint például álmatlanság és circadián ritmus rendellenességek, mint például jet-lag kezelésére, vagy altatás és endoszkópi előtti gyógyszerként történő alkalmazásra; és addiktív fenotípusok kezelésében történő alkalmazásra, mint például alkoholizmus, Angelman szindróma, figyelemhiányos hiperaktivitás rendellenesség, hólyag sűrűség, bél abnormalitások, étkezési rendellenességek, mint például anorexia nervosa és bulimia nervosa, törékeny X szindróma, hallási rendellenességek, mint például fülzúgás és korrál járó hallászavar, szklerózis multiplex, neurózisok, túlzottan aktív hólyag érzékelési zavarral, premenstruációs szindróma, nyugtalan láb szindróma, vizelettartási zavar.

[0120] Az (I) képlet szerinti vegyületek előnyös alkalmazása a fájdalom kezelése. A fájdalom lehet akár akut, akár krónikus és továbbá lehet centrális és/vagy perifériás eredetű.

[0121] A fájdalom lehet neuropátiás és/vagy nociceptív és/vagy gyulladáshoz vezetett természetű, mint például a szomatikus vagy zsigeri rendszert érintő, valamint több rendszert érintő diszfunkciós fájdalom.

[0122] A fiziológiás fájdalom fontos védekező mechanizmus, amely a külső környezetből származó potenciálisan sérülést okozó ingerek veszélyére hívja fel a figyelmet. A rendszer elsődleges érző idegsejtek specifikus csoportján keresztül működik perifériás árviteli mechanizmusok útján lásd Meyer és mtsai., 2006, Wall and Melzack's Textbook of Pain (5. kiadás), 1. fejezet). Ezeket az érzőidegeket nociceptoroknak nevezik, és jellemzően kis átmérőjű axonok lassú vezetési sebességgel, amelyeknek két fő típusa van, az A-delta rostok (mielinált) és C rostok (nem mielinált). A nociceptorok kódolják az ártalmas inger intenzitását, időtartamát és minőségét, és a gerincoszlophoz képest topográfiailag szervezett leképezésük révén, az inger lokalizációját. A nociceptor input által létrehozott aktivitás a dorzális szarvban végrehajtott komplex feldolgozás után átvivődik akár közvetlenül, akár agytörzsi átkapcsoló idegsejteken keresztül a ventrobazális talamuszba és azután a kéregbe, ahol a fájdalomérzet létrejön.

[0123] A fájdalom akutként vagy krónikusként osztályozható. Az akut fájdalom hirtelen kezdődik és rövid életű (általában 12 hét vagy kevesebb). Általában, habár nem mindig, specifikus okhoz köthető, mint például meghatározott sérülés, és gyakran éles és erős és számos forrásból származhat, mint például műtét, fogászati munka, húzódás vagy rándulás. Az akut fájdalom általában nem valamiféle állandó fiziológiás válasz eredménye. Amikor lényeges sérülés éri a test szövetét, betegség vagy trauma útján, a nociceptor aktiválás jellegzetességei megváltozhatnak, mint például perifériás érzékelés, lokálisan a sérülés körül és centrálisan, ahol a nociceptorok végződnek. Ezek a hatások a fájdalom felerősödéséhez vezetnek. Az akut fájdalomban ezek a mechanizmusok hasznosak lehetnek, elősegítve a védekező viselkedést, amely jobban lehetővé teszi a javító folyamatok végbemenetelét. A normális elvárás az lenne, hogy az érzékenység visszatér a normálisra, amikor a sérülés begyógyult. Azonban számos krónikus fájdalmi állapotban a hiperszenzitivitás messze túlhaladja a gyógyulási folyamatot és gyakran idegrendszeri sérülés vagy változás eredménye, ami hibás adaptáció vagy aberráns aktivitás miatt lehet (Woolf & Salter, 2000, Science, 288, 1765-1768). Ily módon a krónikus fájdalom hosszú távú fájdalom, tipikusan állandóan több mint három hónapon keresztül, és szignifikáns pszichológiai és érzelmi problémákhoz vezet. A krónikus fájdalom általános példái a neuropátiás fájdalom (például fájdalom a diabéteszes neuropátia vagy posztherpezses neuralgia), karpális csatorna szindróma, hátfájás, fejfájás, rákos fájdalom, artritiszes fájdalom és krónikus műtét utáni fájdalom, de lehet bármiféle krónikus fájdalmas állapot ami



bármilyen rendszer érintet, mint például amelyeket az International Association for the Study of Pain (Classification of Chronic Pain) irodalmi hely ismeret, amely szabadon elérhető a <http://www.iasp-pain.org> internetcímen.

[0124] A fájdalom klinikai megjelenéséről akkor beszélhetünk, amikor a kényelmetlenség és abnormalis érzékenység megjelenik a páciens tüneteinek között. A páciensek eléggé heterogének és különféle fájdalmi tünetekkel jelentkezhetnek. Az ilyen tünetek közé tartozik: 1) spontán fájdalom, amely lehet tompa, égető vagy szűrő; 2) túlzott fájdalmi válasz ártalmas ingerekre (hiperalgészia); és 3) normálisan ártalmatlan ingerek által kiváltott fájdalom (allodinia) (Meyer és mtsai., 2006, Wall and Melzack's Textbook of Pain (5. kiadás), 1. fejezet). Habár az akut és krónikus fájdalom különféle formáitól szenvedő pácienseknek hasonlóak lehetnek a tüneteik, az okozó mechanizmusok különbözőek lehetnek, és ezáltal különböző kezelési stratégiákat igényelhetnek. Az akut vagy krónikus mellett a fájdalmat kategorizálhatjuk a következőképpen is: nociceptív fájdalom, amely akár a szomatikus, akár zsigeri rendszereket érintheti, amely lehet gyulladásszerű természetű (szöveti károsodáshoz és immunsejtek beszűrődéséhez kapcsolódóan); vagy neuropátiás fájdalom.

[0125] A nociceptív fájdalom azon folyamatként definiálható, amely által az intenzív hő, mechanikai vagy kémiai ingerek detektálódnak perifériás idegrostok útján, amelyeket nociceptoroknak neveznek, és szöveti sérülés vagy potenciálisan sérülést okozó intenzív ingerek okozhatják. A fájdalmi afferenseket a sérülés helyén lévő nociceptorok ingerlésének átvitele aktiválja, és ez aktiválja a gerincvelői idegsejteket a végződésüknél. Ez azután továbbadódik gerincvelői pályákon felfelé az agyba, ahol a fájdalomérzet kialakul és (Meyer és mtsai., 2006, Wall and Melzack's Textbook of Pain (5. kiadás), 1. fejezet). A mielinált A-delta rostok gyors átvitelűek és ezek felelősek az éles és szűrő fájdalomérzetért, míg a mielinálatlan C rostok lassabb átvitelűek és tompa vagy sajgó fájdalmat közvetítenek. A közepes - súlyos nociceptív fájdalom a húzódások/rándulások, égések, miokardiális infarktus és akut hasnyálmirigy-gyulladás, poszt-operációs fájdalom (bármilyen típusú műtétet követő fájdalom), poszt-traumás fájdalom, köszvényes kapcsolatos fájdalom, rákos fájdalom és hátfájalom prominens jellemzői. A rákos fájdalom lehet krónikus, mint például daganattal kapcsolatos fájdalom (például csont fájdalom, fejfájás, arc-fájdalom vagy zsigeri fájdalom) vagy rákterápiával kapcsolatos fájdalom (például kemoterápiára, hormonális terápiára vagy radioterápiára adott válasz). A hátfájás csigolya sérv vagy repedés vagy ágyéki ízületek, sacroiliális ízületek, paraspínális izmok vagy a posterior longitudinális ív abnormalitásai miatt. A hátfájás természetesen elmúlhat, de bizonyos páciensekben, ahol több mint 12 hétig tart, krónikus állapottá válik és különösen legyengítő lehet.

[0126] A nociceptív fájdalom gyulladásszerű állapotokkal is kapcsolatos lehet. A gyulladási folyamat biokémiai és celluláris események bonyolult sorozata, amely szöveti sérülésre adott válaszként vagy idegen anyagok jelenlétében aktiválódik, ami duzzadást és fájdalmat eredményez (McMahon és mtsai., 2006, Wall and Melzack's Textbook of Pain (5. kiadás), 3. fejezet). Fájdalommal járó gyakori gyulladásszerű állapot az artritisz. Úgy becsülik, hogy majdnem 27 millió amerikai van tüneti osteoarthritisze (OA) vagy degeneratív ízületi betegsége (Lawrence és mtsai., 2008, Arthritis Rheum, 58, 15-35); a legtöbb osteoarthritiszes páciens az azzal járó fájdalom miatt keresi az orvosi segítséget. Az artritisznek szignifikáns hatása van a pszichoszociális és fizikai működésre és ismert módon a élet késői szakaszában előforduló rokkantság vezető oka. A reumatoid artritisz egy immun-közvetített, krónikus, gyulladásszerű poliarthritiszes betegség, amely főleg a perifériás ízületeket érinti. Az egyik leggyakoribb krónikus gyulladásszerű állapot a fejlett országokban és a fájdalom egyik fő oka.

[0127] A zsigeri eredetű nociceptív fájdalom vonatkozásában a zsigeri fájdalom a mellkasi, medencei és hasi szervek nociceptorai aktiválásának eredménye (Hiesfeldt és Gebhart, 2006, Wall and Melzack's Textbook of Pain (5. kiadás), 48. fejezet). Ezek közé tartoznak az ivarszervek, lép, máj, gyomor-bélrendszer és bűgyvezeték, légúti szerkezetek, a

kardiovaszkuláris rendszer és a hasüregben található más szervek. Ily módon a zsigeri fájdalom alatt olyan fájdalmat értünk, amely az ilyen szervek állapotaival kapcsolatos, mint például fájdalmas hólyag szindróma, intersticiális cystitis, prosztatagyulladás, ulcerative colitis, Crohn-betegség, renal colic, irritábilis bél szindróma, endometriózis és dysmenorrhea (Classification of Chronic Pain, <http://www.iasp-pain.org>). Jelenleg a neuropátiás hozzájárulás lehetőségét (akár központi változás, akár idegi sérülés útján) a zsigeri fájdalomhoz alig értjük, de szerepet játszhat bizonyos állapotokban (Aziz és mtsai., 2009, Dig Dis 27, Suppl 1, 31-41)

[0128] A neuropátiás fájdalmat jelenleg a szomatoszenzoros rendszer sérülése vagy betegsége közvetlen következményeként fellépő fájdalomként definiálják. Az idegkárosodást trauma és betegség okozhatja és így módon a 'neuropátiás fájdalom' kifejezés magában foglal számos rendellenességet különböző kóroktannal. Ezek nem korlátozó példái közé tartozik a perifériás neuropátia, diabétiikus neuropátia, herpesz utáni neuralgia, trigeminális neuralgia, hátfájás, rákos neuropátia, HIV neuropátia, fantom végtag fájdalom, karpális csatorna szindróma, központi sztrók utáni fájdalom és krónikus alkoholizmussal kapcsolatos fájdalom, hipotiroidizmus, urémia, szklerózis multiplex, gerincvelő sérülés, Parkinson-kór, epilepszia és vitaminhiány. A neuropátiás fájdalom patológiás és nincs védekező szerepe. Gyakran sokkal azután is jelen van, miután az eredeti ok elmúlt, jelentősen csökkentve a páciens életminőségét (Dworkin, 2009, Am J Med, 122, S1-S2; Geber és mtsai., 2009, Am J Med, 122, S3-S12; Haanpaa és mtsai., 2009, Am J Med, 122, S13-S21). A neuropátiás fájdalom tüneteit nehéz kezelni, mivel azok gyakran heterogének még az ugyanabban a betegségben szenvedő páciensek között is (Dworkin, 2009, Am J Med, 122, S1-S2; Geber és mtsai., 2009, Am J Med, 122, S3-S12; Haanpaa és mtsai., 2009, Am J Med, 122, S13-S21). Ezek közé tartozik a spontán fájdalom, amely lehet folyamatos, és paroxysmal vagy abnormálisan kiváltott fájdalom, mint például hiperalgézia (megnövekedett érzékenység káros ingerekre) és allódnia (normálisan ártalmatlan ingerekre való érzékenység).

[0129] Meg kell jegyezni, hogy bizonyos típusú fájdalmak többféle kóroktanúak és így módon több mint egy területre osztályozhatók, például hátfájás, rákos fájdalom és még akár a migrénes fejfájás is magában foglalhat nociceptív és neuropátiás komponenseket egyaránt.

[0130] Hasonlóképpen a krónikus fájdalmak más típusait, talán kevésbé jól ismerteket sem lehet könnyen definiálni a nociceptív vagy neuropátiás egyszerű definícióival. Az ilyen állapotok közé tartozik különösen a fibromialgia és krónikus regionális fájdalom szindróma, amelyeket gyakran mint diszfunkciós fájdalom állapotokként írnak le, például a fibromialgia vagy komplex regionális fájdalom szindróma (Woolf, 2010, J Clin Invest, 120, 3742-3744), de amelyeket a krónikus fájdalom állapotok osztályába tartozónak tartanak (Classification of Chronic Pain, at <http://www.iasp-pain.org>).

[0131] Egy GABA<sub>A</sub> pozitív allosterikus modulátor hasznos lehet egy másik gyógyászatiilag hatásos hatóanyaggal vagy két vagy több másik gyógyászatiilag hatóanyaggal való kombinálásra, különösen a fájdalom kezelésében. Az ilyen kombinációk gyakran biztosítanak szignifikáns előnyöket, beleértve a páciensek együttműködését, az adagolás egyszerűségét és szinergikus aktivitást.

[0132] A következő kombinációkban a találmány szerinti vegyületet egyidejűleg, egymás után vagy különállóan adhatjuk be más terápiás szerrel vagy szerekkel.

[0133] A fájdalom kezelésére egy (I) képletű GABA<sub>A</sub> pozitív allosterikus modulátort vagy gyógyászatiilag elfogadható sóját beadhatunk kombinációban a következők által alkotott csoportból kiválasztott egy vagy több szerrel:

- szelektív Nav1.3 csatorna modulátor, mint például a WO2008/118758 számú nemzetközi közzétételi iratban feltárt vegyület;

- szelektív Nav1.7 csatorna modulátor, mint például a WO2010/079443 számú nemzetközi közzétételi iratban feltárt vegyület, például 4-[2-(5-amino-1H-pirazol-4-il)-4-klórfenoxi]-5-klór-2-fluór-N-1,3-tiazol-4-ilbenzolszulfonamid vagy 4-[2-(3-amino-1H-pirazol-4-il)-4-(trifluorometil)fenoxi]-5-klór-2-fluór-N-1,3-tiazol-4-ilbenzolszulfonamid, vagy azok akármelyikének a gyógyászatilag elfogadható sója;
- szelektív Nav1.8 csatorna modulátor;
- szelektív Nav1.9 csatorna modulátor;
- olyan vegyület, amely modulálja egynél több Nav csatorna aktivitását, beleértve nem-szelektív modulátort is, mint például bupivakain, karbamazepin, lamotrigin, lidokain, mexiletin vagy fenitoin;
- az idegi növekedési faktor (NGF) jeltovábbítás bármely inhibitora, mint például: olyan szer, amely kötődik az NGF-hez, gátolja az NGF biológiai aktivitását és/vagy az NGF jeltovábbítás downstream útvonalát (például tanezumab), TrkA antagonistá vagy p75 antagonistá, vagy olyan szer, amely gátolja az NGF-stimulált TrkA vagy P75 jeltovábbítás downstream jeltovábbítását;
- a neurotróf útvonalak inhibitora, ahol az ilyen gátlást az alábbi módon érjük el: (a) olyan szerrel, amely kötődik az idegi növekedési faktorhoz (NGF) (például tanezumab, fasimnab vagy fulranumab), agyi eredetű neurotróf faktorhoz (BDNF), neurotrofin-3-hoz (NT-3) vagy neurotrofin-4-hez (NT-4), vagy egynél több fent említett neurotrofinhoz (például oldható P75); vagy (b) olyan szerrel, amely gátolja a következők közül egy vagy több receptor funkcióját: TrkA, TrkB, TrkC vagy P75, akár az ortosztatikus helyen, egy allosztatikus helyen vagy a receptor(ok) katalitikus aktivitásának gátlásával;
- olyan vegyület, amely növeli az endokannabinoidok szintjét, mint például olyan vegyület, amely zsírsav-amid-hidroláz inhibitor (FAAH) vagy monoacilglicerín-lipáz (MAGL) aktivitású;
- fájdalomcsillapító, különösen paracetamol;
- opioid fájdalomcsillapító, mint például: buprenorfin, butorfanol, kokain, kodein, dihidrokódein, fentanil, heroin, hidrokodon, hidromorfon, levallorfan, levorfanol, meperidin, metadon, morfin, nalmefen, nalorfin, naloxon, naltrexon, nalbufin, oxikodon, oximorfon, propoxfen vagy pentazocin;
- opioid fájdalomcsillapító, amely preferenciálisan stimulál specifikus intracelluláris útvonalakat, például a G-proteint és nem a béta-arresztin toberzást, mint például TRV130; opioid fájdalomcsillapító további farmakológiával, mint például: noradrenalin (norepinefrin) reuptake gátló (NRI) aktivitás, például tapentadol; szerotonin és norepinefrin reuptake gátló (SNRI) aktivitás, például tramadol; vagy nociceptin receptor (NOP) agonista aktivitás, mint például GRT6005;
- nem-szteroid antiinflammatorikus drog (NSAID), mint például nem-szelektív ciklooxygenáz (COX) inhibitor, például aszpirin, diklofenak, difluzinal, etodolak, fenbufen, fenoprofen, flufenizal, flurbiprofen, ibuprofen, indomethacin, ketoprofen, ketorolak, meklufenam sav, mefenam sav, meloxicam, nabumeton, naproxen, nimesulid, nitroflurbiprofen, olszalazin, oxaprozin, fenilbutazon, piroxicam, szulfaszalazin, szulindak, tolmetin vagy zomepirak; vagy COX-2 szelektív inhibitor, például celecoxib, deracoxib, etoricoxib, mavacoxib vagy parecoxib;
- prosztaglandin E2 4-es altípus (EP4) antagonistá;
- mikroszómális prosztaglandin E szintáz 1-es típus (mPGES-1) inhibitor;
- nyugtató, mint például glutetimid, meprobanát, metakvalon vagy dikloralfenazon;

- a benzodiazepin kötőhelyen át ható széles altípus moduláló aktivitású GABA<sub>A</sub> modulátor, mint például klordiazepoxid, alprazolam, diazepam, lorazepam, oxazepam, temazepam, triazolam, klonazepam vagy klobazam;
- csökkentett mellelhatású, a benzodiazepin kötőhelyen át ható altípus-szelektív moduláló aktivitású GABA<sub>A</sub> modulátor, mint például TPA023, TPA023B, L-838,417, CTP354 vagy NSD72;
- a receptoron lévő alternatív kötőhelyen ható GABA<sub>A</sub> modulátor, mint például barbiturátok, például amobarbital, aprobarbital, butabital, metobarbital, metohexital, pentobarbital, fenobarbital, szekobarbital, vagy tiopental; neuroszteroidok, mint például alfaxalon, alfadolon vagy ganaxolon;  $\beta$ -alegység ligandumok, mint például etifoxin; vagy  $\delta$ -preferáló ligandok, mint például gaboxadol;
- GlyR3 agonista vagy pozitív allosterikus modulátor;
- vázizom relaxáns, például baklofen, karizoprodol, klorzoxazon, ciklobenzaprin, metaxolon, metokarbamol vagy orfenadin;
- glutamát receptor antagonistá vagy negatív allosterikus modulátor, mint például NMDA receptor antagonistá, például dextrometofan, dextrorfan, ketamin vagy memantin; vagy mGluR antagonistá vagy modulátor;
- alfa-adrenerg szer, mint például klonidin, guanfacin vagy dexmetatomidin;
- béta-adrenerg szer, mint például propranolol;
- triciklusos antidepresszáns, például dezigramin, imipramin, amitriptilin vagy norriptilin;
- tachykinin (NK) antagonistá, mint például aprepitant vagy maropitant;
- muszkarin antagonistá, például oxibutinin, tolterodin, propiverin, tropazium-klorid, darifenacin, szolfifenacin, temiverin és ipratropium;
- kolinerg (nikotinos) fájdalomcsillapító, mint például izpronidol (TC-1734), varenidol vagy nikotin;
- Transient Receptor Potential V1 (TRPV1) receptor agonista (például reziniferatoxin vagy kapszaicin) vagy antagonistá (például kapszazepin vagy mavatrap);
- Transient Receptor Potential A1 (TRPA1) receptor agonista (például cinnamaldehyd vagy mustárolaj) vagy antagonistá (például GRC17536 vagy CB-625);
- Transient Receptor Potential M8 (TRPM8) receptor agonista (például mentol vagy icilin) vagy antagonistá;
- Transient Receptor Potential V3 (TRPV3) receptor agonista vagy antagonistá (például GRC-15300);
- kortikoszteroid, mint például dexametazon;
- 5-HT receptor agonista vagy antagonistá, különösen 5-HT1B/1D agonista, mint például eletriptan, sumatriptan, naratriptan, zolmitriptan vagy rizatriptan;
- 5-HT<sub>2A</sub> receptor antagonistá;
- PDE5 inhibitor, mint például szildenafil, tadalafil vagy vardenafil;
- alfa-2-delta ligandum, mint például gabapentin, gabapentin enacarbil vagy pregabalin;
- szerotonin reuptake inhibitor (SRI), mint például szertralin, demetilszertralin, fluoxetin, norfluoxetin, fluvoxamin, paroxetin, citalopram, dezmetilcitalopram, eszscitalopram, d,l-fenfluramin, femoxetin, ifoxetin, cianodotiepin, lioxetin, dapoxetin, nefazodon, ceriklamin és trazodon;
- NRI, mint például maprotilin, tofepramin, mirtazepin, oxaprotilin, fezolamin, tomoxetin, mianszerin, bupropion, bupropion metabolit hidroxibupropion, nomifensin és viloxazin, különösen szelektív noradrenalin reuptake inhibitor, mint például reboxetin;

- SNRI, mint például venlafaxin, O-dezmetilvenlafaxin, klomipramin, dezmetilklomipramin, duloxetin, milnacipran és imipramin;
- indukálható nitrogén-oxid szintáz (iNOS) inhibitor;
- leukotrién B4 antagonistá;
- 5-lipoxigenáz inhibitor, mint például zileuton;
- kálium csatorna nyitó vagy pozitív modulátor, mint például KCNQ/Kv7 nyitója vagy pozitív modulátora (például retigabin vagy flupirtin), G protein-kapcsolt befelé kiegyenlítő kálium csatorna (GIRK), kalcium-aktivált kálium csatorna (Kca) vagy kálium feszültség-kapuzott csatorna, mint például az A alcsoport (például Kv1.1), B alcsoport (például Kv2.2) vagy K alcsoport (például TASK, TREK vagy TRESK) tagja;
- a P2X<sub>3</sub> receptor antagonistá (például AF<sub>3</sub>19) vagy olyan receptor antagonistája, amely egyik alegységeként a P2X<sub>3</sub> alegységet tartalmazza, mint például P2X<sub>2/3</sub> heteromer receptor;
- Ca<sub>v</sub>2.2 kalcium csatorna blokkoló (N-típus), mint például zikonotid; és
- Ca<sub>v</sub>3.2 kalcium csatorna blokkoló (T-típus), mint például etosoximid.

[0134] A találmány oltalmi körébe tartoznak továbbá a találmány szerinti vegyület kombinációi is együtt egy vagy több további terápiás szerrel, amelyek lelassítják a találmány szerinti vegyület metabolizmusát, és ezáltal a fokozott hatásához vezetnek a páciensben. A hatás ilyen növelését 'boosting'-nak nevezik. Ennek előnye a találmány szerinti vegyület hatásosságának a növelése vagy a boosting nélküli dózissal azonos hatásosság eléréséhez szükséges dózis csökkentése. A találmány szerinti vegyületek metabolizmusa a P450 (CYP450) enzimek, különösen CYP 3A4, és UDP glukuronozil-transzferáz és szulfatáló enzimek általi oxidatív folyamatokat foglal magában. Ily módon a páciens találmány szerinti vegyületek általi hatásának növelésére alkalmazható szerek közé tartozik azok, amelyek a citokróm P450 (CYP450) enzimek legalább egy izoformájának az inhibitorai. A CYP450 előnyösen gátolható izoformáinak nem korlátozó példái közé tartozik a CYP1A2, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C<sub>9</sub> és CYP3A4. A CYP 3A4 gátlására alkalmas szerek közé tartozik a ritonavir, saquinavir, ketokonazol, N-(3,4-difluorbenzil)-N-metil-2-[(4-metoxipiridin-3-il)amino]szulfonil]benzamid és N-(1-(2-(5-(4-fluorbenzil)-3-(piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il)acetil)piperidin-4-il)metánzsulfonamid].

[0135] A találmány oltalmi körébe tartozik az, hogy két vagy több gyógyászati készítményt, amelyek közül legalább egy találmány szerinti vegyületet tartalmaz, kényelmesen kombinálhatunk készlet formájában a készítmények együttes beadására. Ily módon a találmány szerinti készlet két vagy több különálló gyógyászati készítményt tartalmaz, amelyek legalább egyike találmány szerinti vegyületet tartalmaz, és eszközök a készítmények külön tartására, mint például tartály, osztott edény, vagy osztott fóliatásak. Az ilyen készlet egy példája a tabletták, kapszulák és hasonló csomagolásra ismert hólyagesomag. A találmány szerinti készlet különösen alkalmas különböző, például orális és parenterális dózisformák beadására, különböző dózisintervallumú különálló készítmények beadására, vagy a különböző készítmények egymással szemben való útrálására. Az alkalmazás segítésére a készlet tipikusan tartalmaz beadási utasításokat és ügynevezeti memóriasegítővel lehet ellátva.

[0136] Egy másik aspektusában a találmány tárgya gyógyászati termék (mint például készlet formájában), amely találmány szerinti vegyületet tartalmaz egy vagy több további terápiás hatóanyaggal kombinált készítményként olyan rendellenesség egyidejű, különálló vagy egymás utáni kezelésében történő alkalmazásra, amelyben NaV1.8 modulátor javallott.

[0137] Nyilvánvaló, hogy a leírás szerinti értelemben a kezelésre vonatkozó minden kifejezés magában foglalja a gyógyító, enyhítő és/vagy megelőző kezelést.

[0138] A leírás későbbi részében található nem korlátozó Példák és Készítmények, és a fent említett reakciósemák esetében a következő rövidítésekre, definíciókra és analitikai eljárásokra hivatkozhatunk:

AcOH jelentése ecetsav;

APCI jelentése légköri nyomású kémiai ionizációs tömegspektrum;

Arbocel jelentése szűrő ágens;

br jelentése széles;

Cellite® jelentése szűrő ágens;

CDI jelentése N,N'-karbonildüimidazol;

Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> jelentése cézium- karbonát;

Cu(acac)<sub>2</sub> jelentése réz (II) acetilacetonát;

CuI jelentése réz (I) jodid;

Cu(OAc)<sub>2</sub> jelentése réz (II) acetát;

δ jelentése kémiai eltolódás;

d jelentése dupla csúcs (doublet);

DABCO jelentése 1,4-diazabiciklo[2.2.2]oktán;

DAD jelentése diódosor detektor;

DCM jelentése diklórometán; metilén-klorid;

DCC jelentése N,N'-diciklohexilkarbodiimid;

DDQ jelentése 2,3-diklór-5,6-dicianobenzokvinon;

DIPEA jelentése N-etildizopropilamin, N,N-dizopropiletilamin;

DMAP jelentése 4-dimetilaminopiridin;

DMF jelentése N,N-dimetilformamid;

DMSO jelentése dimetil szulfoxid;

EDCL.HCl jelentése 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilkarbodiimid hidroklorid;

EDCL.MeI jelentése N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilkarbodiimid metiljodid;

EDTA jelentése etiléndiamintetraecetsav;

ELSD jelentése evaporatív fényszórás detekció;

ES jelentése elektropermet ionizáció;

EZO jelentése dietil-éter;

EtOAc jelentése etil-acetát;

EtOH jelentése etanol;

HATU jelentése 2-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilurónium hexafluoroszulfát;

HBTU jelentése O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametilurónium hexafluoroszulfát;

HCl jelentése sósav;

HOBT jelentése N-hidroxibenzotriazol hidrát;

HPLC jelentése nagynyomású folyadékkromatográfia;

IPA jelentése izopropanol;

IR<sub>3</sub>(OMe)<sub>2</sub>CO<sub>2</sub> jelentése bisz(1,5-ciklooktadién)di-μ-metoxidíridium (I);

K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> jelentése kálium-karbonát;

KHSO<sub>4</sub> jelentése kálium-hidrogén-szulfát;

KOAc jelentése kálium-acetát;  
KOH jelentése kálium-hidroxid;  
 $K_3PO_4$  jelentése kálium-foszfát tribázis;  
L jelentése liter  
LCMS jelentése folyadékkromatográfia tömegspektrometria (Rt = retenció idő);  
LiOH jelentése lítium-hidroxid;  
m jelentése többesrős csúcs (multiplet);  
MeOH jelentése metanol;  
2-MeTHF jelentése 2-metiltetrahydrofuran;  
 $MgSO_4$  jelentése magnézium-szulfát;  
m/z jelentése tömegspektrum csúcs;  
NaH jelentése nátrium-hidrid;  
 $NaHCO_3$  jelentése nátrium-hidrogénkarbonát;  
 $Na_2CO_3$  jelentése nátrium-karbonát;  
 $NaHSO_3$  jelentése nátrium-biszulfit;  
 $NaHSO_4$  jelentése nátrium-hidrogénszulfát;  
NaOH jelentése nátrium-hidroxid;  
 $Na_2SO_4$  jelentése nátrium-szulfát;  
NBS jelentése N-brómszuccinimid  
 $NH_4Cl$  jelentése ammónium-klorid;  
NMP jelentése N-metil-2-pirrolidon;  
NMR jelentése magmágneses rezonancia;  
Pd-118 jelentése diklór [1,1'-bisz(di-*tert*-butilfoszfino)]ferrocén palládium (II);  
 $PdCl_2(dtbpf)$  jelentése diklór [1,1'-bisz(di-*tert*-butilfoszfino)]ferrocén palládium (II);  
Pd/C jelentése palládium szénen;  
 $Pd(PPh_3)_4$  jelentése palládium tetrakisz(trifenilfoszfin);  
 $Pd(dppf)_2Cl_2$ , DCM jelentése [1,1'-bisz(difenilfoszfino)ferrocén]diklór-palládium(II) komplexe diklórometánnal;  
 $Pd_2(dba)_3$  jelentése trisz(dibenzilidénaceton)dipalládium(0);  
 $Pd(OAc)_2$  jelentése palládium-acetát;  
 $Pd(OH)_2/C$  jelentése palládium-hidroxid szénen;  
Prep jelentése preparátum;  
POBR<sub>3</sub> jelentése foszfor-oxibromid;  
psi jelentése font per négyzethüvelyk;  
PyBop jelentése (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofoszfónium hexafluorofoszfát;  
q jelentése négyes csúcs (quartet);  
Rt jelentése retenció idő;  
s jelentése egyes csúcs (singlet);  
SPhos jelentése 2-diciklohexilfoszfino-2',6'-dimetoxibifenil;  
t jelentése hármas csúcs (triplet);  
TBAF jelentése tetrabutil-ammonium-fluorid;

TBME jelentése *tert*-butil-dimetil-éter;

THF jelentése tetrahydrofuran;

THP jelentése tetrahydropyran;

TLC jelentése vékonyréteg kromatográfia;

UV jelentése ultraibolya; és

WSCDI jelentése 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilkarbodiimid hidroklorid

[0139] A következő Készítmények és Példák csak szemléltetik a találmányt, de semmilyen módon nem korlátozzák azt. Az összes kiindulási anyag kereskedelmi forgalomban beszerezhető vagy ismertetik a szakirodalomban. Minden hőmérséklet °C-ban van. A Flash-oszlopkromatográfiát Merck silica gel 60-on (9385) hajtottuk végre. A vékonyréteg kromatográfiát (TLC) Merck silica gel 60 lemezekon (5729) hajtottuk végre. Az "Rf" a vegyület által megtett távolság és az oldószer-front által megtett távolság hányadosát jelenti TLC lemezen. Az olvadáspontokat Gallenkamp MPD350 készülék alkalmazásával határoztuk meg és nem korrigáltuk. Az <sup>1</sup>H-NMR spektrumokat Varian Mercury 300 vagy 400MHz, Bruker Avance 400 MHz NMR vagy Jeol ECX 400MHz készüléken vettük fel. Az NMR spektrumokat DMSO-d<sub>6</sub> oldásban készítettük (ppm-ben megadva). Egyéb NMR oldószereket is alkalmaztunk szükség szerint. Ahol több csücsről számolunk be, a következő rövidítéseket alkalmazzuk: s = singlet, d = doublet, t = triplet, m = multiplet, br = kiszélesedő, dd = dupla doublet, dt = dupla triplet.

[0140] LCMS jelentése folyadékkromatográfia tömegspektrometria (Rt = retenció idő). Ahol az oldószerek arányát adjuk meg, az arányok térfogatarányok.

[0141] A tömegspektrumokat (MS) vagy elektropertmet ionizációval (ESI) vagy légköri nyomású kémiai ionizációval (APCI) vettük fel. A tömegspektroszkópiát Finnigan Navigator single quadrupole electrospray tömegspektrométer, Finnigan aQa APCI tömegspektrométer vagy Applied Biosystem Q-Trap alkalmazásával hajtottuk végre.

[0142] Ahol azt emlíjtük, hogy a vegyületeket egy korábbi Készítmény vagy Példa esetén leírtaknak megfelelően állítottuk elő, a szakember számára nyilvánvaló, hogy a reakcióidők, a reagensek száma és ekvivalensei és a reakció-hőmérsékletek módosítva lehetnek az egyes specifikus reakciókhoz, és hogy mindazonáltal szükséges vagy kívánatos lehet eltérő feldolgozási és/vagy tisztítási körülmények alkalmazása.

### LCMS rendszerek

[0143] Ahol egyedi vegyületeket analizáltunk LCMS-sel, 16 eljárást alkalmaztunk, amint alább bemutatjuk:

#### **1. rendszer**

A: 0,1 % hangyasav vízben

B: 0,1 % hangyasav acetonnitrilben

Oszlop: Agilent Extend C18 fázis 50 x 3mm 3 mikronos részecskemérettel

Grádiens: 95-0% A 3,5 perc alatt, 1 perc tartás, 0,4 perc re-ekvilibráció, 1,2 mL/perc áramlási sebesség

UV: 210nm - 450nm DAD

Hőmérséklet: 50°C

#### **2. rendszer**

A: 0,1 % hangyasav vízben

B: 0,1 % hangyasav acetonnitrilben

Oszlop: C18 fázis Waters Sunfire 50 x 4,6 mm 5 mikron részecskemérettel



Grádiens: 95-0% A 3 perc alatt, 1 perc tartás, 2 perc re-ekvilibráció, 1 mL/perc áramlási sebesség

UV: 210nm - 450nm DAD

Hőmérséklet: 50°C

### 3. rendszer

A: 0,1 % hangyasav vízben

B: 0,1 % hangyasav acetonitrilben

Oszlop: C18 fázis Phenomenex 20 x 4,0 mm 3 mikron részecskemérettel

Grádiens: 98-2% A 1,5 perc alatt, 0,3 perc tartás, 0,2 perc re-ekvilibráció, 1,8 mL/perc áramlási sebesség

UV: 210nm - 450nm DAD

Hőmérséklet: 75°C

### 4. rendszer

A: 0,1 % hangyasav vízben

B: 0,1 % hangyasav 70% MeOH:30% IPA-ban

Oszlop: C18 fázis Phenomenex 20 x 4,0 mm 3 mikron részecskemérettel

Grádiens: 98-10% A 1,5 perc alatt, 0,3 perc tartás, 0,2 perc re-ekvilibráció, 2 mL/perc áramlási sebesség

UV: 210nm - 450nm DAD

Hőmérséklet: 75°C

### 5. rendszer

A: 0,05 % hangyasav vízben

B: 0,05 % hangyasav acetonitrilben

Oszlop: C18 fázis Phenomenex Gemini, 50 x 4,60 mm 3 mikron részecskemérettel

Grádiens: 5% B - 95% B 3,5 perc alatt, 4,5 perc tartás, 2,0 mL/perc áramlási sebesség

UV: 200 nm- 400 nm DAD

Hőmérséklet: 40°C

### 6. rendszer

A: víz

B : acetonitril

D: 1 % hangyasav acetonitrilben

Oszlop: XBridge C18 2,1 x 30 mm 5 mikron részecskemérettel

Grádiens: 5% B - 95% B 2,3 perc alatt, 3,5 perc tartás, 1,0 mL/perc áramlási sebesség

UV: 215 nm-350 nm DAD

Hőmérséklet: 25°C

### 7. rendszer

A: 10 mM ammónium-acetát vízben (bázikus puffer)

B : acetonitril

Oszlop: XBridge C18 4,6 x 50 mm 5 mikron részecskemérettel

Grádiens: 90% [puffer] és 10% [MeCN] - 70% [puffer] és 30% [MeCN] 1,5 perc alatt, tovább 10% [puffer] és 90% [MeCN] 3,0 perc alatt, tartás 4 perc, és vissza az eredeti állapotra 5 perc alatt),

1,2 mL/perc áramlási sebesség

UV: 220nm

Hőmérséklet: 25°C

**8. rendszer**

A: 0,1 % hangyasav vízben (v/v) [puffer]

B: 0,1 % hangyasav acetonitrilben (v/v) [MeCN]

Oszlop: Phenomenex Gemini-NX C18 4,6 X 50 mm 3 mikron részecskemérettel

Grádiens: 95% [puffer] és 5% [MeCN] - 0% [puffer] és 100% [MeCN] 0,0 - 4,1 perc között, tartás 4,1 - 4,5 perc között, és végül vissza az eredeti állapotra 4,5 5,0 perc között, 1,5 mL/perc áramlási sebesség

UV: 200nm - 450nm DAD

Hőmérséklet: 60°C

**9. rendszer**

A: 0,05 % hangyasav vízben (savas puffer)

B : acetonitril

Oszlop: Gemini C18 4,6 x 50 mm 5 mikron részecskemérettel

Grádiens: 90% [puffer] és 10% [MeCN] - 70% [puffer] és 30% [MeCN] 1,5 perc alatt, tovább 10% [puffer] és 90% [MeCN] 3,0 perc alatt, tartás 4 perc, és végül vissza az eredeti állapotra 5 perc alatt), 1,2 mL/perc áramlási sebesség

UV: 220nm

Hőmérséklet: 25°C

**10. rendszer**

A: 20 mM ammónium-formát vízben (bázikus puffer)

B : acetonitril

Oszlop: Gemini-NX 5µm C18 110A 50 x 4,6 mm oszlop

Grádiens: 5-95% A 3,5 perc alatt, 1 perc tartás, 95-5% A 0,1 perc alatt, 2 mL/perc áramlási sebesség

UV: 210 nm - 450 nm DAD 2 mL/perc áramlási sebesség

UV: 260nm

Hőmérséklet: 40°C

**11. rendszer**

A: 20 mM ammónium-formát vízben (bázikus puffer)

B : acetonitril

Oszlop: XBridge C18 5µm 50 x 4,6 mm oszlop

Grádiens: 5-95% A 3,5 perc alatt, 1 perc tartás, 95-5% A 0,1 perc alatt, 2 mL/perc áramlási sebesség

UV: 210 nm - 450 nm DAD 2 mL/perc áramlási sebesség

Hőmérséklet: 25°C

**12. rendszer**

A: 0,05 % hangyasav vízben (savas puffer)

B: 0,05 % hangyasav acetonitrilben

Oszlop: Gemini-NX 5µm C18 110A 50 x 4,6 mm oszlop

5-95% A 3,5 perc alatt, 1 perc tartás, 95-5% A 0,1 perc alatt, 2 mL/perc áramlási sebesség

UV: 210 nm - 450 nm DAD 2 mL/perc áramlási sebesség

Hőmérséklet: 40°C

**13. rendszer**

A: 0,05 % hangyasav vízben (savas puffer)

B: 0,05 % hangyasav acetonitrilben

Oszlop: XBridge C18 5µm 50 x 4.6 mm oszlop

5-95% A 3,5 perc alatt, 1 perc tartás, 95-5% A 0,1 perc alatt, 2 mL/perc áramlási sebesség

UV: 210 nm - 450 nm DAD 2 mL/perc áramlási sebesség

Hőmérséklet: 25°C

#### 14. rendszer

A: 0,1 % hangyasav vízben (v/v)

B: 0,1 % hangyasav acetonitrilben (v/v)

Oszlop: Sav: Waters Acquity UPLC BEH, 2,1mmx50mm, C18, 1,7µm

Grádiens profilok: áramlás-1,25ml/perc

1,5 perc futás: kiindulási körülmények: A-95%:B-5%; tartás kezdetben 0,0-0,1 perc; lineáris emelés A-5%:B-95% 0,1-1,0 perc között; tartás A-5%: B-95% 1,0-1,1 perc között; vissza a kiindulási körülményekre 1,1-1,5 perc között

Hőmérséklet: 60°C

#### 15. rendszer

Oszlop: Waters symmetry 2,1 \*50mm 5µm

Mozgó fázis: 0% MeCN (0,1%TFA) vízben (0,1%TFA) - 60% MeCN (0,1 %TFA) vízben (0,1 %TFA)

Hullámhossz: 220nm

#### 16. rendszer

A: 0,0375% TFA vízben

B: 0,01875% TFA MeCN-ben

Oszlop: Welch XB-C18 2,1 x50mm 5µm

Grádiens: 99% [A] és 1% [B] - 95% [A] és 5% [B] 1 perc alatt, tovább 100%

[B]-re 4.0 perc alatt és végül vissza a kiindulási körülményekre 4,30 percig, 0,8 mL/perc áramlási sebesség

UV: API-ES

Hőmérséklet: 30°C

#### Preparatív HPLC:

[0144] Ahol egyedi vegyületeket tisztítottunk preparatív HPLC-vel, két eljárást alkalmaztunk, amint alább bemutatjuk:

##### 1. eljárás, savas körülmények

Oszlop Gemini NX C18, 5µm 21,2 x 100mm

Hőmérséklet környezeti

Detektálás ELSD-MS

Mozgó fázis A 0,1 % hangyasav vízben

Mozgó fázis B 0,1 % hangyasav acetonitrilben

Grádiens kiindulási 0%B, 1 perc - 5%B; 7 perc- 98% B; 9 perc- 98% B; 9,1 perc- 5% B; 10 perc -5% B

Áramlási sebesség 18 mL/perc

Injektálási térfogat 1000µl

##### 2. eljárás, bázikus körülmények

Oszlop Gemini NX C18, 5µm 21,2 x 100mm

Hőmérséklet környezeti

Detektálás ELSD-MS

Mozgó fázis A 0,1 % dietilamin vízben

Mozgó fázis B 0,1 % dietilamin acetonitrilben

Grádiens kiindulási 0%B, 1 perc - 5%B; 7 perc- 98% B; 9 perc- 98% B; 9,1 perc- 5% B; 10 perc -5% B

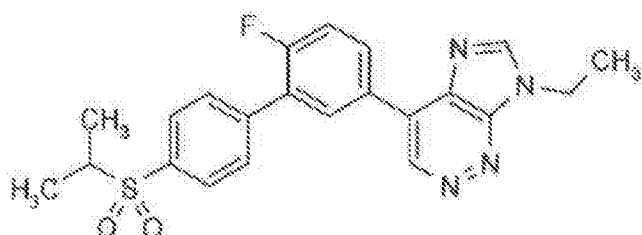
Áramlási sebesség 1,8 mL/perc

Injektálási térfogat 1000ul.

### 1. példa

#### 7-Etil-4-(4-fluor-3-jódifenil)-7H-imidazo[4,5-c]piridazin

[0145]



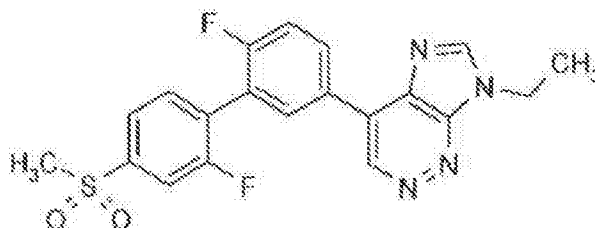
[0146] 7-etil-4-(4-fluor-3-jódifenil)-7H-imidazo[4,5-c]piridazin (10. preparátum, 41 mg, 0,11 mmol) és 4-(izopropilszulfonil)fenilbórsav (38 mg, 0,17 mmol) vízmentes dioxán (2,0 mL) oldatsához vízes Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-t (1M oldat, 0,56 mL, 0,56 mmol) adtunk és az oldatot gáztalanítottuk. Tetrakisz(trifenilfoszfin)palládium(0)-t (6,9 mg, 0,0060 mmol) adtunk hozzá és a reakcióelegyet felhevítettük 100°C-re 2 órára. A reakciót hagytuk lehűlni szobahőmérsékletre, azután EtOAc-t (10 mL) és vizet (10 mL) adtunk hozzá. A rétegeket elválasztottuk és a szerves réteget megszártítottuk vízmentes MgSO<sub>4</sub>-n, leszűrtük és bepároltuk *in vacuo*. A maradékot megtisztítottuk preparatív HPLC-n (1. eljárás) ami a cím szerinti vegyületet eredményezte 64% kitermeléssel, 29,7 mg.

LCMS (6. rendszer) Rt= 1,47 perc MS m/z 425 [M+H]<sup>+</sup>

### 2. példa

#### 4-(2',6-Difluor-4'-(metilszulfonil)bifenil-3-ül)-7-etil-7H-imidazo[4,5-c]piridazin

[0147]



[0148] Az 1. példában fent ismertetett eljárás szerint állítottuk elő, 4-(3-jód-4-fluorfenil)-7-etil-7H-imidazo[4,5-c]piridazin (11. preparátum, 50 mg, 0,16 mmol) és 2-fluor-4-(metilszulfonil)fenilbórsav (68 mg, 0,31 mmol) alkalmazásával. A nyers terméket megtisztítottuk szilikagél oszlopkromatográfiával EtOAc-al eluálva, ami cím szerinti vegyületet eredményezte fehér szilárd anyaggént 83% kitermeléssel, 53,8 mg.

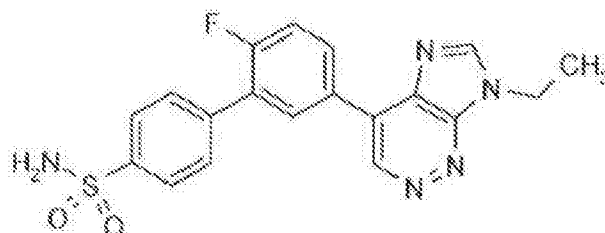
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 1.69 (t, 3H), 3.14 (s, 3H), 4.59 (q, 2H), 7.43 (dd, 1H), 7.72 (dd, 1H), 7.79-7.83 (m, 1H), 7.85-7.88 (m, 1H), 8.28-8.32 (m, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.32-8.36 (m, 1H), 9.38 (s, 1H).

LCMS (5. rendszer) Rt = 1,19 perc MS m/z 415 [M+H]<sup>+</sup>

### 3. példa

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

[0149]



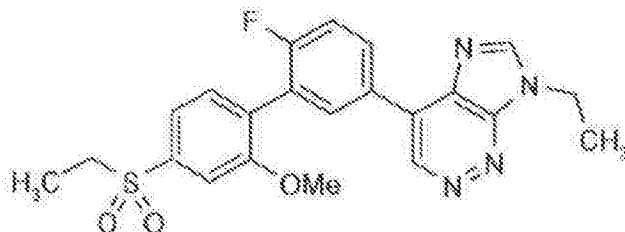
[0150] Az 1. példában fent ismertetett eljárás szerint állítottuk elő, 7-etil-4-(4-fluor-3-jódfenil)-7H-imidazo[4,5-c]piridazin (10. preparátum) és 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzolszulfonamid (80. preparátum) alkalmazásával, ami cím szerinti vegyületet eredményezte 57% kitermeléssel, 24,8 mg.

LCMS (6. rendszer) Rt= 1,27 perc MS m/z 398 [M+H]<sup>+</sup>

4. példa

7-Etil-4-(4'-(etil-szulfonil)-6-fluor-2'-metoxibifenil-3-il)-7H-imidazo[4,5-c]piridazin

[0151]



[0152] 7-etil-4-(4-fluor-3-jódfenil)-7H-imidazo[4,5-c]piridazin (10. preparátum, 100 mg, 0,27 mmol), 2-(4-etil-szulfonil-2-metoxifenil)-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan (21. preparátum, 88 mg, 0,27 mmol) és cézium-karbonát (177 mg, 0,54 mmol) dioxánban (5 mL) és vízben (1 mL) kevert oldatát gáztalanítottuk argonnal 10 percig, majd 1,1'-bisz(di-*tert*-butilfoszfino) ferrocén palládium dikloridot (4,4 mg, 0,005 mmol) adtuk hozzá. A kapott elegyet felhevítettük 100°C-ra 16 órára, lehűtöttük szobahőmérsékletre és meghígítottuk EtOAc-al (15 mL). A szerves réteget megmostuk vízzel (10 mL) és telített sóoldattal (10 mL) azután megszártottuk Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>-n, leszűrtük és betöményítettük *in vacuo*. A szilikagél oszlopkromatográfiával való tisztítás CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH 98:2 keverékkel eluálva a cím szerinti vegyületet eredményezte piszkosfehér szilárd anyagként 13% kitermeléssel, 15 mg.

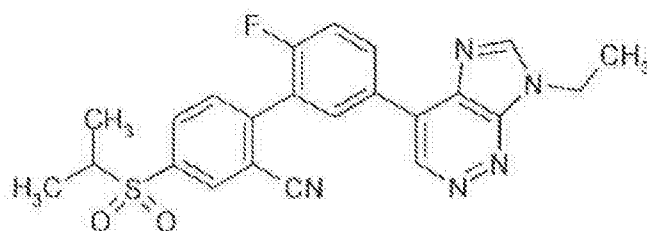
<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): 5 ppm 1.36 (t, 3H), 1.68 (t, 3H), 3.18 (q, 2H), 3.90 (s, 3H), 4.58 (q, 2H), 7.35 (t, 1 H), 7.50 (s, 1 H), 7.54-7.60 (m, 2H), 8.21 (dd, 1 H), 8.26 (s, 1 H), 8.27-8.29 (m, 1 H), 9.35 (s, 1 H).

LCMS (7. rendszer) Rt= 2,94 perc MS m/z 441 [M+H]<sup>+</sup>

5. példa

5-(7-Etil-7H-imidazo[4,5-c]piridazin-4-il)-2'-fluor-4-(izopropilszulfonil)-[1,1'-bifenil]-2-karbonitril

[0153]



[0154] 6-(3-brom-4-fluorfenil)-9-etil-9H-imidazo[4,5-c]piridazin (11. preparátum, 58 mg, 0,18 mmol), bisz(pinakoláto)dibór (69 mg, 0,27 mmol) és kálium-acetát (35 mg, 0,35 mmol) dioxánban (5,0 mL) lévő oldatát

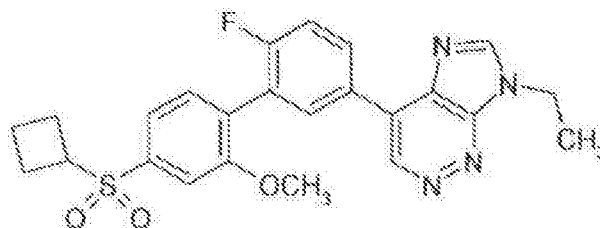
szobahőmérsékleten légtelenítettük nitrogéngázzal 30 percen keresztül. [1,1'-bisz(difenilfoszfino)ferrocén]diklórpaládium(II)-t (15 mg, 0,02 mmol) adtunk a reakcióelegyhez, amelyet további 10 percen keresztül légtelenítettünk nitrogéngázzal. A reakcióelegyet reflux mellett melegítettük 110°C-on 3 órán keresztül. A reakciót lehűtöttük 40°C-ra és 2-bróm-5-(izopropilszulfonil)benzonitrilt, (25. preparátum, 60 mg, 0,21 mmol), nátrium-karbonátot (74 mg, 0,70 mmol) H<sub>2</sub>O-ban (0,3 mL) és [1,1'-bisz(difenilfoszfino)ferrocén]diklórpaládium(II)-t (16,0 mg, 0,02 mmol) adtunk hozzá és a reakcióelegyet 30 percen keresztül légtelenítettünk nitrogéngázzal. A reakcióelegyet 110°C-on melegítettük 16 órán keresztül. A reakcióelegyet leszűrjük celite párnán keresztül, és eluáljuk EtOAc-al (20 mL). A szűrletet megmossuk vízzel (20 mL), sóoldattal (10 mL), megszáritottuk Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>-n s betöményítettük csökkentett nyomáson, ami sötétbarna olajat eredményezett. Az olajat megtisztítottuk szilikagél oszlopkromatográfiával, EtOAc-al eluálva, ami a cím szerinti vegyületet eredményezte halvány sárga olajként. Az anyagot tovább tisztítottuk szilikagél oszlopkromatográfiával, EtOAc:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH 1:1:0,1 eleggyel eluálva, majd SCX-2 patronon keresztül eluálva CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, MeOH és NH<sub>3</sub>/MeOH alkalmazásával. A cím szerinti vegyületet piszkosfehér szilárd anyagként kaptuk meg, 26% kitermeléssel, 21 mg.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 5 ppm 1.39 (d, 6H), 1.70 (t, 3H) 3.30 (q, 2H) 4.61 (m, 1H) 7.50 (m, 1H) 7.85 (m, 1H) 8.19 (m, 1 H) 8.33-8.43 (m, 4H) 9.45 (s, 1 H).

LCMS (12. rendszer) Rt= 2,46 perc MS m/z 450 [M+H]<sup>+</sup>

#### 6. példa

#### 4-(4'-(Ciklobutilszulfonil)-6-fluor-2'-metoxy-[1,1'-bifenil]-3-yl)-7-etil-7H-imidazo[4,5-c]piridazin [0155]



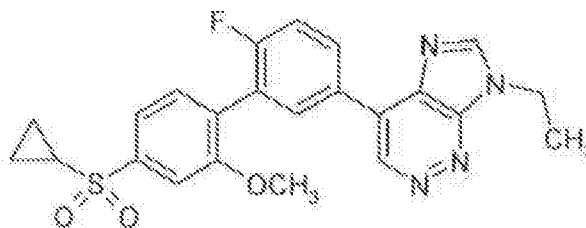
[0156] 6-(3-bróm-4-fluorfenil)-9-etil-9H-imidazo[4,5-c]piridazin (11. preparátum, 50 mg, 0,156 mmol), 2-(4-(ciklobutilszulfonil)-2-metoxifenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolán (30. preparátum, 82 mg, 0,233 mmol) és nátrium-karbonát (50 mg, 0,468 mmol) dioxában (2,5 mL) és vízben (0,5 mL) lévő keverékét légtelenítettük nitrogénnel 10 percen keresztül. Tetrakisz(trifenilfoszfin)paládium(0)-t (18 mg, 0,02 mmol) adtunk hozzá és a reakciót 98°C-on melegítettük 16 órán keresztül. A keverékét meghígítottuk CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-vel (30 mL), megmossuk vízzel (10 mL), megszáritottuk Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>-n és betöményítettük *in vacuo*, a kapott gumit megtisztítottuk szilikagél oszlopkromatográfiával EtOAc-al eluálva, majd preparatív HPLC-vel, ami a cím szerinti vegyületet eredményezte fehér szilárd anyagként 44% kitermeléssel, 32 mg.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 1.70 (t, 3H), 2.05(m, 2H), 2.27 (m, 2H), 2.65 (m, 2H), 2.82-2.95, (m, 4H), 4.61 (q, 2H), 6.38 (m, 1H), 6.42-6.58 (m, 3H), 8.25 (m, 1H), 8.33 (m, 1 H), 8.42 (s, 1 H), 9.42 (s, 1 H).

LCMS (11. rendszer) Rt= 2,88 perc MS m/z 467 [M+H]<sup>+</sup>

#### 7. példa

#### 4-(4'-(Ciklopropilszulfonil)-6-fluor-2'-metoxy-[1,1'-bifenil]-3-yl)-7-etil-7H-imidazo[4,5-c]piridazin [0157]



### 1. lépés

[0158] 1-brom-4-(ciklopropilszulfonil)-2-metoxibenzol (33. preparátum, 83 mg, 0,29 mmol), bisz(pinakolato)dibér (111 mg, 0,44 mmol) és kálium-acetát (86 mg, 0,88 mmol) dioxánban (2 mL) lévő gáztalanított keverékéhez 1,1'-bisz(difenilfoszfin)ferrocén-palládium(II)dikloridot (24 mg, 0,03 mmol) adunk. A kapott keveréket 100°C-on kevertettük 3 órán keresztül.

### 2. lépés

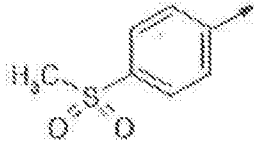
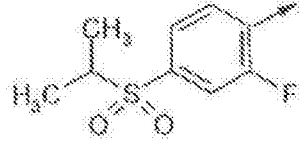
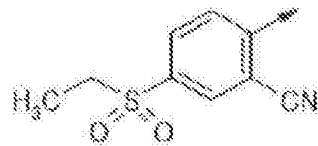
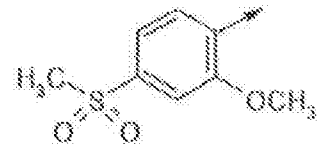
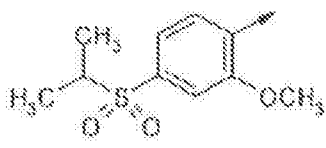
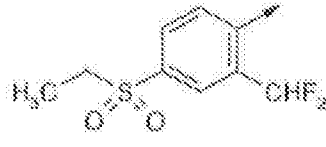
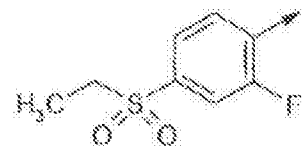
[0159] Szobahőmérsékletre hűtés után 6-(3-brom-4-fluorfenil)-9-etil-9H-imidazo[4,5-c]piridazint (11. preparátum, 84 mg, 0,26 mmol), nátrium-karbonátot (96 mg, 0,88 mmol) és vizet (0,5 mL) adunk hozzá, és a kapott elegyet gáztalanítottuk és átbuborékolattuk nitrogéngázzal, majd tetrakisz(trifenilfoszfin)palládium(0)-t (34 mg, 0,03 mmol) adunk hozzá. 90°C-on 1,5 órás kevertetés után az elegyet lehűtöttük szobahőmérsékletre, és 16 órán keresztül állni hagytuk. Vizet (3 mL) és etil-acetátot (3 mL) adunk hozzá, és a kapott elegyet átnyomtuk egy rövid arboceel párnán, majd elválasztottuk. A vizes fázist etil-acetáttal (2x3 mL) extraháltuk, és a kombinált szerves fázisokat megszártítottuk MgSO<sub>4</sub>-en, majd beföménylítettük *in vacuo*. A tisztítás szilikagél oszlopkromatográfián 1:39:60 MeOH/EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-vel eluálva barna szilárd anyagot eredményezett, amelyet pépesítettünk metanollal, ami a cím szerinti vegyületet eredményezett piszkosfehér szilárd anyagként 37% kitermeléssel, 49 mg.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 1.15 (m, 2H), 1.41 (m, 2H), 1.71 (t, 3H), 2.54 (m, 1 H), 3.91 (s, 3H), 4.59 (q, 2H), 7.40 (t, 1 H), 7.53 (m, 2H), 7.60 (m, 1 H), 8.30 (m, 1 H), 8.36 (m, 1 H), 8.47 (s, 1 H), 9.46 (s, 1 H).

LCMS (12. rendszer) Rt= 2,31 perc MS m/z 453 [M+H]<sup>+</sup>

[0160] A 8 - 15. példa a 7. példa esetén fent ismertetett eljárás szerint készült, vagy az 1. lépés és 2. lépés kombinálásával, vagy csak magával a leírt 2. lépéssel, 6-(3-brom-4-fluorfenil)-9-etil-9H-imidazo[4,5-c]piridazin (11. preparátum) vagy 4-klor-7-etil-7H-imidazo[4,5-c]piridazin (8. preparátum) és az ismertetett megfelelő aril-bromid vagy bórsav-észter alkalmazásával.

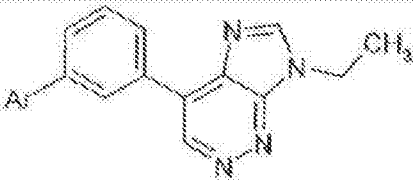
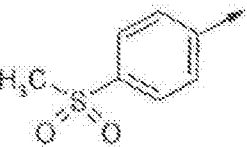
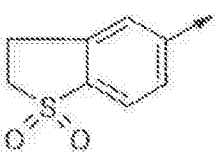
Példa	
8	<p>5-(7-Etil-7H-imidazo[4,5-c]piridazin-4-il)-2-fluor-N-metilbifenil-4-szulfonamid</p> <p>4-brom-N-metilbenzolszulfonamid alkalmazásával.</p> <p>LCMS (16. rendszer) Rt= 2,73 perc</p> <p>MS m/z 412 [M+H]<sup>+</sup></p>
9	<p>7-Etil-4-(6-fluor-4'-(metilszulfonil)bifenil-3-il)-7H-imidazo[4,5-c]piridazin</p>

		<p>4-bromofenilmetilszulfon alkalmazásával. LCMS (16. rendszer): Rt = 2,70 perc MS m/z 397 [M+H]<sup>+</sup></p>
10		<p>4-(2-fluor-4-(izopropilszulfonil)-1-bromofenil)-7-etil-7H-imidazo[4,5-c]piridazin alkalmazásával. LCMS (11. rendszer): Rt = 2,60 perc MS m/z 443 [M+H]<sup>+</sup></p>
11		<p>5-(7-Etil-7H-imidazo[4,5-c]piridazin-4-il)-4-etilszulfonil-2'-fluor-[1,1'-bifenil]-2-karbonitril alkalmazásával. LCMS (13. rendszer): Rt = 2,42 perc MS m/z 436 [M+H]<sup>+</sup></p>
12		<p>7-Etil-4-(6-fluor-2'-metoxi-4'-(metilszulfonil)-[1,1'-bifenil]-3-il)-7H-imidazo[4,5-c]piridazin alkalmazásával. LCMS (11. rendszer): Rt = 2,18 perc MS m/z 427 [M+H]<sup>+</sup></p>
13		<p>7-Etil-4-(6-fluor-4'-(izopropilszulfonil)-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-3-il)-7H-imidazo[4,5-c]piridazin alkalmazásával. LCMS (11. rendszer): Rt = 2,44 perc MS m/z 455 [M+H]<sup>+</sup></p>
14		<p>4-(2-(Difluormetil)-4-(etilszulfonil)-6-fluor-[1,1'-bifenil]-3-il)-7-etil-7H-imidazo[4,5-c]piridazin alkalmazásával. LCMS (12. rendszer): Rt = 2,54 perc MS m/z 461 [M+H]<sup>+</sup></p>
15		<p>4-(4'-Etilszulfonil-6,2'-difluor-bifenil-3-il)-7-etil-7H-imidazo[4,5-c]piridazin alkalmazásával. LCMS (7. rendszer) Rt = 3,05 perc MS m/z 429 [M+H]<sup>+</sup></p>



[0161] A 16. és 17. példa a 7. példa 2. lépés ismertetése szerint készült, 3-(7-etil-7H-imidazo[4,5-c]piridazin-4-yl)benzol bórsav (63. preparátum), bázisként cézium-karbonát és az ismertetett megfelelő aril-bromid alkalmazásával. A nyers maradékokat megtisztítottuk preparatív HPLC-vel (1. eljárás) 33-67% szerves fázis között eluálva 10 perces grádienssel.

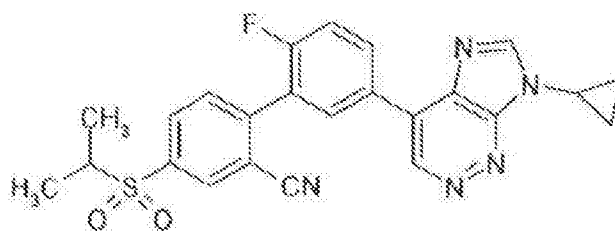
Az alkalmazott LCMS körülmények: 16. rendszer

Példa	
16	<p>7-Etil-4-[4'-(metilszulfonil)kifenil-3-il]-7H-imidazo[4,5-c]piridazin</p> <p>Ar = </p> <p>4-bromfenilmetilszulfon alkalmazásával LCMS Ri = 2,55 perc MS m/z 379 [M+H]<sup>+</sup></p>
17	<p>4-[3-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1-benzotiofen-5-il)fenil]-7-etil-7H-imidazo[4,5-c]piridazin</p> <p>Ar = </p> <p>5-brom-2,3-dihidrobzeno[b]tiofen-1,1-dioxid alkalmazásával (PCT bejelentés: W02004/009086) LCMS Ri = 2,56 perc MS m/z 391 [M+H]<sup>+</sup></p>

### 18. példa

#### 5'-(7-ciklopropil-7H-imidazo[4,5-c]piridazin-4-il)-2'-fluor-4-(izopropilszulfonil)-[1,1'-bifenil]-2-karbonitril

[0162]



#### 1. lépés

[0163] 6-(3-brom-4-fluorfenil)-9-ciklopropil-9H-imidazo[4,5-c]piridazin (84. preparátum, 50,0 mg, 0,150 mmol), bisz(pinakolato)dibór (57,0 mg, 0,23 mmol), kálium-acetát (29,0 mg, 0,30 mmol) dioxánban (3,5 mL) lévő oldatát szobahőmérsékleten légtelenítettük nitrogénnel 30 percen keresztül. [1,1'-bisz(difenilfoszfin)ferrocén]diklórpaládium(II)-t (11,0 mg, 0,02 mmol) adtunk a reakcióelegyhez, amelyet további 20 percen keresztül légtelenítettünk nitrogénnel. A reakcióelegyet refluxig melegítettük 62 óra keresztül.

#### 2. lépés

[0164] A reakciót lehűtöttük szobahőmérsékletre és 2-brom-5-(izopropilszulfonil)benzonitrilt (25. preparátum, 48,0 mg, 0,165 mmol), nátrium-karbonátot (56,0 mg, 0,530 mmol) adtunk hozzá vízben (0,2 mL). Az elegyet légtelenítettük nitrogénnel 20 percen keresztül. [1,1'-bisz(difenilfoszfin)ferrocén]diklórpaládium(II)-t (11,0 mg, 0,0150 mmol)

adtunk hozzá, és az elegyet további 10 percen keresztül légtelenítettünk nitrogénnel és felmelegítettük 110 °C-ra. A reakcióelegyet lehűtöttük szobahőmérsékletre 1,5 óra elteltével, átszűrtek celiten és betöményítettük *in vacuo*. A maradékot megtisztítottuk szilikagél oszlopkromatográfiával EtOAc/heptánok 1:1 - 1:0 keverékével eluálva, ami narancssárga oldatot eredményezett, ami töményítésre kikristályosodott. A szilárd anyagot megmostuk EtOAc-al (3x5 mL) mielőtt meghígítottuk acetonitrilben és betöményítettük *in vacuo* 3 alkalommal. A cím szerinti vegyületet piszkosfehér szilárd anyagként kaptuk meg 13% kitermeléssel, 10 mg.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 1.25 (br s, 2H), 1.30-1.39 (m, 8H), 3.29 (m, 1 H), 3.70 (br s, 1 H), 7.48 (t, 1 H), 7.84 (d, 1 H), 8.18 (d, 1 H), 8.30 (s, 1 H), 8.32-8.45 (m, 3H), 9.49 (s, 1 H).

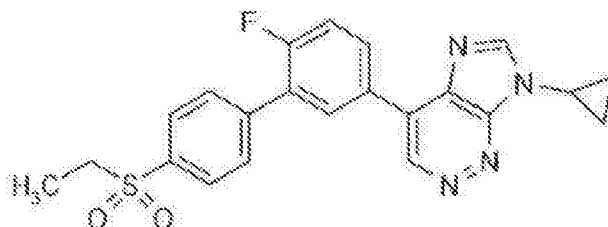
<sup>19</sup>F NMR (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>, egy csepp CD<sub>3</sub>OD-vel): 5-111.27 ppm.

LCMS (13. rendszer) Rt= 2,59 perc MS m/z 462 [M+H]<sup>+</sup>

### 19. példa

#### 7-Ciklopropil-4-[4'-(etil-szulfonil)-6-fluorbifenil-3-yl]-7H-imidazo[4,5-c]piridazin

[0165]



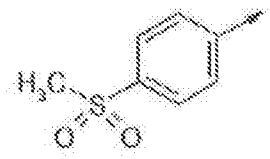
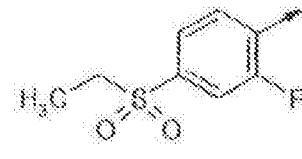
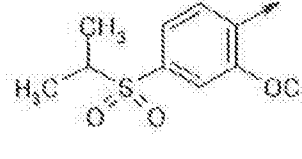
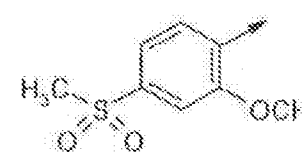
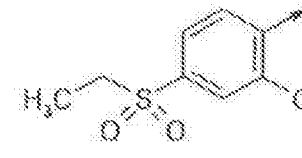
[0166] 4-Etilszulfonilfenil bórsavat (19 mg, 0,09 mmol) és 6-(3-bróm-4-fluorfenil)-9-ciklopropil-9H-imidazo[4,5-c]piridazint (84. preparátum, 25 mg, 0,075 mmol) reagáltattunk amint a 18. példában ismertettük, ami a cím szerinti vegyületet eredményezte halványsárga szilárd anyagként 38% kitermeléssel, 12 mg.

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 1.24-1.35 (m, 7H), 3.17 (q, 2H), 3.69-3.72 (m, 1 H), 7.40 (t, 1 H), 7.83 (d, 2H), 8.01 (d, 2H), 8.18-8.20 (m, 1 H), 8.26 (s, 1 H), 8.37 (dd, 1 H), 9.39 (s, 1 H).

LCMS (7. rendszer) Rt= 2,99 perc MS m/z 423 [M+H]<sup>+</sup>

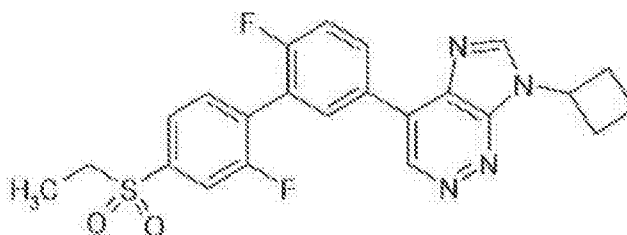
[0167] A 20-25. példa a 18. példa fenti ismertetése szerint készült, 6-(3-bróm-4-fluorfenil)-9-ciklopropil-9H-imidazo[4,5-c]piridazin (84. preparátum) vagy 6-(3-jód-4-fluorfenil)-9-ciklopropil-9H-imidazo[4,5-c]piridazin (94. preparátum) vagy egy ismertetett alternatíva és az ismertetett megfelelő bórsav vagy észter alkalmazásával.

Példa	
20	<p>5'-(7-Ciklopropil-7H-imidazo[4,5-c]piridazin-4-yl)-2'-fluor-[1,1'-bifenil]-4-szulfonamid</p> <p>Ar = </p> <p>4-bróm-N-metilbenzolszulfonamid alkalmazásával.</p> <p>LCMS (11. rendszer) Rt = 2,32 perc.</p> <p>MS m/z = 410 [M+H]<sup>+</sup></p>
21	<p>7-Ciklopropil-4-(6-fluor-4'-(metilszulfonil)bifenil-3-yl)-7H-imidazo[4,5-c]piridazin</p>

	<p>Ar = </p>	<p>6-(3-klór-4-fluorfenil)-9-ciklopropil-9H-imidazo[4,5-c]piridazin (92. preparátum) és 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolán-2il)benzolszulfonamid (80. preparátum) és a 2. lépés alkalmazásával, palládium-acetát, catCXium A és cézium-fluorid alkalmazásával metanolban LCMS (14. rendszer): Rt = 0,74 perc MS m/z 409 [M+H]<sup>+</sup></p>
22	<p>Ar = </p>	<p>2-(4'-(etilszulfonil)-2',6-difluor-bifenil-3-il)-7H-tetrametil-1,3,2-dioxaborolán (47. preparátum) és 4-klór-7-ciklopropil-7H-imidazo[4,5-c]piridazin (91. preparátum) és a 2. lépés alkalmazásával LCMS (13. rendszer): Rt = 2,55 perc MS m/z 441 [M+H]<sup>+</sup></p>
23	<p>Ar = </p>	<p>2-(4-(izopropilszulfonil)-2-metoxi-fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolán (36. preparátum) és a 2. lépés alkalmazásával LCMS (13. rendszer): Rt = 2,62 perc MS m/z 467 [M+H]<sup>+</sup></p>
24	<p>Ar = </p>	<p>2-(6-fluor-2'-metoxi-4'-(metil-szulfonil)-[1,1'-bifenil]-3-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolán (18. preparátum) és 4-klór-7-ciklopropil-7H-imidazo[4,5-c]piridazin (91. preparátum) és a 2. lépés alkalmazásával LCMS (13. rendszer): Rt = 2,42 perc MS m/z 439 [M+H]<sup>+</sup></p>
25	<p>Ar = </p>	<p>2-brom-5-(etilszulfonil)benzonitril (78. preparátum) alkalmazásával. LCMS (13. rendszer): Rt = 2,45 perc MS m/z 448 [M+H]<sup>+</sup></p>

**26. példa****7-Ciklobutil-4-(4'-(etilszulfonil)-2',6-difluor-[1,1'-bifenil]-3-il)-7H-imidazo[4,5-c]piridazin**

[0168]



[0169] 2-(4'-(etilszulfonil)-2',6-difluor-[1,1'-bifenil]-3-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolán (83. preparátum, 64 mg, 0,16) dioxánban (2,5 mL) lévő oldatát adtuk 6-klór-9-ciklobutil-9H-imidazo[4,5-c]piridazin (99. preparátum, 33 mg, 0,16 mmol), tetrakis(trifenilfoszfin)palládium(0) (18 mg, 0,016 mmol), nátrium-karbonát (30 mg, 0,471 mmol) és víz (0,5 mL) keverékéhez. Nitrogéngázt buborekoltattunk át az oldaton 10 percen keresztül, és a reakciót azután felmelegítettük 80°C-ra és 18 órán keresztül kevertettük. A reakciót lehűtöttük, meghígítottuk EtOAc-al (10 mL), átszűrjük celite párnán EtOAc-al (10 mL) mosva. A szerves rétegeket megmostuk vízzel (10 mL) és sóoldattal (10 mL), megszárítottuk MgSO<sub>4</sub>-n, leszártuk és az oldószert eltávolítottuk *in vacuo*. A nyers anyagot átviteltük SCX-2 patronon először megmosva MeOH-val, és azután 25% 7M NH<sub>3</sub>-al (MeOH-ban) MeOH-ban (50 mL). A maradékot tovább tisztítottuk preparatív HPLC-vel (X. rendszer), ami a cím szerinti vegyületet eredményezte piszkosfehér szilárd anyagként 15% kitermeléssel, 11 mg.

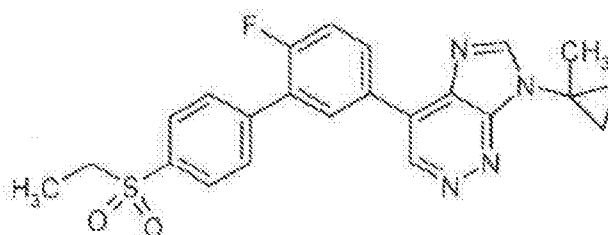
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ ppm 1.18 (t, 3H), 1.92-2.00 (m, 2H), 2.56 (m, 2H), 2.82 (m, 2H), 3.46 (q, 2H), 5.33 (m, 1H), 7.66 (m, 1H), 7.92 (m, 3H), 8.62 (m, 2H), 9.02 (s, 1H), 9.61 (s, 1H).

<sup>19</sup>F NMR (376 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ -111.4 (m, 1 F), -112.6 (m, 1 F) ppm.

LCMS (13. rendszer): Rt = 2,77 perc; m/z = 455 [M+H]<sup>+</sup>

**27. példa****4-(4'-(Etílszulfonil)-6-fluorbifenil-3-il)-7-(1-metilciklopropil)-7H-imidazo[4,5-c]piridazin**

[0170]



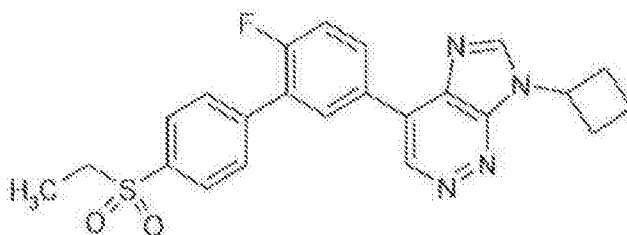
[0171] A 26. példa ismertetése szerint készült 4-klór-7-(1-metilciklopropil)-7H-imidazo[4,5-c]piridazin (97. preparátum) és 2-(4'-(etilszulfonil)-6-fluorbifenil-3-il)-4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolán (48. preparátum) alkalmazásával, ami a cím szerinti vegyületet eredményezte piszkosfehér szilárd anyagként 32% kitermeléssel, 20 mg.

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 1.02 (t, 3H), 1.33 (t, 3H), 2.06-2.12 (m, 2H), 3.16 (q, 2H), 4.48 (q, 2H), 7.40 (t, 1H), 7.84 (d, 2H), 8.01 (d, 2H), 8.21-8.23 (t, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.42 (dd, 1H), 9.37 (s, 1H).

LCMS (7. rendszer) Rt= 3,10 perc MS m/z 437 [M+H]<sup>+</sup>

**28. példa****7-Ciklobutil-4-(4'-(etilszulfonil)-6-fluorbifenil-3-il)-7H-imidazo[4,5-c]piridazin**

[0172]



[0173] A 26. példa ismertetése szerint készült 4-klór-7-ciklobutil-7H-imidazo[4,5-c]piridazin (99. preparátum) és 2-(4'-etil-szulfonil-6-fluorbifenil-3-yl)-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolán (48. preparátum) alkalmazásával, ami a cím szerinti vegyületet eredményezte piszkosfehér szilárd anyaggént 10% kitermeléssel, 10 mg.

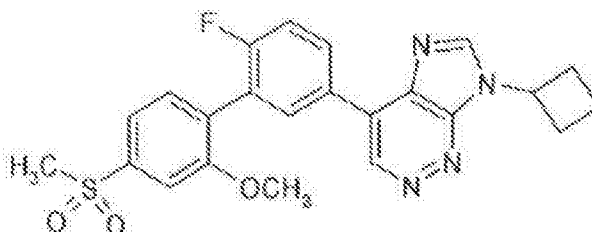
<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 1.33 (t, 3H), 2.01-2.11 (m, 2H), 2.71-2.83 (m, 4H), 3.16 (q, 2H), 5.28-5.34 (m, 1 H), 7.40 (t, 1 H), 7.83 (d, 2H), 8.01 (d, 2H), 8.21-8.23 (m, 1 H), 8.34 (s, 1 H), 8.39 (d, 1 H), 9.36 (s, 1 H).

LCMS (7. rendszer) Rt= 3,35 perc MS m/z 437 [M+H]<sup>+</sup>

**29. példa**

**7-Ciklobutil-4-(6-fluor-2'-metoxy-4'-(metilszulfonil)-1,1'-bifenil)-3-yl-7H-imidazo[4,5-c]piridazin**

[0174]



[0175] A 26. példa ismertetése szerint készült 2-(6-fluor-2'-metoxy-4'-(metilszulfonil)-[1,1'-bifenil]-3-yl)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolán (18. preparátum) és 6-klór-9-ciklobutil-9H-imidazo[4,5-c]piridazin (99. preparátum) alkalmazásával, ami a cím szerinti vegyületet eredményezte színtelen szilárd anyaggént 50% kitermeléssel, 200 mg.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 2.01-2.14 (m, 3H), 2.69-2.85 (m, 4H), 3.13 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 5.31 (m, 1 H), 7.36 (t, 1 H), 7.55-7.57 (m, 2H), 7.64 (dd, 1 H), 8.22 (dd, 1 H), 8.27-8.31 (m, 1 H), 8.38 (s, 1 H), 9.37 (s, 1 H).

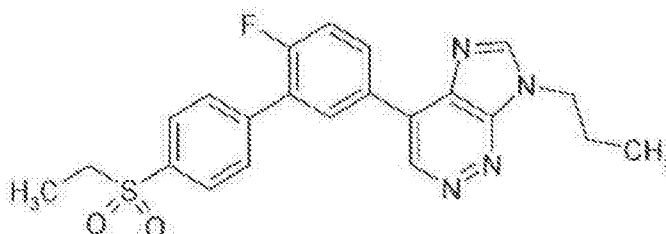
<sup>19</sup>F NMR (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 5-111 ppm.

LCMS (13. rendszer) Rt= 2,61 perc MS m/z 453 [M+H]<sup>+</sup>

**30. példa**

**4-(4'-(Etilszulfonil)-6-fluorbifenil-3-yl)-7-propil-7H-imidazo[4,5-c]piridazin**

[0176]



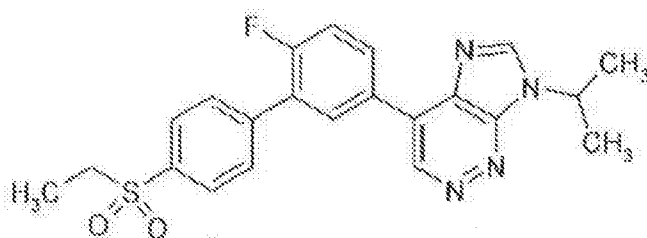
[0177] A 26. példa ismertetése szerint készült 4-klór-7-propil-7H-imidazo[4,5-c]piridazin (101. preparátum) és 2-(4'-etil-szulfonil-6-fluorbifenil-3-yl)-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolán (48. preparátum) alkalmazásával, ami a cím szerinti vegyületet eredményezte piszkosfehér szilárd anyaggént 10% kitermeléssel, 10 mg.

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 1.02 (t, 3H), 1.33 (t, 3H), 2.06-2.12 (m, 2H), 3.16 (q, 2H), 4.48 (q, 2H), 7.40 (t, 1 H), 7.84 (d, 2H), 8.01 (d, 2H), 8.21-8.23 (t, 1 H), 8.25 (s, 1 H), 8.42 (dd, 1 H), 9.37 (s, 1 H) ppm.

LCMS (7. rendszer) Rt= 3,27 perc MS m/z 425 [M+H]<sup>+</sup>

**31. példa****4-(4'-(Etilszulfonil)-6-fluorbifenil-3-ül)-7-(propan-2-ül)-7H-imidazo[4,5-c]piridazin**

[0178]



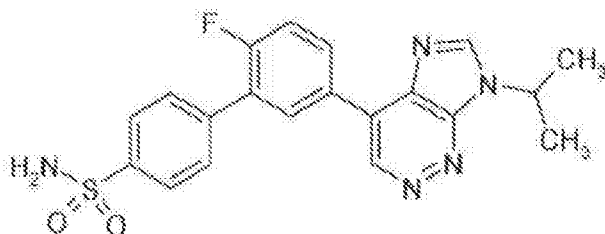
[0179] 4'-etilszulfonil-6-fluorbifenil-3-ül-bórsav (65. preparátum, 30 mg, 0,097 mmol), 4-klor-7-izopropil-7H-imidazo[4,5-c]piridazin (6. preparátum, 15 mg, 0,077 mmol) és kálium-foszfát (33 mg, 0,154 mmol) dioxánban (3 mL) és vízben (0,7 mL) lévő oldatát gáztalanítottuk argonnal 10 percen keresztül, majd hozzáadtunk triciklohexilfoszfint (1,72 mg, 0,006 mmol) és trisz(dibenzilidénaceton)palládium(0)-t (2,82 mg, 0,003 mmol). A kapott elegyet melegítettük 100°C-on 16 órán keresztül. A reakcióelegyet leszűrjük az szervesetlen anyagok eltávolítására és a szűrletet betöményítettük *in vacuo* az illékony anyagok eltávolítására. A nyers maradék preparatív TLC tisztítása 2% MeOH-val DCM-ben eluálva a cím szerinti vegyületet eredményezte piszkosfehér szilárd anyagként 27% kitermeléssel, 9 mg.

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 1.33 (t, 3H), 1.76 (d, 6H), 3.18 (q, 2H), 5.20-5.24 (m, 1 H), 7.40 (t, 1 H), 7.82 (d, 2H), 8.00 (d, 2H), 8.20-8.23 (m, 1 H), 8.32 (s, 1 H), 8.41 (d, 1H), 9.36 (s, 1 H).

LCMS (9. rendszer) Rt= 3,27 perc MS m/z 425 [M+H]<sup>+</sup>

**32. példa****2'-Fluor-5'-(7-izopropil-7H-imidazo[4,5-c]piridazin-4-ül)bifenil-4-szulfonamid**

[0180]



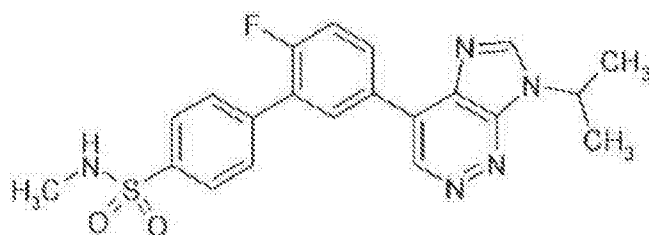
[0181] 4-klor-7-izopropil-7H-imidazo[4,5-c]piridazin (6. preparátum, 50 mg, 0,254 mmol) és 2'-fluor-5'-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-ül)bifenil-4-szulfonamid (2. preparátum, 131 mg, 0,254 mmol) dioxánban (2,5 mL) lévő keverékéhez Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-t (80 mg, 0,759 mmol) adtunk, amely előre fel volt oldva vízben (0,5 mL) és [1,1'-bisz(difenilfoszfino)ferrocén] diklorpalládium(II)-ben (7,5 mg, 0,009 mmol). A reakciót gáztalanítottuk nitrogénnel és melegítettük mikrohullámú sugárzással 90°C-on 15 percen keresztül. Lehűtés után etil-acetátot és Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>-t adtunk hozzá és a keveréket dekantáltuk és megmostuk etil-acetáttal. A tisztítás szilikagél oszlopkromatográfiával DCM: MeOH 1:0 - 9:1 keverékkel eluálva a cím szerinti terméket eredményezte 50% kitermeléssel, 57 mg.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ ppm 1.68 (d, 6H), 5.13 (s, 1H), 7.46 (s, 2H), 7.62 (dd, 1 H), 7.85-7.91 (m, 2H), 7.94-8.01 (m, 2H), 8.54 (s, 1 H), 8.63 (dd, 1 H), 8.95 (s, 1 H), 9.62 (s, 1 H).

LCMS Rt = 0,68 perc; MS m/z 412 [M+H]<sup>+</sup>

**33. példa****2'-Fluor-N-metil-5'-(7-(propan-2-ül)-7H-imidazo[4,5-c]piridazin-4-ül)bifenil-4-szulfonamid**

[0182]



[0183] 2'-fluor-N-metil-5'-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bifenil-4-szulfonamid (44. preparátum, 112 mg, 0,29 mmol) és 4-klór-7-izopropil-7H-imidazo[4,5-c]piridazin (6. preparátum, 54 mg, 0,27 mmol) vízmentes dioxánban (1,6 mL) lévő oldatához vizes Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> oldatot (2M, 0,41 mL, 0,81 mmol) adtunk és nitrogéngáz sugarát buborékkoltattuk át a szuszpenzió 5 percen keresztül. Tetrakis(trifenilfoszfin) palládium(0)-t (5,8 mg, 0,005 mmol) adtunk hozzá és az elegyet melegítettük mikrohullámú sugárzással 120°C-on 12 percen keresztül. A reakcióelegyet lehűtöttük és meghígítottuk EtOAc-al (15 mL) és vízzel (30 mL). A szerves fázist extraháltuk és a vizes réteget visszaextraháltuk EtOAc-al (2 x 15 mL). A szerves rétegeket kombináltuk, megmostuk sóoldattal, megszártottuk Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>-n, leszűrtük és bepároltuk *in vacuo*, ami csereszínű szilárd anyagot hagyott, amit felszuszpendáltunk EtOAc-ban (2,5 mL) és szobahőmérsékleten kevertettünk 18 órán keresztül. A szilárd anyagot leszűrtük, leöblítettük EtOAc-al (2x1 mL) és tovább szárítottuk, ami a cím szerinti vegyületet eredményezte piszkosfehér szilárd anyagként 82% kitermeléssel, 120 mg.

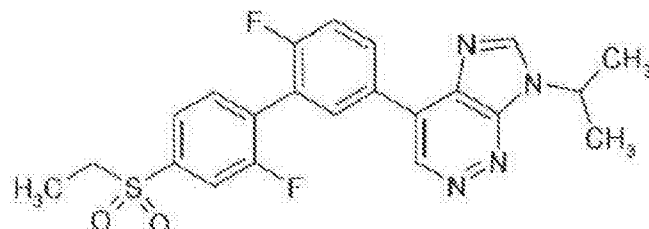
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 1.79 (d, 6H), 2.75 (d, 3H), 4.52 (q, 1 H), 5.24 (spt, 1 H), 7.42 (dd, 1 H), 7.81 (m, 2H), 7.99 (d, 2H), 8.26 (ddd, 1 H), 8.38 (s, 1 H), 8.43 (dd, 1 H), 9.42 (s, 1 H).

MS m/z 426 [M+H]<sup>+</sup>

#### 34. példa

##### 4-[4'-(Etilszulfonil)-2',6-difluorbifenil-3-il]-7-(propan-2-il)-7H-imidazo[4,5-c]piridazin

[0184]



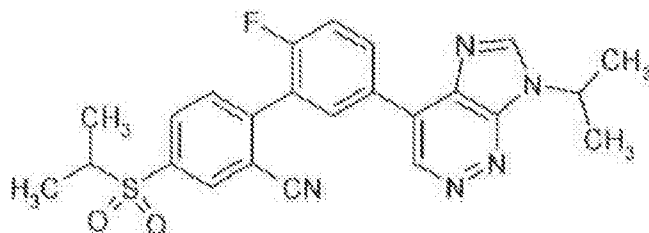
[0185] 2-[4'-(etilszulfonil)-2',6-difluorbifenil-3-il]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan (47. preparátum, 48 mg, 0,12 mmol) és 4-klór-7-izopropil-7H-imidazo[4,5-c]piridazin (6. preparátum, 22 mg, 0,11 mmol) vízmentes dioxánban (0,56 mL) lévő oldatához vizes Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> oldatot (2M, 0,17 mL, 0,34 mmol) adtunk és nitrogéngáz sugarát buborékkoltattuk át a szuszpenzió 5 percen keresztül. Tetrakis(trifenilfoszfin) palládium(0)-t (2,3 mg, 0,002 mmol) adtunk hozzá és az elegyet melegítettük mikrohullámú sugárzással 120°C-on 15 percen keresztül. A reakcióelegyet lehűtöttük, meghígítottuk vízzel (20 mL) és extraháltuk EtOAc-al (3 x 15 mL). A szerves rétegeket kombináltuk, megmostuk sóoldattal, megszártottuk Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>-n, leszűrtük és bepároltuk *in vacuo*, ami csereszínű ragacsos szilárd anyagot hagyott, amit megtisztítottunk szilikagél oszlopkromatográfiával heptán:EtOAc eleggyel eluálva, ami a cím szerinti vegyületet eredményezte csereszínű szilárd anyagként 80% kitermeléssel, 40 mg.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 1.37 (t, 3H), 1.78 (d, 6H), 3.21 (q, 2H), 5.23 (spt, 1 H), 7.44 (t, 1 H), 7.71 - 7.75 (m, 1 H), 7.78 (dd, 1 H), 7.83 (dd, 1 H), 8.30 - 8.39 (m, 3H), 9.40 (s, 1 H).

LCMS (8. rendszer): Rt = 3,12 perc; MS m/z 443 [M+H]<sup>+</sup>

#### 35. példa

2'-fluor-5'-(7-izopropil-7H-imidazo[4,5-c]piridazin-4-il)-4-(izopropilszulfonil)-[1,1'-bifenil]-2-karbonitril  
[0186]



[0187] 6-(3-brom-4-fluorfenil)-9-izopropil-9H-imidazo[4,5-c]piridazin (87. preparátum, 50,0 mg, 0,150 mmol), bisz(pinakolato)ilbór (57,0 mg, 0,225 mmol), kálium-acetát (29,0 mg, 0,300 mmol) dioxánban (3,5 mL) lévő oldatát szobahőmérsékleten légtelenítettük nitrogénnel 30 percen keresztül. [1,1'-bisz(difenilfoszfino)ferrocén]diklórpaládium(II)-t (11,0 mg, 0,0150 mmol) adtunk a reakcióelegyhez, amelyei további 10 percen keresztül légtelenítettünk nitrogénnel. A reakcióelegyet refluxig melegítettük 62 órán keresztül. A reakciót lehűtöttük szobahőmérsékletre és 2-brom-5-(izopropilszulfonil)benzonitrilt (28. preparátum, 56,0 mg, 0,53 mmol), nátrium-karbonátot (56,0 mg, 0,530 mmol) adtunk hozzá vízben (0,2 mL), és 0,25 órán keresztül légtelenítettük nitrogénnel. [1,1'-bisz(difenilfoszfino)ferrocén]diklórpaládium(II)-t (11,0 mg, 0,0150 mmol) adtunk hozzá, és a reakcióelegyet további 10 percen keresztül légtelenítettünk nitrogénnel és felmelegítettük 110 °C-ra. A reakciót lehűtöttük szobahőmérsékletre 1,5 óra elteltével, átszűrtük celiten és betöményítettük *in vacuo*. A maradékot megtisztítottuk szilikagél oszlopkrómográfiával EtOAc/heptánok 1:1 - 1:0 keverékével eluálva, ami sárga oldatot eredményezett, ami töményítésre kikristályosodott. A szilárd anyagot megmostuk EtOAc-al (3 x 5 mL) mielőtt meghígítottuk acetonitrillel és betöményítettük *in vacuo*. A cím szerinti vegyületet piszkosfehér szilárd anyagként kaptuk meg 12% kitermeléssel, 9,1 mg.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 1.39 (d, 6H), 1.78 (d, 6H), 3.30 (br m, 1 H), 5.22 (br m, 1 H), 7.50 (br s, 1 H), 7.84 (br s, 1 H), 8.20 (br s, 1 H), 8.30-8.49 (m, 4H), 9.44 (s, 1 H).

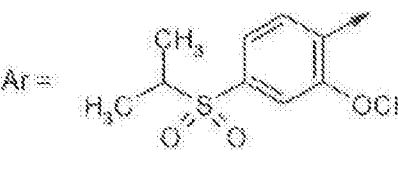
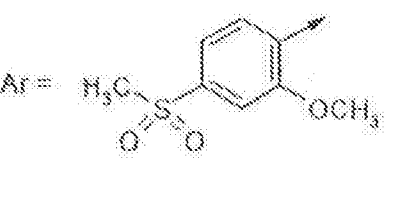
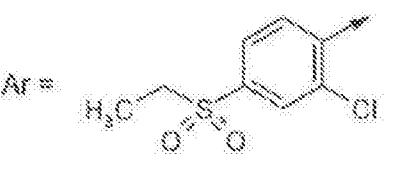
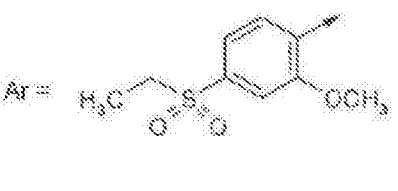
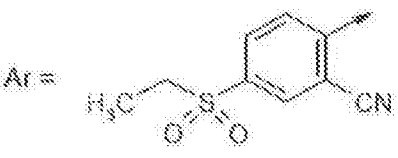
<sup>19</sup>F NMR (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ -111.53 ppm.

LCMS (13. rendszer): Rt = 2,61 perc; MS m/z 464 [M+H]<sup>+</sup>

[0188] A 36-41. példa a 35. példa esetén ismertett eljárás szerint készült, 6-(3-brom-4-fluorfenil)-9-ciklopropil-9H-imidazo[4,5-c]piridazínból (87. preparátum), ha csak másképpen nem mondjuk, és az ismertett megfelelő bromidból vagy bórsavból kiindulva.

Példa		
36	<p>4-(2',6-Difluor-4-(izopropilszulfonil)-[1,1'-bifenil]-3-il)-7-izopropil-7H-imidazo[4,5-c]piridazin</p> <p>Ar = </p>	<p>1-brom-2-fluor-4-(izopropilszulfonil)-benzoi (34. preparátum) alkalmazásával.</p> <p>LCMS (12. rendszer): Rt = 2,74 perc</p> <p>MS m/z 457 [M+H]<sup>+</sup></p>

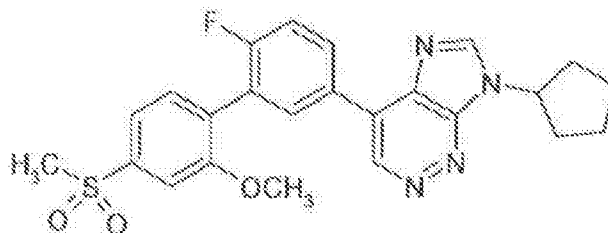


37	<p>4-(6-Fluor-4'-(izopropilszulfonil)-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-3-il)-4-izopropil-7H-imidazo[4,5-c]piridazin</p>  <p>Ar =</p>	<p>2-(4-(izopropilszulfonil)-2-metoxifenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3-dioxaborolán (36. preparátum) és a 2. lépés alkalmazásával</p> <p>LCMS (13. rendszer): Rt = 2,76 perc</p> <p>MS m/z 469 [M+H]<sup>+</sup></p>
38	<p>4-(6-Fluor-2'-metoxi-4'-(metilszulfonil)-[1,1'-bifenil]-3-il)-7-izopropil-7H-imidazo[4,5-c]piridazin</p>  <p>Ar =</p>	<p>4-klor-7-izopropil-7H-imidazo[4,5-c]piridazin (6. preparátum) és 2-(6-fluor-2'-metoxi-4'-(metilszulfonil)-[1,1'-bifenil]-3-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolán (18. preparátum) és a 2. lépés alkalmazásával</p> <p>LCMS (13. rendszer): Rt = 2,51 perc</p> <p>MS m/z 441 [M+H]<sup>+</sup></p>
39	<p>4-(2'-klor-4'-(etilszulfonil)-6-fluor-[1,1'-bifenil]-3-il)-7-izopropil-7H-imidazo[4,5-c]piridazin</p>  <p>Ar =</p>	<p>1-brom-4-(etilszulfonil)-2-klorbenzol (102. preparátum) alkalmazásával.</p> <p>LCMS (13. rendszer): Rt = 2,76 perc</p> <p>MS m/z 459 [M<sup>35</sup>Cl+H]<sup>+</sup></p>
40	<p>4-(4'-(Etilszulfonil)-6-fluor-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-3-il)-7-izopropil-7H-imidazo[4,5-c]piridazin</p>  <p>Ar =</p>	<p>2-(4'-(etilszulfonil)-6-fluor-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-3-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolán (42. preparátum) és 4-klor-7-izopropil-7H-imidazo[4,5-c]piridazin (6. preparátum) és a 2. lépés alkalmazásával</p> <p>LCMS (12. rendszer): Rt = 2,66 perc</p> <p>MS m/z 455 [M+H]<sup>+</sup></p>
41	<p>4-(Etilszulfonil)-2'-fluor-5'-(7-izopropil-7H-imidazo[4,5-c]piridazin-4-il)-[1,1'-bifenil]-2-karbonitril</p>  <p>Ar =</p>	<p>2-brom-5-(etilszulfonil)benzotrile (75. preparátum) alkalmazásával.</p> <p>LCMS (12. rendszer): Rt = 2,49 perc</p> <p>MS m/z 430 [M+H]<sup>+</sup></p>

42. példa

7-Ciklopentil-4-(6-fluor-2'-metox-4'-(metilszulfonil)-[1,1'-bifenil]-3-il)-7H-imidazo[4,5-c]piridazin

[0180]



[0190] 2-(6-fluor-2'-metoxi-4'-(metilszulfonil)-[1,1'-bifenil]-3-yl)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolán (18. preparátum, 376 mg, 0,99 mmol) és 6-klor-9-ciklopentil-9H-imidazo[4,5-c]piridazin (13. preparátum, 200 mg, 0,90 mmol) dioxánban (20 mL) lévő oldatához  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ -t (286 mg, 2,70 mmol) adtunk vízben (5 mL). A kapott oldatot gáztalanítottuk nitrogénnel majd tetrakis(trifenilfoszfin)palládium(0)-t (104 mg, 0,09 mmol) adtunk hozzá és a reakcióelegyet újra gáztalanítottuk és melegítettük  $110^\circ\text{C}$ -on 18 órán keresztül. A reakciót lehűtöttük szobahőmérsékletre, meghűtöttük EtOAc-al (100 mL) és megmostuk vízzel (150 mL). A vizes réteget újraextraháltuk EtOAc-al (2 x 100 mL) és a kombinált szerves rétegeket megszáritottuk ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ -n, leszűrtük és betöményítettük csökkentett nyomáson, ami a nyerterméket eredményezte. Ezt az anyagot megtisztítottuk szilikagél oszlopkromatográfiával 30-60% EtOAc:heptán keverékkel eluálva majd eluáltuk SCX patronon keresztül  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , EtOAc, THF, MeOH és 7N ammónia/MeOH alkalmazásával, ami a cím szerinti vegyületet eredményezte sárga szilárd anyagként 26% kitermeléssel, 108 mg.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  ppm 1.81-1.93 (m, 2H), 1.96-2.05 (m, 2H), 2.12-2.21 (m, 2H), 2.38-2.46 (m, 2H), 3.13 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 5.25 (m, 1 H), 7.36 (l, 1 H), 7.55-7.57 (m, 2H), 7.64 (dd, 1 H), 8.22 (dd, 1 H), 8.27-8.31 (m, 1 H), 8.33 (s, 1 H), 9.37 (s, 1 H).

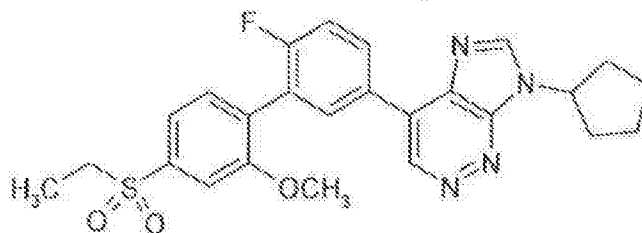
$^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 5-111 ppm.

LCMS (13. rendszer) Rt= 2,73 perc MS m/z 467  $[\text{M}+\text{H}]^+$

### 43. példa

#### 7-Ciklopentil-4-(4'-(etilszulfonil)-6-fluor-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-3-yl)-7H-imidazo[4,5-c]piridazin

[0191]



[0192] 6-klor-9-ciklopentil-9H-imidazo[4,5-c]piridazin (13. preparátum, 52 mg, 0,23 mmol), 2-(4'-(etilszulfonil)-6-fluor-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-3-yl)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolán (42. preparátum, 100 mg, 0,24 mmol), nátrium-karbonát (2,0 M vizes oldat, 0,36 mL) dioxánban (6 mL) lévő szuszpenzióját gáztalanítottuk nitrogénnel 30 percen keresztül. Tetrakis(trifenilfoszfin)palládium(0)-t (28 mg, 0,024 mmol) adtunk hozzá és a reakciót  $110^\circ\text{C}$ -on melegítettük és kevertettük 18 órán keresztül. A reakciót lehűtöttük szobahőmérsékletre, leszűrtük celitén keresztül, és a celitén párnát megmostuk  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -el (10 mL). Víz (10 mL) adtunk hozzá és a terméket extraháltuk  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -el (2 x 10 mL). A szerves réteget megszáritottuk  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ -n, leszűrtük és betöményítettük vákuumban. A maradékot megtisztítottuk szilikagél oszlopkromatográfiával EtOAc:heptánok 8:2 keverékével eluálva, majd eluáltuk SCX patronon keresztül MeOH, EtOAc, THF, DCM és 7N  $\text{NH}_3$ /MeOH alkalmazásával, ami a cím szerinti vegyületet eredményezte halvány sárga olajként 14% kitermeléssel, 15,2 mg.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 1.38 (t, 3H), 1.88 (m, 2H), 2.01 (m, 2H), 1.20 (m, 2H), 2.41 (m, 2H), 3.19 (q, 2H), 3.89 (s, 3H), 5.22 (m, 1 H), 7.29 (dd, 1 H), 7.54 (s, 1 H), 7.63 (m, 2H), 8.21 (dd, 1 H), 8.38 (m, 2H), 9.38 (s, 1 H).

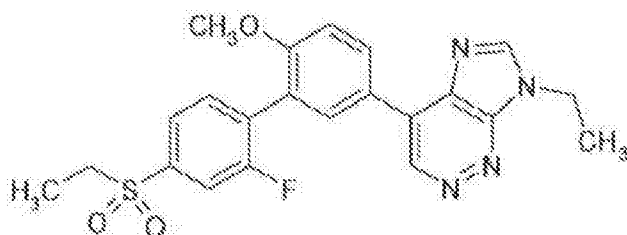
<sup>19</sup>F NMR (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>): -111.3 ppm.

LCMS (12. rendszer) Rt= 2,81 perc MS m/z 481 [M+H]<sup>+</sup>

#### 44. példa

##### 7-Etil-4-(4'-(etil-szulfonil)-2'-fluor-6-metoxi-[1,1'-bifenil]-3-il)-7H-imidazo[4,5-c]piridazin

[0193]



[0194] 2-(4'-(etil-szulfonil)-2'-fluor-6-metoxi-[1,1'-bifenil]-3-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolán (69. preparátum, 90 mg, 0,21 mmol) dioxánban (2,5 mL) és vízben (1 mL) lévő oldatához 4-klór-7-etil-7H-imidazo[4,5-c]piridazint (8. preparátum, 40 mg, 0,21 mmol) és nátrium-karbonátot (68 mg, 0,64 mmol) adtunk. A reakciót gáztalanítottuk és tetrakisz(trifenilfoszfín) palládium(0)-t (25 mg, 0,02 mmol) adtunk hozzá. A reakciót tovább gáztalanítottuk és azután felmelegítettük 110°C-ra 2 órára, majd lehűtöttük szobahőmérsékletre. A reakcióelegyet meghígítottuk EtOAc-al (40 mL) átnyomtuk celitén és az oldószert eltávolítottuk *in vacuo*. A nyers anyagot megtisztítottuk fordított fázisú oszlopkromatográfiával 0,1 % hangyásav gradienssel eluálva MeCN/vízben. A kapott maradékot feloldottuk DMSO-ban (1mL) és megiszítottuk preparatív HPLC alkalmazásával, ami a cím szerinti vegyületet eredményezte színtelen szilárd anyagként 26% kitermeléssel, 24 mg.

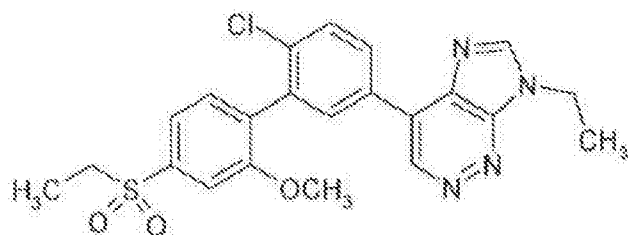
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 1.37 (t, 3H), 1.68 (t, 3H), 3.19 (q, 2H), 3.91 (s, 3H), 4.57 (q, 2H), 7.22 (d, 1H), 7.64-7.72 (m, 2H), 7.76-7.78 (m, 1H), 8.23 (d, 1H), 8.25 (s, 1 H), 8.33-8.36 (m, 1 H) 9.37 (s, 1 H).

LCMS (13. rendszer) Rt= 2,22 perc MS m/z 441 [M+H]<sup>+</sup>

#### 45. példa

##### 4-(6-Klór-4'-(etil-szulfonil)-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-3-il)-7-etil-7H-imidazo[4,5-c]piridazin

[0195]



[0196] A 45. példa szerint ismertett eljárással készült 2-(6-klór-4'-(etil-szulfonil)-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-3-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolán (56. preparátum) és 4-klór-7-etil-7H-imidazo[4,5-c]piridazin (8. preparátum) alkalmazásával, ami a cím szerinti vegyületet eredményezte piszkosfehér szilárd anyagként 19% kitermeléssel, 9,9 mg.

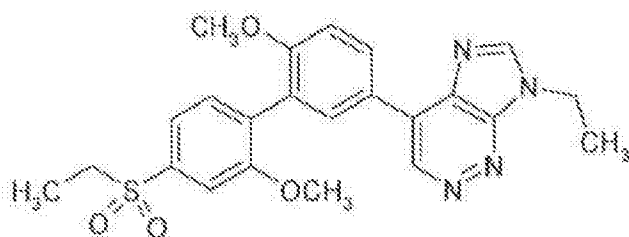
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 1.37 (t, 3H), 1.68 (t, 3H), 3.21 (q, 2H), 3.88 (s, 3H), 4.57 (q, 2H), 7.50 (m, 2H), 7.60 (dd, 1 H), 7.68 (d, 1 H), 8.14 (d, 1 H), 8.24 (dd, 1 H), 8.27 (s, 1H), 9.36 (s, 1 H).

LCMS (11. rendszer): Rt = 2,44 perc MS m/z 456 [M35Cl+H]<sup>+</sup>

#### 46. példa

##### 7-Etil-4-(4'-(etil-szulfonil)-2',6-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-3-il)-7H-imidazo[4,5-c]piridazin

[0197]



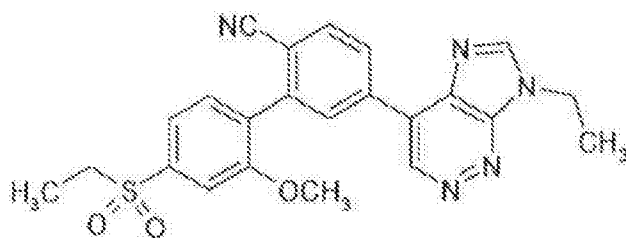
[0198] A 45. példa szerint ismertetett eljárással készült 2-(4'-(etilszulfonil)-2',6-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-3-yl)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolán (59. preparátum) és 4-klór-7-etil-7H-imidazo[4,5-c]piridazin (8. preparátum) alkalmazásával, ami a cím szerinti vegyületet eredményezte piszkosfehér szilárd anyagként 13% kitermeléssel, 14,7 mg. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 1.38 (t, 3H), 1.68 (t, 3H), 3.19 (q, 2H), 3.87 (s, 6H), 4.56 (q, 2H), 7.19 (d, 1 H), 7.53 (m, 3H), 8.12 (d, 1 H), 8.25 (s, 1 H), 8.35 (dd, 1 H), 9.36 (s, 1 H).

LCMS (11. rendszer) Rt= 2,33 perc MS m/z 453 [M+H]<sup>+</sup>

#### 47. példa

##### 5-(7-Etil-7H-imidazo[4,5-c]piridazin-4-yl)-4'-(etilszulfonil)-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-2-karbonitril

[0199]



[0200] A 48. példa szerint ismertetett eljárással készült (6-ciano-4'-(etilszulfonil)-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-3-yl)bórsav (67. preparátum) és 4-klór-7-etil-7H-imidazo[4,5-c]piridazin (8. preparátum) alkalmazásával, ami a cím szerinti vegyületet eredményezte piszkosfehér szilárd anyagként 10% kitermeléssel, 10,1 mg.

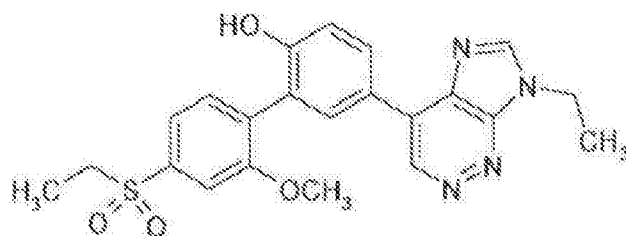
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 1.38 (t, 3H), 1.71 (t, 3H), 3.21 (q, 2H), 3.95 (s, 3H), 4.61 (q, 2H), 7.56-7.58 (m, 2H), 7.60-7.66 (m, 1H), 7.96 (d, 1H), 8.32 (s, 2H), 8.35-8.38 (m, 1H), 9.40 (s, 1 H).

LCMS (11 rendszer) Rt= 2,30 perc MS m/z 448 [M+H]<sup>+</sup>

#### 48. példa

##### 5-(7-Etil-7H-imidazo[4,5-c]piridazin-4-yl)-4'-(etilszulfonil)-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-2-ol

[0201]



[0202] 4-klór-7-etil-7H-imidazo[4,5-c]piridazin (8. preparátum, 80 mg, 0,44 mmol) és 4'-(etilszulfonil)-2'-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolán-2-yl)-[1,1'-bifenil]-2-ol (89. preparátum, 167 mg, 0,44 mmol) dioxánban (15 mL) és vízben (5 mL) lévő kevert oldathoz nátrium-karbonátot (106 mg, 1,0 mmol) adtunk és a reakcióelegyet gáztalanítottuk mielőtt tetrakis(trifenilfoszfin)palládium(0)-t (46 mg, 0,04 mmol) adtunk. A reakciót 100°C-on melegítettük 18 órán keresztül. Ezen idő után a reakciót hagytuk szobahőmérsékletre lehűlni, átszűrjük celitén és a szűrletet bepároltuk csökkentett nyomáson. A nyers anyagot megtisztítottuk szilikagél oszlopkromatográfiával

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH keverékkel 95:5 - 9:1 gradienssel eluálva, és azután tovább tisztítottuk preparatív HPLC-vel, ami a cím szerinti vegyületet eredményezte színtelen szilárd anyagként 11%, 19 mg.

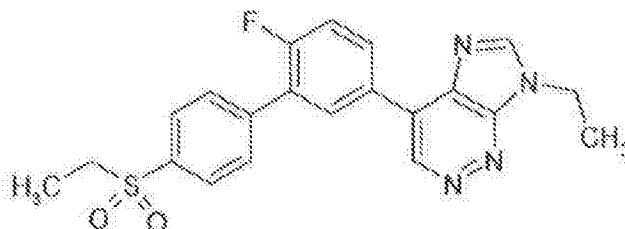
<sup>1</sup>H NMR (400MHz CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 1.38 (t, 3H), 1.69 (t, 3H), 3.21 (q, 2H), 4.03 (s, 3H), 4.57 (q, 2H), 7.23 (s, 1 H), 7.59 (s, 1 H), 7.64-7.69 (m, 2H), 8.22-8.25 (m, 3H), 9.37 (s, 1 H).

LCMS: (13. rendszer) Rt = 2,02 perc MS m/z 439 [M+H]<sup>+</sup>

#### 49. példa

#### 7-Etil-4-[4'-(etil-szulfonil)-6-fluorbifenil-3-il]-7H-imidazo[4,5-c]piridazin

[0203]



[0204] A 44. példa szerint ismertetett eljárással készült 4-kiór-7-etil-7H-imidazo[4,5-c]piridazin (8. preparátum) és 2-(4'-etil-szulfonil-6-fluorbifenil-3-il)-4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolán (48. preparátum) alkalmazásával. A nyers maradékokat pépesítettük EtOAc-al, majd újrakristályosítottuk MeCN-ből ami a cím szerinti vegyületet eredményezte.

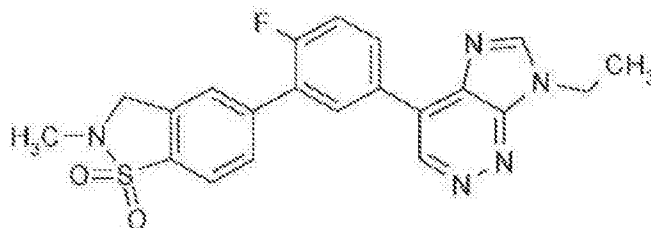
<sup>1</sup>H NMR (400MHz CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 1.34 (t, 3H), 1.70 (t, 3H), 3.17 (q, 2H), 4.61 (q, 2H), 7.42 (dd, 1 H), 7.85 (d, 2H), 8.03 (d, 2H), 8.24 (ddd, 1 H), 8.42 (dd, 1 H), 9.39 (s, 1 H).

LCMS Rt = 1,15 perc MS m/z 411 [M+H]<sup>+</sup>

#### 50. példa

#### 7-Etil-4-[4-fluor-3-(2-metil-1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,2-benzizotiazol-5-il)fenil]-7H-imidazo[4,5-c]piridazin

[0205]



[0206] 7-Etil-4-[4-fluor-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)fenil]-7H-imidazo[4,5-c]piridazin (95. preparátum, 70 mg, 0,190 mmol), 5-bróm-2-metil-2,3-dihidro-1,2-benzizotiazol 1,1-dioxid (39. preparátum, 50 mg, 0,190 mmol) cézium-karbonát (124 mg, 0,380 mmol) DMF-ben (2 mL) lévő oldatát gázalanítottuk nitrogénnel 30 percen keresztül. Bisz(difenilfoszfino)ferrocén]diklórpaládium(II)-t (12 mg, 0,019 mmol) adtunk hozzá és a reakciót melegítettük 95°C-on 18 órán keresztül. A reakciót lehűtöttük szobahőmérsékletre és megtisztítottuk szilikagél oszlopkromatográfiával 0-100% EtOAc/DCM-ben eluálva, ami a cím szerinti vegyületet eredményezte (26 mg, 32%).

<sup>1</sup>H NMR (400MHz CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 1.68 (t, 3H), 3.00 (s, 3H), 4.42 (s, 2H), 4.59 (q, 2H), 7.41 (t, 1 H), 7.63 (s, 1 H), 7.78 (d, 1 H), 7.93 (d, 1 H), 8.30-8.25 (m, 1 H), 8.27 (s, 1 H), 8.39 (d, 1 H), 9.38 (s, 1 H).

LCMS Rt = 2,19 perc MS m/z 424 [M+H]<sup>+</sup>

### Preparátumok

#### 1. preparátum

5'-Bróm-2'-fluorbifenil-4-szulfonamid

[0207] 4-Bróm-1-fluor-2-jodobenzol (361 mg, 1,2 mmol) és 4-szulfáncsil-fenilbórsav (240 mg, 1,20 mmol) 4:1 dioxán/H<sub>2</sub>O (5 mL) oldatához Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-t (382 mg, 3,60 mmol) és [1,1'-bisz(difenilfoszfino)-ferrocén]diklórpaládium(II)-t (34,3 mg, 0,042 mmol) adtunk. A reakciót melegítettük mikrohullámú sugárzással 120°C-on 15 percen keresztül, lehűtöttük és meghígítottuk EtOAc-al és vízzel. A vizes réteget extraháltuk EtOAc-al és a kombinált szerves rétegeket megszártítottuk Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>-n. Az oldószert eltávolítottuk *in vacuo* és a kapott maradékot megtisztítottuk szilikagél oszlopkromatográfiával EtOAc:heptánok 0:1 - 1:1 keverékével eluálva, ami a kívánt terméket eredményezte 55%, 218 mg, 55%.

LCMS Rt = 0,79 perc MS m/z 331 [M+H]<sup>+</sup>

## 2. preparátum

### 2'-Fluor-5'-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bifenil-4-szulfonamid

[0208] 5'-Bróm-2'-fluorbifenil-4-szulfonamid (1. preparátum, 118 mg, 0,303 mmol) és bisz(pinakolato)dibór (199 mg, 0,785 mmol), KOAc (123 mg, 1,25 mmol) és Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (14,7 mg, 0,018 mmol) keverékét felszuszpendáltuk dioxán (5 mL) és DMSO (0,2 mL) keverékében. A reakciót melegítettük mikrohullámú sugárzással 90°C-on 20 percen keresztül és azután az oldószereket eltávolítottuk csökkentett nyomáson. A tisztítás szilikagél oszlopkromatográfiával EtOAc:heptánok 0:1 - 1:1 keverékével eluálva a cím szerinti vegyületet eredményezte 81% kitermeléssel, 110 mg.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 1.25 (s, 12H), 6.20-6.29 (m, 2H), 7.04-7.11 (m, 1 H), 7.56-7.61 (m, 2H), 7.69-7.74 (m, 1 H), 7.77-7.81 (m, 1 H), 7.89 (d, 2H).

LCMS Rt = 0,89 perc MS m/z 378 [M+H]<sup>+</sup>

## 3. preparátum

### 3,4,5-Triklórpíridazin

[0209] 4,5-diklórpíridazin-3(2H)-ont (10,0g, 60,6 mmol) POCl<sub>3</sub>-ban (60 mL, 642 mmol) kevertettünk 110°C-on 18 órán keresztül. Toluolt adtunk hozzá és az oldószereket eltávolítottuk csökkentett nyomáson. EtOAc-t (200 mL) és vizet adtunk a kapott maradékhoz és a szerves réteget megmostuk vízzel és sóoldattal és azután megszártítottuk MgSO<sub>4</sub>-n. Betöményítés csökkentett nyomáson a kívánt terméket eredményezte piszkosfehér szilárd anyagként 90% kitermeléssel, 10 g.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 9.10 (d, 1 H).

HPLC (2. eljárás): Rt = 3,35 perc

## 4. preparátum

### 3,5-Diklórpíridazin-4-amin

[0210] 3,4,5-triklórpíridazin (3. preparátum, 500 mg, 2,73 mmol) EtOH-ban (5,5 mL) és NH<sub>4</sub>OH-ban (5,5 mL) lévő oldatát melegítettük mikrohullámú sugárzással 120°C-on 25 percen keresztül. Betöményítés csökkentett nyomáson és tisztítás szilikagél oszlopkromatográfiával aceton:diklórmetánban (0-15% aceton) eluálva a cím szerinti terméket eredményezte 36% kitermeléssel, 163 mg.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 5.11 (br s, 2H), 8.74 (s, 1 H).

LCMS Rt = 0,27 perc MS m/z 164 [M+H]<sup>+</sup>

## 5. preparátum

### 5-klór-N3-izopropilpíridazin-3,4-diamin

[0211] HOAc-t (2,47 mL, 42,7 mmol) adtunk cseppenként 3,5-diklórpíridazin-4-amin (4. preparátum, 1000 mg, 6,098 mmol) és izopropilamin (7,27 mL, 85,4 mmol) 0°C-ra hűtött keverékéhez. A kapott szilárd anyag/szuszpenziót melegítettük mikrohullámú sugárzással 105°C-on 5 órán keresztül. A reakcióelegyet feloldottuk minimális mennyiségű

MeOH-ban és megtisztítottuk szilikagél oszlopkromatográfiával EtOAc:heptán: 10%-90% keverékkel eluálva, ami a cím szerinti vegyületet eredményezte enyhén barna szilárd anyagként 74% kitermeléssel, 2,52 g.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 1.22-1.25 (m, 6H), 4.37 (d, 1H), 4.91 (d, 1H), 5.06 (s, 2H), 8.29 (s, 1H).

LCMS Rt= 0,4 perc MS m/z 187 [M35Cl+H]<sup>+</sup>

#### 6. preparátum

4-klór-7-(izopropil)-7H-imidazo[4,5-c]piridazin

[0212] 5-klór-*N*'-(izopropil)piridazin-3,4-diamin (**5. preparátum**, 1020 mg, 5,47 mmol) trietil-ortoformátban (9 mL) lévő keverékét melegítettük 130°C-on 80 percen keresztül. Az oldószert eltávolítottuk *in vacuo* és a maradékot feloldottuk MeOH/DCM-ben és megtisztítottuk szilikagél oszlopkromatográfiával EtOAc:heptán 0-63% grádienssel eluálva, ami a cím szerinti terméket eredményezte fehér szilárd anyagként 76% kitermeléssel, 816 mg.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 1.76 (d, 6H), 5.10-5.23 (m, 1H), 8.34 (s, 1H), 9.14 (s, 1H).

LCMS Rt = 1,1 perc MS m/z 197 [M35Cl+H]<sup>+</sup>

#### 7. preparátum

5-klór-*N*'-etilpiridazin-3,4-diamin

[0213] 3,5-(Diklorpiridazin-4-il)amin (**4. preparátum**, 15 g, 92 mmol) és vízmentes etilamin (50 mL) keverékét melegítettük 120°C-on 48 ók lezárt csőben. A reakcióelegyet lehűtöttük szobahőmérsékletre és azután a keverékhez vizet (500 mL) és EtOAc-t (50 mL) adtunk. A kapott csapadékot elválasztottuk szűréssel és a szűrőpogácsát megmostuk tBME-vel, és megszártottuk vákuumban, ami a cím szerinti vegyületet eredményezte piszkosfehér szilárd anyagként 51 % kitermeléssel, 8,1 g.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ ppm 1.18 (t, 3H), 3.41 (q, 2H), 6.08-6.11 (m, 3H), 8.09 (s, 1H).

#### 8. preparátum

4-klór-7-etil-7H-imidazo[4,5-c]piridazin

[0214] 5-klór-*N*'-etil-piridazin-3,4-diamin (**7. preparátum**, 10,0 g, 58 mmol) és trietilortoformát (60 mL) keverékét melegítettük reflux alatt 4 órán keresztül. A reakcióelegyet betöményítettük *in vacuo* és a maradékot feloldottuk EtOAc-ban (50 mL) és leszűrtük. A szűrőpogácsát megmostuk EtOAc-al és azután a szerves rétegeket megmostuk telített sóoldattal, megszártottuk Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> és betöményítettük *in vacuo*, ami a cím szerinti vegyületet eredményezte sárga szilárd anyagként 45% kitermeléssel, 4,8g.

#### 9. preparátum

7-Etil-4-(4-fluorfenil)-7H-imidazo[4,5-c]piridazin

[0215] 4-klór-7-etil-7H-imidazo[4,5-c]piridazin (**8. preparátum**, 9,6 g, 52,4 mmol) diosánban (300 mL) lévő szobahőmérsékletű oldatához 4-fluorbenzol bórsavat (8,8 g, 63 mmol) és Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1 M, 260 mL, 262 mmol) vizes oldatát adtuk. A reakcióelegyet gáztalanítottuk és légtelenítettük nitrogéngázzal 3 alkalommal. Tetrakisz(trifenilfoszfin)palládium(0)-t (1,2 g, 1,0 mmol) adtunk azután hozzá és a keverékét reflux alatt melegítettük 4 órán keresztül. A szerves oldószert eltávolítottuk *in vacuo* és a kapott vizes keverékét leszűrtük. A szűrőpogácsát megszártottuk vákuumban, ami a cím szerinti vegyületet eredményezte sárga szilárd anyagként 55% kitermeléssel, 7g.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 1.62 (t, 3H), 4.50 (q, 2H), 7.19 (t, 2H), 8.14-8.18 (m, 2H), 8.21 (s, 1H), 9.27 (s, 1H).

#### 10. preparátum

7-Etil-4-(4-fluor-3-jódifenil)-7H-imidazo[4,5-c]piridazin

[0216] Tömény kénsavat (10 mL) adtunk óvatosan 7-etil-4-(4-fluorfenil)-7*H*-imidazo[4,5-*c*]piridazinhoz (9. preparátum, 825 mg, 2,4 mmol) jégfűrdőn, és a kapott reakcióelegyet gyengéden kevertettük szobahőmérsékleten amíg homogén oldat volt megfigyelhető. Ehhez azután 1,3-dijód-5,5-dimetilhidantoin (1,36 g, 3,58 mmol) adtunk részletenként, és a keverést folytattuk 5 percen keresztül. A viaskőzus keveréket azután lassan vizes nátrium-hidroxid oldatba (1M, 10 mL) öntöttük 0°C-on keverés mellett. A fekete szuszpenziót lassan feloldottuk, ami kék oldatot eredményezett. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-t (20 mL) adtunk hozzá és a rétegeket elválasztottuk. Azután a szerves réteget megmostuk felített vizes nátrium-biszulfit oldattal (20 mL), azután betöményítettük *in vacuo*. A maradékot megtisztítottuk szilikagél oszlopkromatográfiával alkalmazásával heptán:EtOAc 1:1 0:100 grádienssel eluálva, ami a cím szerinti vegyületet eredményezte fehér szilárd anyagként 95% kitermeléssel, 1,19g.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 1.70 (t, 3H), 4.58 (q, 2H), 8.19-8.23 (m, 1 H), 8.29 (s, 1 H), 8.65 (dd, 1 H), 9.32 (s, 1 H).

LCMS Rt = 1,44 perc MS m/z 369 [M+H]<sup>+</sup>

## 11. preparátum

### 4-(3-Brom-4-fluor-fenil)-7-etil-7*H*-imidazo[4,5-*c*]piridazin

[0217] Tömény kénsavat (66 g, 0,67 mol) adtunk óvatosan 7-etil-4-(4-fluorfenil)-7*H*-imidazo[4,5-*c*]piridazinhoz (9. preparátum, 2,3 g, 9,5 mmol) jégfűrdőn, és a kapott reakcióelegyet gyengéden kevertettük szobahőmérsékleten amíg homogén oldat volt megfigyelhető. Ehhez az oldathoz 1,3-dibrom-5,5-dimetilhidantoin (2,7 g, 9,5 mmol) adtunk részletenként, és a keverést folytattuk 0 °C-on 2 órán keresztül. A reakcióelegyet óvatosan vizes nátrium-biszulfit oldatba (200 mL) öntöttük, és azután lógosítottuk vizes nátrium-hidroxid oldattal (2 M) pH = 8-ra, a hőmérsékletet 20°C alatt tartva. EtOAc-t (50 mL) adtunk hozzá és a réteget elválasztottuk. A vizes réteget extraháltuk EtOAc-al (2 x 50 mL). A kombinált szerves fázisokat megmostuk telített sóoldattal, megszártottuk Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>-n és betöményítettük *in vacuo*. A kapott maradékot megtisztítottuk szilikagél oszlopkromatográfiával petroléter:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 1:1 keverékkel eluálva majd pépesítettük EtOAc-al, ami a cím szerinti vegyületet eredményezte fehér szilárd anyagként 41 % kitermeléssel.

1,25g. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 1.70 (t, 3H), 4.58 (q, 2H), 7.26-7.34 (m, 1 H), 8.16-8.25 (m, 1 H), 8.31 (s, 1 H), 8.44-8.50 (m, 1 H), 9.32 (s, 1 H).

HPLC (15. rendszer): Rt = 2,98 perc LRMS MS m/z 323 [M<sup>81</sup>Br+H]<sup>+</sup>

## 12. preparátum

### 5-klór-N<sup>2</sup>-ciklopentilpiridazin-3,4-diamin

[0218] 3,5-Diklórpiridazin-4-amint (4. preparátum, 1 g, 6,09 mmol) adtunk ciklopentilaminhoz (3,0 mL, 30,41 mmol) és vízhez (1 mL) lezárt rozsdamentes acél tartályban. A keveréket melegítettük 16 órán keresztül 150°C-on. A reakcióelegyet lehűtöttük szobahőmérsékletre majd bepárooltuk *in vacuo*. A maradékot megtisztítottuk szilikagél oszlopkromatográfiával EtOAc-al eluálva, ami a cím szerinti vegyületet eredményezte sárga szilárd anyagként 90% kitermeléssel, 1,17 g.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 1.43 (m, 2H), 1.76 (m, 4H), 2.21 (m, 2H), 4.17 (m, 1 H), 4.39 (br s, 2H), 4.48 (m, 1 H), 8.39 (s, 1 H).

LCMS (12. rendszer) Rt= 1,15 perc MS m/z 213 [M+H]<sup>+</sup>

## 13. preparátum

### 4-klór-7-ciklopentil-7*H*-imidazo[4,5-*c*]piridazin

[0219] 5-klór-N-3-ciklopentilpiridazin-3,4-diamin (12. preparátum, 1,2 g, 5,64 mmol) és trietilortoformát (10 mL) keveréket reflux alatt melegítettük 1,5 órán keresztül. A keveréket hagytuk lehűlni szobahőmérsékletre, betöményítettük



*in vacuo* és pépesítettük EtOAc-al (20 mL). A szilárd anyagként leszűrtük és a szűrletet szárazra pároltuk. A nyers anyagot megtisztítottuk szilikagél oszlopkromatográfiával EtOAc-al eluálva, ami a cím szerinti vegyületet eredményezte sárga szilárd anyagként 51 % kitermeléssel, 902 mg.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ ppm 1.85 (m, 2H), 2.07 (m, 2H), 2.26 (m, 2H), 2.44 (m, 2H), 5.22 (d, 1 H), 8.82 (s, 1 H), 9.19 (s, 1 H).

LCMS (13. rendszer): Rt = 1,97 perc MS m/z 223 [M+H]<sup>+</sup>

#### 14. preparátum

##### 1-Bróm-2-fluor-4-(metilszulfonil)benzol

[0220] 4-bróm-3-fluorbenzol szulfonil klorid (10 g, 36,56 mmol) THF-ben (100 mL) lévő oldatát lehűtöttük 0°C-ra és hidrazin monohidrátot (6,2 mL, 127,96 mmol) adtunk hozzá cseppenként. A hozzáadás után a reakciót keverve hagytuk szobahőmérsékleten 1 órán keresztül mielőtt heptánt (500 mL) adtunk hozzá. A kialakult csapadékot leszűrtük és feloldottuk ipari metilált szeszenben (200 mL). Nátrium-acetátot (18 g, 219,36 mmol) adtunk hozzá majd jódmetánt (11,38 mL, 182,8 mmol). A reakcióelegyet reflux alatt kevertettük 18 órán keresztül. A reakcióelegyet lehűtöttük szobahőmérsékletre és az oldószeri betöményítettük a kiindulási térfogat felére. Vízet (300 mL) adtunk hozzá és a terméket extraháltuk EtOAc-al (3x300 mL). A kombinált szerves réteget megmostuk sóoldattal (300 mL) és megszárítottuk (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), leszűrtük és betöményítettük csökkentett nyomáson. A nyers maradékot megtisztítottuk szilikagél oszlopkromatográfiával 15% - 35% EtOAc/heptán gradienssel eluálva, ami a cím szerinti vegyületet eredményezte szintelen szilárd anyagként 48% kitermeléssel, 4,40 g.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 3.04 (s, 3H), 7.62 (dd, 1H), 7.70 (dd, 1H), 7.80 (dd, 1H).

<sup>19</sup>F NMR (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ -102 ppm.

LCMS (13. rendszer): Rt = 2,50 perc MS m/z ionizálás nélkül.

#### 15. preparátum

##### 1-Bróm-2-metoxi-4-(metilszulfonil)benzol

[0221] 1-bróm-2-fluor-4-(metilszulfonil)benzol (14. preparátum, 1,5 g, 5,93 mmol) MeOH-ban (12 mL) lévő oldatához nátrium-metoxidot (480 mg, 8,89 mmol) adtunk és a reakcióelegyet besugároztuk 100°C-on mikrohullámmal 1,5 órán keresztül. Ezen idő letelte után a reakciót csillapítottuk vízzel (50 mL) és a terméket extraháltuk EtOAc-al (3x50 mL). A kombinált szerves rétegeket megszárítottuk (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), leszűrtük és betöményítettük csökkentett nyomáson. A maradékot megtisztítottuk szilikagél oszlopkromatográfiával 20-40% EtOAc-al heptánban eluálva, ami a cím szerinti vegyületet eredményezte szintelen szilárd anyagként 53% kitermeléssel.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 3.06 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 7.39-7.41 (m, 2H), 7.75 (d, 1 H).

LCMS (13. rendszer): Rt = 2,49 perc MS m/z ionizálás nélkül.

#### 16. preparátum

##### 2-(2-Metoxi-4-(metilszulfonil)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolán

[0222] 1-bróm-2-metoxi-4-(metilszulfonil)benzol (15. preparátum, 4,39 g, 16,56 mmol) dioxánban (100 mL) lévő oldatához bisz(pinakolát)idibort (4,62 g, 18,21 mmol) és kálium-acetátot (4,88 g, 49,68 mmol) adtunk. A kapott reakcióelegyet gáztalanítottuk, azután [1,1'-bisz(difenilfoszfin)ferrocén]-diklór-palládium(II)-t (1,21 g, 1,66 mmol) adtunk hozzá és újra gáztalanítottuk. A reakcióelegyet reflux melletti melegítettük 3 órán keresztül, és lehűtöttük szobahőmérsékletre 18 órán keresztül. Vízet (300 mL) adtunk a reakcióelegyhez, amelyet azután leszűrtünk celien keresztül és megmostuk EtOAc-al (300 mL). A szűrlet fázisokat azután elválasztottuk, és a szerves réteget megmostuk sóoldattal (300 mL) majd megszárítottuk (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), leszűrtük és betöményítettük csökkentett nyomáson. A maradékot

megtisztítottuk szilikagél oszlopkromatográfiára alkalmazásával 20-50% EtOAc:heptán keverékkel eluálva, ami a cím szerinti vegyületet eredményezte sárga szilárd anyagként 59% kitermeléssel, 3,04 g.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 1.36 (s, 12H), 3.04 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 7.36 (d, 1H), 7.49 (dd, 1H), 7.82 (d, 1 H).

LCMS (13. rendszer): Rt = 2,71 perc MS m/z 330 [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>

### 17. preparátum

#### 5'-Bróm-2'-fluor-2-metoxi-4-(metilszulfonil)-1,1'-bifenil

[0223] 2-(2-metoxi-4-(metilszulfonil)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolán (16. preparátum, 3,04 g, 9,74 mmol), 5-brom-2-fluor-jódbenzol (2,66 g, 8,85 mmol) és Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,80, 26,55 mmol) dioxánban (60 mL) és vízben (15 mL) lévő oldatát gáztalanítottuk, tetrakis(trifenilfoszfin)palládium(0)-t adtunk hozzá és a reakcióelegyet újra gáztalanítottuk. A reakcióelegyet 110°C-on melegítettük 3 órán keresztül mielőtt lehűtöttük szobahőmérsékletre és betöményítettük csökkentett nyomáson. A maradékot particionáltuk víz (100 mL) és EtOAc (100 mL) között. A szerves fázist elválasztottuk és a vízes réteget újra extraháltuk EtOAc-al (2x100 mL). A kombinált szerves rétegeket megszárítottuk (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), leszűrtük és betöményítettük csökkentett nyomáson, ami nyers terméket eredményezett. A nyers terméket megtisztítottuk szilikagél oszlopkromatográfiával 10-30% EtOAc/heptán keverékkel eluálva, ami a cím szerinti vegyületet eredményezte 71% kitermeléssel, 2,25 g.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 3.11 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 7.04 (t, 1H), 7.43-7.51 (m, 4H), 7.60 (dd, 1 H).

<sup>19</sup>F NMR (CDCl<sub>3</sub>, 376 MHz): 5-116 ppm.

LCMS (13. rendszer): Rt = 3,10 perc MS m/z ionizálás nélkül.

### 18. preparátum

#### 2-(6-Fluor-2'-metoxi-4'-(metilszulfonil)-[1,1'-bifenil]-3-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolán

[0224] 5'-bróm-2'-fluor-2-metoxi-4-(metilszulfonil)-1,1'-bifenil (17. preparátum, 2,25 g, 6,26 mmol), biaz(pinakolato)dibór (1,75 g, 6,89 mmol) és kálium-acetát (1,84 g, 18,78 mmol, 3 eq) dioxánban lévő (75 mL) oldatát gáztalanítottuk majd [1,1'-bisz(difenilfoszfin)ferrocén]diklór-palládium(II)-t (511 mg, 0,626 mmol) adtunk hozzá és újra gáztalanítottuk. A reakcióelegyet refluxig melegítettük 18 órán keresztül. A reakciót lehűtöttük szobahőmérsékletre, meghígítottuk CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-el (100 mL), leszűrtük celiten keresztül, és a celitet megmostuk CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-el. A szűrletet betöményítettük csökkentett nyomáson, ami a nyers terméket eredményezte, amelyet megtisztítottuk szilikagél oszlopkromatográfiával 15% - 30% EtOAc gradienssel eluálva heptánban, ami a cím szerinti vegyületet eredményezte színtelen olajként kvantitatív kitermeléssel, 2,80 g.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 1.33 (s, 12H), 3.10 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 7.13 (dd, 1 H), 7.46-7.49 (m, 2H), 7.58 (dd, 1 H), 7.75 (dd, 1 H), 7.81-7.85 (m, 1 H).

<sup>19</sup>F NMR (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ -109 ppm.

LCMS (13. rendszer): Rt = 3,38 perc MS m/z ionizálás nélkül.

### 19. preparátum

#### 1-Bróm-4-(etilszulfonil)-2-fluorbenzol

[0225] 4-brom-3-fluorbenzol-1-szulfonil klorid (50 g, 0,184 mol) THF-ben (800 mL) lévő 0°C-os oldatához hidrazin monohidrátot (40-50%, 41,26 g, 0,644 mol) adtunk cseppenként 45 perc alatt. A reakciót 4 órán keresztül kevertettük szobahőmérsékleten és azután az oldószert kis térfogatig eltávolítottuk csökkentett nyomáson. Heptánt (100 mL) adtunk hozzá és a szilárd anyagot leszűrtük és több alkalommal megmostuk heptánokkal. A kapott szilárd anyagot feloldottuk etanolban (800 mL). Nátrium-acetátot (90,56 g, 1,104 mol) és etil-jodidot (143,49 g, 0,92 mol) adtunk hozzá és a reakciót refluxig melegítettük 18 órán keresztül. A reakciót hagytuk lehűlni szobahőmérsékletre, az oldószert

eliváltottuk csökkentett nyomáson a kiindulási térfogat 30%-ig. A reakcióelegyet meghígítottuk vízzel (500 mL) és extraháltuk  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -el (3x 250 mL). A kombinált szerves réteget megmostuk sóoldattal (2x300 mL), megszártottuk  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ -n, leszűrtük és szárazra pároltuk, ami sárga olajat eredményezett. A nyers anyagot szilikára abszorbeáltuk és megtisztítottuk (szilikagél oszlopkromatográfia alkalmazásával ciklohexán/EtOAc 8/2 keverékkel eluálva, ami a cím szerinti vegyületet eredményezte sárga szilárd anyagként 64% kitermeléssel, 31,70 g.

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  ppm 1.39 (t, 3H), 3.14 (q, 2H), 7.57-7.59 (m, 1H), 7.65 (dd, 1H), 7.89 (dd, 1H).

LCMS (13. rendszer): Rt = 2,26 perc MS m/z ionizálás nélkül.

## 20. preparátum

### 1-Bróm-4-(etil-szulfonil)-2-metoxibenzol

[0226] Lezárt edényben 1-bróm-4-(etil-szulfonil)-2-fluorbenzolt (19. preparátum, 34,89 g, 0,131 mol) oldottunk fel MeOH-ban (400 mL) és nátrium-metoxidot (35,3 g, 0,653 mol) adtunk hozzá. A reakcióelegyet melegítettük  $110^\circ\text{C}$ -on 12 órán keresztül, és aztán hagytuk lehűlni szobahőmérsékletre. A reakcióelegyet meghígítottuk vízzel (750 mL) és a vizes réteget extraháltuk  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -el (2x250 mL). A kombinált szerves rétegeket megmostuk sóoldattal (300 mL), megszártottuk  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ -n, leszűrtük és szárazra pároltuk, ami szilárd anyagot eredményezett. A nyers anyagot megtisztítottuk szilikagél oszlopkromatográfiával ciklohexán/EtOAc grádienssel eluálva 95/5 - 8/2, ami a cím szerinti vegyületet eredményezte színtelen szilárd anyagként 75% kitermeléssel, 27,32 g.

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  ppm 1.29 (t, 3H), 3.12 (q, 2H), 3.97 (s, 3H), 7.35-7.38 (m, 2H), 7.74 (d, 1H).

LCMS (13. rendszer): Rt = 2,26 perc MS m/z ionizálás nélkül.

Az 1-Bróm-4-(etil-szulfonil)-2-metoxibenzol előállítható a következő preparálással is:

### **1. lépés**

2-bróm-5-fluorfenol (5 g, 26,18 mmol) és kálium-karbonát (10,84 g, 78,54 mmol) DMF-ben (15 mL) lévő  $0-5^\circ\text{C}$ -ra lehűtött szuszpenziójához metil-jodidot (4,75 mL, 39,27 mmol) adtunk és a kapott reakcióelegyet kevertettük szobahőmérséklet 16 órán keresztül. A reakcióelegyet particionáltuk víz (20 mL) és EtOAc (50 mL) között. A szerves réteget elválasztottuk és a vizes réteget tovább extraháltuk EtOAc-al (3 x 50 mL). A szerves rétegeket kombináltuk, megmostuk teltelt sóoldattal (20 mL) és megszártottuk  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ -n, leszűrtük és betöményítettük *in vacuo*, ami 1-bróm-4-fluor-2-metoxibenzolt eredményezett színtelen folyadékként 93% kitermeléssel, 5,00 g.

$^1\text{H NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  ppm 3.86 (s, 3H), 6.74-6.79 (m, 1H), 7.06 (dd, 1H), 7.57-7.65 (m, 1H).

### **2. lépés**

1-bróm-4-fluor-2-metoxibenzol (5,00 g, 24,39 mmol) DMF-ben (15 mL) lévő szobahőmérsékletű oldatához nátrium-etántiolátot (2,66 g, 31,71 mmol) adtunk és a kapott reakcióelegyet kevertettük 72 órán keresztül. A reakcióelegyet particionáltuk víz (20 mL) és EtOAc (50 mL) között. A szerves réteget elválasztottuk és a vizes réteget tovább extraháltuk EtOAc-al (3 x 50 mL). A szerves rétegeket kombináltuk, megmostuk teltelt sóoldattal (20 mL) és megszártottuk  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ -n, leszűrtük és betöményítettük *in vacuo*. A nyers anyagot megtisztítottuk szilikagél oszlopkromatográfiával hexán EtOAc 98:2 keverékével eluálva, ami 1-bróm-4-etil-2-metoxibenzolt eredményezett színtelen folyadékként 17% kitermeléssel, 1,00 g.

$^1\text{H NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  ppm 1.24 (t, 3H), 3.01 (q, 2H), 3.85 (s, 3H), 6.82 (dd, 1H), 6.98 (s, 1H), 7.48 (d, 1H) ppm.

### **3. lépés**

1-bróm-4-etil-2-metoxibenzol (1,00 g, 4,05 mmol) ecetsavban (60 mL) lévő szobahőmérsékletű oldatához nátrium-perborát monohidrátot (889 mg, 8,91 mmol) adtunk és a kapott reakcióelegyet kevertettük 16 órán keresztül. A

reakcióelegyet betöményítettük *in vacuo* és a kapott nyers anyagot particionáltuk víz (20 mL) és  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 mL) között. A szerves réteget elválasztottuk, megmostuk telített sóoldattal (20 mL), azután megszártottuk  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ -n, leszűrtük és betöményítettük, ami a cím szerinti terméket eredményezte szintelen folyadékként 88% kitermeléssel, 900 mg.

$^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  ppm 1.11 (t, 3H), 3.34 (q, 2H), 3.96 (s, 3H), 7.38 (dd, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.88 (d, 1H).

### 21. preparátum

#### 2-(4-(Etilszulfonil)-2-metoxifenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolán

[0227] 1-bróm-4-(etilszulfonil)-2-metoxibenzol (20. preparátum, 2,00 g, 7,17 mmol), bisz(pinakolato)dibór (3,16 g, 10,75 mmol), bisz(difenilfoszfin)ferrocén]diklórpaládium(II) (293 mg, 0,359 mmol) és kálium-acetát (1,76 g, 17,93 mmol) dioxánban (40 mL) lévő szuszpenzióját gáztalanítottuk nitrogénnel 20 percen keresztül és előmelegített főzőlapra raktuk 100°C-on. A reakciót 100°C-on kevertettük 18 órán keresztül. A reakciót lehűtöttük szobahőmérsékletre, leszűrtük celitén keresztül, és a celite párnát megmostuk EtOAc-al (50 mL). Vízet (75 mL) adtunk hozzá és a terméket extraháltuk EtOAc-al (2x50 mL), megszártottuk  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ -n, leszűrtük és betöményítettük vákuumban. A maradékot megtisztítottuk szilikagél oszlopkromatográfia alkalmazásával 15-65% tBME heptánban lévő gradiensével eluálva, ami a cím szerinti vegyületet eredményezte szintelen szilárd anyagként 42% kitermeléssel, 985 mg.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  ppm 1.22 (t, 3H), 1.33 (s, 12H), 3.08 (q, 2H), 3.85 (s, 3H), 7.27 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.99 (s, 1H).

### 22. preparátum

#### 2-Bróm-5-(klórszulfonil)benzoesav

[0228] 2-Brómbenzoesavat (10,2 g, 50,8 mmol) adtunk több részletben klórszulfonsavhoz (50 mL) 0°C-on, és a kapott oldatot ezen a hőmérsékleten tartottuk 15 percen keresztül. A keveréket azután melegítettük 115°C-on 16 órán keresztül. Azután a reakcióelegyet lehűtöttük szobahőmérsékletre és óvatosan jéghez adtuk. A kapott szuszpenziót hagytuk lehűlni szobahőmérsékletre és leszűrtük. A szilárd anyagot megszártottuk vákuumban 40°C-on 16 órán keresztül. A cím szerinti vegyületet bézs szilárd anyagként kaptuk 85% kitermeléssel, 12,8 g.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  ppm 8.01 (m, 1H) 8.60 (s, 1H).

LCMS (13. rendszer): RT = 2,26 perc MS m/z ionizálás nélkül.

### 23. preparátum

#### 2-Bróm-5-(izopropilszulfonil)benzoesav

[0229] Hidrazin hidrátot (3,29 mL, 66,9 mmol) adtunk cseppenként 2-bróm-5-(klórszulfonil) benzoesav (22. preparátum, 10,0 g, 33,4 mmol) THF-ben (100 mL) lévő oldatához 0°C-on, hozzáadás befejeződött, a keveréket hagytuk felmelegedni szobahőmérsékletre és a szilárd anyagot szűrővel összegyűjtöttük. A szilárd anyagot megmostuk heptánnal (3 x 20 mL) és megszártottuk vákuumban 50°C-on 18 órán keresztül. A szilárd anyagot feloldottuk EtOH-ban (100mL) és NaOAc-ban (16,4 g, 198 mmol) és 2-jódpropán (16,7 mL, 165 mmol) adtunk hozzá. A keveréket reflux alatt melegítettük 16 órán keresztül, lehűtöttük szobahőmérsékletre és az oldószert bepároltuk csökkentett nyomáson, ami piszkosfehér szilárd anyagot eredményezett. A szilárd anyagot particionáltuk EtOAc (30 mL) és 1M NaOH (100 mL) között. A vizes réteget elválasztottuk, lecsavanyítottuk pH=1-re 2M HCl-el és extraháltuk EtOAc-al (3x50 mL). A kombinált EtOAc extraktumokat megszártottuk  $\text{MgSO}_4$ -n és az oldószert elpárologtattuk csökkentett nyomáson, ami narancsszínű folyadékot eredményezett. Az olajat megtisztítottuk szilikagél oszlopkromatográfiával

MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/AcOH 5:95:5:0,5 keverékkel eluálva majd tovább kromatografáltuk heptánok/EtOAc 4:1 keverékkel eluálva, ami a cím szerinti vegyületet eredményezte fehér szilárd anyagként 8% kitermeléssel, 0,78 g.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 1,34 (d, 6H) 3,24 (m, 1 H) 7,86 (d, 1 H) 7,92 (d, 1 H) 8,45 (s, 1 H).

LCMS (12. rendszer): Rt = 1,88 perc MS m/z = 307 [M+H]<sup>+</sup>

#### 24. preparátum

##### 2-Bróm-5-(izopropilszulfonil)benzamid

[0230] 2-Bróm-5-(izopropilszulfonil)benzoesavat [23. preparátum, 623 mg, 2,03 mmol] és HATU-t (925 mg, 2,44 mmol) oldottunk fel DMF-ben (10 mL) és diizopropiltilamint (1,74 mL, 10,0 mmol) adtunk cseppenként a keverékhez. A keveréket 1 órán keresztül kevertettük és azután particionáltuk víz (50 mL) és EtOAc (25 mL) között. A vizes réteget extraháltuk EtOAc-al (2x10 mL) és a kombinált szerves extraktumokat megmostuk telített sóoldattal (20 mL) és megszártítottuk (MgSO<sub>4</sub>). Az oldószert eltávolítottuk csökkentet nyomáson, ami halványsárga szilárd anyagot eredményezett. Ezt az anyagot megtisztítottuk szilikagél oszlopkromatográfiával MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 3:97 keverékkel eluálva, ami a cím szerinti vegyületet eredményezte fehér szilárd anyagként 59% kitermeléssel, 362 mg.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ ppm 1,15 (d, 6H) 3,50 (m, 1H) 7,76 (m, 3H) 7,94 (dd, 1H) 8,08 (s, 1 H).

LCMS (12. rendszer): Rt = 1,64 perc MS m/z 306, 308 [M<sup>79</sup>Br+H]<sup>+</sup>

#### 25. preparátum

##### 2-Bróm-5-(izopropilszulfonil)benzonitril

[0231] Trietilamint (0,23 mL, 1,65 mmol) adtunk 2-bróm-5-(izopropilszulfonil)benzamid [24. preparátum, 338 mg, 1,11 mmol] THF-ben (10 mL) lévő oldatához, majd trifluorecetsav-anhidridet (0,18 ml, 1,32 mmol). A reakcióelegyet szobahőmérsékleten kevertettük 1 órán keresztül, meghigítottuk EtOAc-al (30 mL) és megmostuk 2M NaHCO<sub>3</sub>-al (20 mL), sóoldattal (20 mL) és a szerves réteget megszártítottuk (MgSO<sub>4</sub>). Az oldószert elpárologtattuk csökkentet nyomáson, ami szintelen szilárd anyagot eredményezett 86% kitermeléssel, 273 mg.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 1,32 (d, 6H) 3,22 (m, 1H) 7,92 (m, 2H) 8,15 (t, 1 H).

LCMS (12. rendszer): Rt = 2,45 perc MS m/z ionizálás nélkül.

#### 26. preparátum

##### 4-Bróm-3-fluorbenzotiol

[0232] Trifenilfoszfin (23,0 g, 87,7 mmol) CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-ben (50 mL) és DMF-ben (1,6 mL) lévő jéggel hűtött kevert oldatát CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-ban (50 mL) lévő 4-bróm-3-fluorbenzol-1-szulfonil kloriddal (8,00 g, 29,2 mmol) kezeljük és kevertettük szobahőmérsékleten 16 órán keresztül. A keveréket megmostuk 1N vizes HCl-el (80 mL) és betöményítettük *in vacuo*. A kapott szilárd anyagot meghigítottuk 1 N vizes NaOH-al (160 mL), a szilárd anyagot leszűrtük és a szűrtet megmostuk 2-metoxi-2-metilpropánnal (3 x 150 mL) és lesavanyítottuk pH 1-re 1M vizes HCl-el. A vizes réteg extrahálása 2-metoxi-2-metilpropánnal (3x100 mL), majd megszártítása nátrium-szulfáttal és betöményítése *in vacuo* a cím szerinti vegyületet eredményezte sárga olajként 66% kitermeléssel, 3,97 g.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 3,53 (s, 1H), 6,92 (m, 1H), 7,04 (m, 1H), 7,39 (m, 1 H).

LCMS (13. rendszer): Rt = 3,17 perc MS m/z ionizálás nélkül.

#### 27. preparátum

##### (4-Bróm-3-fluorfenil)(ciklobutil)szulfán

[0233] 4-bróm-3-fluorbenzotiol (26. preparátum, 400 mg, 1,93 mmol), cézium-karbonát (691 mg, 2,12 mmol) és brómciklobután (287 mg, 2,12 mmol) DMSO-ban (8 mL) lévő kevert elegyét 70°C-on melegítettük 19 órán keresztül. A keveréket lehűtöttük szobahőmérsékletre, vízbe (30 mL) öntöttük és extraháltuk 2-metoxi-2-metilpropánnal (30 mL),

megmostuk vízzel (30 mL), megszárítottuk nátrium-szulfáton és betöményítettük *in vacuo*. Ez a cím szerinti vegyületet eredményezte szintelen olajként 95% kitermeléssel, 480 mg.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 1.73-1.90 (m, 6H), 3.63 (m, 1H), 6.61 (m, 1H), 6.70 (m, 1H), 7.17 (m, 1H)ppm.

### 28. preparátum

#### 1-Bróm-4-(ciklobutilszulfonil)-2-fluorbenzol

[0234] 3-klórbenzoperoxosavat (1,12 g, 4,55 mmol) adtunk részletenként (4-bróm-3-fluorfenil)(ciklobutil)szulfán (27. preparátum, 475 mg, 1,82 mmol) CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-ben (10 mL) lévő jégen hűtött oldatához, és a keveréket szobahőmérsékleten keverítettük 16 órán keresztül. A kapott csapadékot leszűrtük és a szűrletet megmostuk vizes 1 N nátrium-hidroxiddal (3 x 10 mL), megszárítottuk Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>-n és betöményítettük *in vacuo*, ami szilárd anyagot eredményezett. Ezt az anyagot megtisztítottuk szilikagél oszlopkromatográfiával CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/heptánok 1:1 - 3:1 gradiensével eluálva és a kapott szilárd anyagot pépesítettük heptánnal (5 x 2 mL) megszárítottuk *in vacuo*, ami a cím szerinti vegyületet eredményezte fehér szilárd anyagként 55% kitermeléssel, 410 mg.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 2.02 (m, 2H), 2.22 (m, 2H), 2.58 (m, 2H), 3.81 (m, 1 H), 7.55 (m, 1 H), 7.63 (m, 1 H), 7.78 (m, 1 H).

### 29. preparátum

#### 1-Bróm-4-(ciklobutilszulfonil)-2-metoxibenzol

[0235] Nátriumot (235 mg, 10,2 mmol) adtunk MeOH-hoz (6 mL) nitrogén alatt és a keveréket addig kevertettük, amíg az összes nátrium elreagált. 1-bróm-4-(ciklobutilszulfonil)-2-fluorbenzolt (28. preparátum, 300 mg, 1,02 mmol) adtunk hozzá és a keveréket kevertettük 60°C-on 10 órán keresztül. 2% vizes nátrium-bikarbonátot (36 mL) adtunk hozzá és a reakcióelegyet extraháltuk EtOAc-al (2x36 mL), a szerves rétegeket megszárítottuk nátrium-szulfáton és azután betöményítettük *in vacuo*. A kapott maradékot megtisztítottuk szilikagél oszlopkromatográfiával CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOAc 3:1 keverékkel eluálva, ami a cím szerinti vegyületet eredményezte fehér szilárd anyagként 87% kitermeléssel, 270 mg.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 2.03 (m, 2H), 2.20 (m, 2H), 2.57(m, 2H), 3.81 (m, 1 H), 3.96, (m, 3H), 7.34 (m, 2H), 7.71 (m, 1 H).

LCMS (11. rendszer): Rt = 3,07 perc; MS m/z ionizálás nélkül.

### 30. preparátum

#### 2-(4-(Ciklobutilszulfonil)-2-metoxifenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolán

[0236] 1-bróm-4-(ciklobutilszulfonil)-2-metoxibenzol (29. preparátum, 345 mg, 1,13 mmol), bisz(pinakolato)dibór (316 g, 1,24 mmol) és kálium-acetát (332 mg, 2,26 mmol) dioxánban (6 mL) lévő keveréket légtelenítettük nitrogénnel 10 percen keresztül és azután kezeljük 1,1'-bisz(difenilfoszfino)ferrocén-palládium(II)dikloriddal (92 mg, 0,11 mmol). A reakcióelegyet 80 C-on kevertettük 90 percen keresztül. További [(1,1'-bisz(difenilfoszfino)ferrocén]diklór-palládium(II)-t (300 mg, 0,04 mmol) és bisz(pinakolato)dibórt (115 mg, 0,45 mmol) adtunk hozzá és a reakcióelegyet kevertettük 115°C-on 6 órán keresztül. A keveréket leszűrtük arbocelem keresztül és bepároltuk, ami egy gumit eredményezett. Ezt az anyagot pépesítettük heptánnal (15 mL), ami fekete szilárd anyagot eredményezett, amelyet szűréssel izoláltunk és azután a pépesítést megismételtük. A kapott szilárd anyagot azután kevertettük heptánokban (20 mL) 70°C-on 30 percen keresztül, mielőtt leszűrtük és megszárítottuk *in vacuo*, ami a cím szerinti vegyületet eredményezte fekete szilárd anyagként 94% kitermeléssel, 375 mg.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 1.37 (s, 12H), 1.98 (m, 2H), 2.15(m, 2H), 2.55 (m, 2H), 3.78, (m, 1 H), 3.89 (s, 3H), 7.30 (d, 1 H), 7.42 (m, 1 H), 7.78 (m, 1 H).

LCMS (11. rendszer): Rt = 3,25 perc; MS m/z ionizálás nélkül.

### 31. preparátum

#### (4-Bróm-3-fluorfenil)(ciklopropil)szulfán

[0237] 4-bróm-3-fluorbenzotiol (26. preparátum, 400 mg, 1,93 mmol), kálium-*tert*-butoxid (238 mg, 2,12 mmol) és brómciklopropán (701 mg, 5,80 mmol) DMSO-ban (10 mL) lévő kevert elegyét 90°C-on melegítettük 16 órán keresztül. További kálium-*tert*-butoxidot (43 mg, 0,386 mmol) és brómociklopropánt (467 mg, 3,86 mmol) adtunk hozzá és a folytatuk a melegítést 90°C-on 30 órán keresztül. A keveréket lehűtöttük szobahőmérsékletre és 2-metoxi-metilpropánba (30 mL) öntöttük. A keveréket megmostuk vízzel (2x30 mL), megszáritottuk Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>-n, betöményítettük *in vacuo* és megtisztítottuk szilikagél oszlopkromatográfiával heptánokkal eluálva, ami a cím szerinti vegyületet eredményezte szintelen olajként 27% kitermeléssel, 130 mg.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 0.71-1.90 (m, 2H), 1.12 (m, 2H), 2.16 (m, 1H), 6.98 (m, 1 H), 7.15 (m, 1 H), 7.42 (m, 1 H).

### 32. preparátum

#### 1-Bróm-4-(ciklopropilszulfonil)-2-fluorbenzol

[0238] 3-klórbenzoperoxosavat (307 mg, 1,25 mmol) adtunk részletenként (4-bróm-3-fluorfenil)(ciklopropil)szulfán (31. preparátum, 125 mg, 0,50 mmol) CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-ben (3 mL) lévő jégen hűtött oldatához, és szobahőmérsékleten kevertettük 5 órán keresztül. A kapott csapadékot leszűrtük és a szűrtetet betöményítettük *in vacuo*, ami szilárd anyagot eredményezett. Ezt a szilárd anyagot feloldottuk EtOAc-ban (10 mL), megmostuk 1 M vizes nátrium-hidroxiddal (8 mL), megszáritottuk Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>-n és betöményítettük *in vacuo*, ami fehér port eredményezett. Ezt az anyagot pépesítettük heptánnal (10 mL), leszűrtük és megszáritottuk vákuumban, ami a cím szerinti vegyületet eredményezte fehér szilárd anyagként 83% kitermeléssel, 115 mg.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 1.09 (m, 2H), 1.38 (m, 2H), 2.47 (m, 1 H), 7.60 (m, 1H), 7.66 (m, 1H), 7.78 (m, 1 H).

### 33. preparátum

#### 1-Bróm-4-(ciklopropilszulfonil)-2-metoxibenzol

[0239] Nátriumot (95 mg, 4,12 mmol) adtunk részletenként MeOH-hoz (2 mL). Szobahőmérsékleten 1 órás kevertetés után ezt az oldatot cseppenként hozzáadtuk 1-bróm-4-(ciklopropilszulfonil)-2-fluorbenzol (32. preparátum, 115 mg, 0,41 mmol) MeOH-ban (2 mL) lévő oldatához, és a kapott keveréket 60°C-on kevertettük 16 órán keresztül. Miután lehűtöttük szobahőmérsékletre, vizet (10 mL) és CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-t (10 mL) adtunk hozzá, és a kapott keveréket particionáltuk. A vizes fázist extraháltuk CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-vel (2 x 10 mL), és a kombinált szerves rétegeket megmostuk sóoldattal (20 mL), megszáritottuk MgSO<sub>4</sub>-n és betöményítettük *in vacuo*. A tisztítás szilikagél oszlopkromatográfiával heptánok/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 1:2 keverékkel eluálva a cím szerinti vegyületet eredményezte szintelen szilárd anyagként 73% kitermeléssel, 88 mg.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 1.05 (m, 2H), 1.35 (m, 2H), 2.46 (m, 1 H), 3.98 (s, 3H), 7.36 (m, 2H), 7.73 (d, 1 H).

LCMS (13. rendszer): Rt = 2.76 perc MS m/z ionizálás nélkül.

### 34. preparátum

#### 1-Bróm-2-fluor-4-(izopropilszulfonil)benzol

[0240] 4-bróm-3-fluorbenzol-1-szulfonil klorid (5,40 mL, 36,5 mmol) THF-ben (150 mL) lévő 0°C-os oldatához hidrazin monohidrátot (6,20 mL, 63,9 mmol) adtunk cseppenként nitrogén atmoszférában. A reakcióelegyet kevertettük 1,5 órán keresztül. Az oldószerrel eltávolítottuk *in vacuo* és helyettesítettük heptánokkal (150 mL) és a kapott csapadékot összegyűjtöttük szűréssel. A szilárd anyagot feloldottuk ipari metilált szeszből (150 mL) és ehhez az oldathoz nátrium-

acetátot (17,9 g, 218 mmol) és 2-brópropánit (17,2 mL, 183 mmol) adtunk. A kapott reakcióelegyet 85°C-on kevertettük 16 órán keresztül nitrogén atmoszférában. A reakcióelegyet lehűtöttük szobahőmérsékletre és csillapítottuk vízzel (300 mL) mielőtt extraháltuk CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-el (3x300 mL). A kombinált szerves extraktumokat megmostuk sóoldattal (300 mL), megszártottuk MgSO<sub>4</sub>-n, leszűrtük és bepároltuk *in vacuo*. A nyers anyagot megtisztítottuk szilikagél oszlopkromatográfiával EtOAc:heptánok 20/80 keverékével eluálva, ami a cím szerinti vegyületet eredményezte szintelen szilárd anyagként 12% kitermeléssel, 1,19 g.

<sup>1</sup>H NMR (400MHz CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 1.30 (s, 3H), 1.32 (s, 3H), 3.20 (m, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.63 (dd, 1H), 7.78 (dd, 1 H).  
LCMS (12. rendszer): Rt = 2,71 perc MS m/z ionizálás nélkül.

### 35. preparátum

#### 1-Bróm-4-(izopropilszulfonil)-2-metoxibenzol

[0241] Dioxánhoz (5 mL) és MeOH-hoz (0,216 mL) adtuk kálium-*tert*-butoxid (1M THF-ben, 5,16 mL) oldatát, és a keveréket 15 percen keresztül kevertettük. A keverékhez 1-bróm-2-fluor-4-(izopropilszulfonil)benzolt (34. preparátum, 500 mg, 1,78 mmol) adtunk és a reakcióelegyet 16 órán keresztül kevertettük 60°C-on. A lehűtött reakcióelegyet csillapítottuk vízzel (15 mL), és extraháltuk EtOAc-al (3x15 mL). A kombinált szerves extraktumokat megszártottuk MgSO<sub>4</sub>-n, leszűrtük és bepároltuk *in vacuo*. A nyers anyagot megtisztítottuk szilikagél oszlopkromatográfiával EtOAc/ heptánok 33/67- 100/0 grádiensével eluálva, ami a cím szerinti vegyületet eredményezte szintelen szilárd anyagként 75% kitermeléssel.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 1.31 (d, 6H), 3.20 (m, 1 H), 3.93 (s, 3H), 7.32-7.35 (m, 2H), 7.74 (d, 1 H).

### 36. preparátum

#### 2-(4-(izopropilszulfonil)-2-metoxifenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolán

[0242] 1-bróm-4-(izopropilszulfonil)-2-metoxibenzol (35. preparátum, 858 mg, 2,93 mmol) oldatához kálium-acetátot (862 mg, 8,78 mmol) és bisz(pinakolato)dibort (817 mg, 3,22 mmol) adtunk és a reakcióelegyet gáztalanítottuk nitrogénnel 30 percen keresztül. 1,1'-Bisz(difenilfoszfino)ferrocén palládium dikloridot (119 mg, 0,15 mmol) adtunk hozzá és a reakcióelegyet 110°C-on kevertettük 16 órán keresztül nitrogén atmoszférában. A lehűtött reakcióelegyet leszűrtük celitén keresztül és betöményítettük *in vacuo*. A maradékot megtisztítottuk szilikagél oszlopkromatográfiával EtOAc:heptánok (0:100-50:50-100:0) grádiensével eluálva, ami a cím szerinti vegyületet eredményezte piszkosfehér szilárd anyagként (1,30 g).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 1.28 (d, 6H), 1.37 (s, 12H), 3.18 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 7.30 (d, 1 H), 7.43 (dd, 1 H), 7.81 (d, 1 H).

### 37. preparátum

#### 5'-Bróm-2'-fluor-4-(izopropilszulfonil)-2-metoxi-1,1'-bifenil

[0243] 2-(4-(izopropilszulfonil)-2-metoxifenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolán (36. preparátum, 374 mg, 1,10 mmol) és 5-bróm-2-fluorjódbenzol (300 mg, 1,00 mmol) dioxánban (6 mL) és vízben (2,5 mL) lévő oldatához nátrium-karbonátot (317 mg, 3,00 mmol) adtunk. A keveréket gáztalanítottuk nitrogénnel 20 percen keresztül, tetrakis(trifenilfoszfino)palládium(0)-t (58,0 mg, 0,05 mmol) adtunk hozzá és a reakcióelegyet 100°C-on kevertettük nitrogén atmoszférában 12 órán keresztül. A lehűtött reakcióelegyet meghígítottuk vízzel (10 mL) és extraháltuk EtOAc-al (3x10 mL). A kombinált szerves extraktumokat megszártottuk MgSO<sub>4</sub>-n, leszűrtük és bepároltuk *in vacuo*. A nyers anyagot megtisztítottuk szilikagél oszlopkromatográfiával EtOAc/ciklohexán 25/75 keverékével eluálva, ami a cím szerinti vegyületet eredményezte sárga olajként 69% kitermeléssel, 0,27 g.



<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 1.35 (d, 6H), 3.25 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 7.03 (t, 1H), 7.41-7.50 (m, 4H), 7.54 (d, 1H).

LCMS: (11. rendszer): Rt = 2,79 perc MS m/z 406 [M81Br<sup>+</sup>NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>

### 38. preparátum

2-(6-Fluor-4'-(izopropilszulfonil)-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-3-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolán

[0244] 5'-bróm-2'-fluor-4-(izopropilszulfonil)-2-metoxi-1,1'-bifenil (37. preparátum, 267 mg, 0,69 mmol) és bisz(pinakolato)dibór (193 mg, 0,76 mmol) dioxánban (10 mL) lévő oldatához kálium-acetátot (202 mg, 2,07 mmol) adtunk és a reakcióelegyet gáztalanítottuk nitrogénnel 20 percen keresztül. 1,1'-Bisz(difenilfoszfin)ferrocén palládium dikloridot (28,0 mg, 0,03 mmol) adtunk hozzá és a reakcióelegyet 110°C-on kevertettük 14 órán keresztül nitrogén atmoszférában. A lehűtött reakcióelegyet leszűrjük celitén keresztül és betöményítettük *in vacuo*. Nem végeztünk további tisztítást, az anyagot közvetlenül felhasználtuk a következő lépésben. A cím szerinti vegyületet sötét olajként kaptuk meg kvantitatív kitermeléssel, 299 mg.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 1.26 (s, 12H), 1.35 (d, 6H), 3.24 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 7.14 (dd, 1H), 7.42-7.55 (m, 3H), 7.76 (dd, 1H), 7.84 (m, 1H).

LCMS (11. rendszer): Rt = 2,98 perc MS m/z 452 [M<sup>+</sup>NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>

### 39. preparátum

5-Bróm-2-metil-2,3-dihidro-1,2-benzizotiazol 1,1-dioxid

[0245] 5-bróm-2,3-dihidro-1,2-benzizotiazol 1,1-dioxid (200 mg, 0,92 mmol) és kálium-karbonát (128 mg, 0,92 mmol) EtOH-ban (2 mL) lévő szuszpenziójához jódmetánt (0,2 mL, 3,2 mmol) adtunk és a reakciót szobahőmérsékleten kevertettük 18 órán keresztül majd melegítettük 50°C-on 2 órán keresztül. A reakciót lehűtöttük, betöményítettük *in vacuo* és meghigítottuk DCM-el (20 mL). Az oldatot megmostuk vízzel (20 mL), megszártottuk Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>-n és betöményítettük *in vacuo*, ami a cím szerinti vegyületet eredményezte fehér szilárd anyagként (1,75 g, 83%).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 2.98 (s, 3H), 4.34 (s, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.70 (s, 2H).

LCMS Rt = 2,54 perc MS m/z 262 [M79Br+H]<sup>+</sup>

### 40. preparátum

Etil (3,5-diklóripiridazin-4-il)imidofórmát

[0246] 3,5-diklór-4-aminopiridazin (5 g, 31 mmol) trietil-ortoformátban (205 mL) lévő kevert szuszpenziójához piridínium-para-toluolszulfonátot (387 mg, 1,5 mmol) adtunk és a kapott oldatot melegítettük 100°C-on 16 órán keresztül. A reakcióelegyet lehűtöttük szobahőmérsékletre majd bepároltuk *in vacuo*, és a nyers maradékot megtisztítottuk szilikagél oszlopkromatográfiával hexán:EtOAc-al (80:20) eluálva, ami a cím szerinti vegyületet eredményezte világosbarna olajként 60% kitermeléssel, 4 g.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ ppm 1.34 (t, 3H), 4.36 (q, 2H), 8.17 (s, 1H), 9.28 (s, 1H).

LCMS (7. rendszer) Rt = 2,92 perc MS m/z 220 [M+H]<sup>+</sup>

### 41. preparátum

5'-Bróm-4-(etilszulfonil)-2'-fluor-2-metoxi-1,1'-bifenil

[0247] 4-bróm-1-fluor-2-jódbenzol (420 mg, 1,39 mmol), 2-(4-(etilszulfonil)-2-metoxifenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolán (21. preparátum, 500 mg, 1,53 mmol), 2M vizes nátrium-karbonát oldat (2,5 mL) és dioxán (10 mL) szuszpenzióját gáztalanítottuk nitrogénnel 30 percen keresztül. Tetrakisz(trifenilfoszfin)palládium(0)-t (80 mg, 0,07 mmol) adtunk hozzá és a reakciót felmelegítettük 110°C-ra és 1 órán keresztül kevertettük. A reakciót lehűtöttük szobahőmérsékletre, meghigítottuk vízzel (10 mL), extraháltuk EtOAc-al (2x10 mL), megszártottuk Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>-n,

leszűrtük és betöményítettük vákuumban. A maradékot megtisztítottuk szilikagél oszlopkromatográfia alkalmazásával heptánok/EtOAc 7/3 keverékével eluálva, ami a cím szerinti vegyületet eredményezte halványsárga szilárd anyagként 73% kitermeléssel, 418 mg.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 1.37 (t, 3H), 3.18 (q, 2H), 3.82 (s, 3H), 7.03 (1H, dd), 7.46 (m, 4H), 7.59 (d, 1 H).

LCMS (12. rendszer): Rt = 3,21 perc MS m/z ionizálás nélkül.

#### 42. preparátum

##### 2-(4'-(Etilszulfonil)-6-fluor-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-3-yl)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolán

[0248] 5'-bróm-4-(etilszulfonil)-2'-fluor-2-metoxi-1,1'-bifenil (**41. preparátum**, 400 mg, 1,07 mmol), bisz(pinakolato)dibór (300 mg, 1,18 mmol), bisz(difenilfoszfino)ferrocén]diklórpaládium(II) (87,4 mg, 0,107 mmol) és kálium-acetát (315 mg, 3,21 mmol) dioxánban (20 mL) lévő szuszpenzióját gáztalanítottuk nitrogénnel 20 percen keresztül és előmelegített főzőlapra raktuk 100°C-on. A reakciót 100°C-on kevertettük 18 órán keresztül, lehűtöttük szobahőmérsékletre, leszűrtük celiten keresztül, és megmostuk CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-el (10 mL). Vízet (20 mL) adtunk hozzá és a vizes réteget extraháltuk CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-el (2x10 mL). A kombinált szerves rétegeket megszártottuk Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>-n, leszűrtük és betöményítettük vákuumban. A maradékot megtisztítottuk szilikagél oszlopkromatográfia alkalmazásával heptánok:EtOAc 8:2 keverékével eluálva, ami a cím szerinti vegyületet eredményezte halványsárga szilárd anyagként 93% kitermeléssel 391 mg.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 1.36 (t, 3H), 1.37 (12H, s), 3.19 (q, 2H), 3.82 (s, 3H), 7.14 (dd, 1H), 7.41 (m, 2H), 7.49 (d, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.82 (dd, 1H).

LC (12. rendszer): Rt = 3,49 perc

#### 43. preparátum

##### 5'-Bróm-2'-fluor-N-metilbifenil-4-szulfonamid

[0249] 4-bróm-1-fluor-2-jódbenzol (207 mg, 0,69 mmol) vízmentes dioxánban (3,4 mL) lévő oldatához [4-(metilszulfonil)fenil]borsavat (148 mg, 0,69 mmol) és vizes Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> oldatot (2M, 1,03 mL, 2,06 mmol) adtunk. Nitrogéngáz sugarat buborékolattunk át a reakcióelegyen 6 percen keresztül. Tetrakis(trifenilfoszfino) palládium(0)-t (24 mg, 0,021 mmol) adtunk hozzá és a keveréket melegítettük mikrohullámú sugárással 120°C-on 12 percen keresztül. A reakcióelegyet lehűtöttük, meghűtöttük EtOAc-al, vizes Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>-val kezeljük és leszűrtük, a szilárd anyagot mostuk EtOAc-al amíg a vegyület teljesen eluálódik. A szűrletet bepárooltuk *in vacuo*. A maradékot megtisztítottuk szilikagél oszlopkromatográfiával heptán:EtOAc 100:0 - 60:40 gradienssel eluálva, ami a cím szerinti vegyületet eredményezte tiszta szintelen maradékként 67% kitermeléssel, 159 mg.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 2.74 (d, 3H), 4.38 (q, 1 H), 7.10 (dd, 1 H), 7.51 (ddd, 1 H), 7.59 (dd, 1 H), 7.66 - 7.71 (m, 2H), 7.93 - 7.98 (m, 2H).

LCMS (8. rendszer) Rt= 3,40 perc MS m/z 344 [M+H]<sup>+</sup>

#### 44. preparátum

##### 2'-Fluor-N-metil-5'-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolán-2-yl)bifenil-4-szulfonamid

[0250] 5'-Bróm-2'-fluor-N-metilbifenil-4-szulfonamidot (**43. preparátum**, 157 mg, 0,46 mmol), bisz(pinakolato)dibórt (128 mg, 0,50 mmol) és kálium-acetátot (134 mg, 1,37 mmol) fészuszpendáltunk vízmentes dioxánban, amely 1% dimetilszulfoxidot (v/v) (2,30 mL) tartalmazott mikrohullámú fiolában, és nitrogéngáz sugarat buborékolattunk át a szuszpenzió 5 percen keresztül. Diklór[1,1'-bisz(difenilfoszfino)-ferrocén]palládium(II)-t (19 mg, 0,023 mmol) adtunk azután hozzá, a fiolát lezártuk és a vörös keveréket melegítettük 100°C-on 18 órán keresztül. A reakcióelegyet lehűtöttük és meghűtöttük EtOAc-al (30 mL) és vízzel (30 mL) és leszűrtük celite dugón keresztül. A szerves fázist extraháltuk és

a vizes réteget vissza-extraháltuk EtOAc-al (2 x 10 mL). A szerves fázisokat kombináltuk, megmostuk sóoldattal (10 mL), megszáritottuk  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ -n, leszűrtük és a szűrletet bepároltuk *in vacuo*. A maradékot megtisztítottuk szilikagél oszlopkromatográfiával heptán:EtOAc 100:0 - 60:40 gradiensével eluálva, ami a cím szerinti vegyületet eredményezte világos csereszínű szilárd anyaggként 86% kitermeléssel, 153 mg.

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  ppm 1.36 (s, 12H), 2.72 (d, 3H), 4.25 - 4.43 (m, 1 H), 7.19 (dd, 1 H), 7.74 (dd, 2H), 7.82 - 7.87 (m, 1 H), 7.89 - 7.96 (m, 3H).

LCMS (8. rendszer)  $R_t$  = 3,77 perc MS  $m/z$  392  $[\text{M}+\text{H}]^+$

#### 45. preparátum

##### 2-[4-(Etilszulfonil)-2-fluorfenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolán

[0251] 1-Bróm-4-(etilszulfonil)-2-fluorbenzolt (19. preparátum, 200 mg, 0,75 mmol), bisz(pinakolato)dibór (200 mg, 0,79 mmol) és kálium-acetátot (270 mg, 2,25 mmol) felszuszpendáltunk dimetilszulfoxidban (5,0 mL), és nitrogéngáz sugarat buborékkoltattunk át a szuszpenzió 5 percen keresztül. Diklór[1,1'-bisz(difenilfoszfino)-ferrocén]palládium(II)-t (18 mg, 0,022 mmol) adtunk azután hozzá, és a keveréket melegítettük  $90^\circ\text{C}$ -on 16,5 órán keresztül. A reakcióelegyet lehűtöttük és meghígítottuk EtOAc-al (30 mL) és félig feltölti vizes sóoldattal (10 mL). A szerves fázist extraháltuk és a vizes réteget vissza-extraháltuk EtOAc-al (10 mL). A szerves rétegeket kombináltuk, megszáritottuk  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ -n, leszűrtük és a szűrletet bepároltuk *in vacuo*. A kapott anyagot megtisztítottuk szilikagél oszlopkromatográfiával heptán:EtOAc 100:0 - 1:1 gradienssel eluálva, ami a cím szerinti vegyületet eredményezte világossárga szilárd anyaggként 70% kitermeléssel, 170 mg.

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  ppm 1.27 - 1.30 (m, 3H), 1.39 (s, 12H), 3.13 (q, 2H), 7.58 (dd, 1 H), 7.68 (dd, 1H), 7.95 (dd, 1 H).

#### 46. preparátum

##### 5'-Bróm-4-(etilszulfonil)-2,2'-difluorbifenil

[0252] 2-[4-(etilszulfonil)-2-fluorfenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolán (45. preparátum, 102 mg, 0,33 mmol) és 4-bróm-1-fluor-2-jódbenzol (108 mg, 0,36 mmol) toluolban (0m56 mL) és etanolban (0,14 mL) lévő oldatához vizes  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  oldatot (1M, 0,55 mL, 0,55 mmol) adtunk. Nitrogéngáz sugarat buborékkoltattunk át a reakcióelegyen 5 percen keresztül. Diklór[1,1'-bisz(difenilfoszfino)-ferrocén]palládium(II)-t (13 mg, 0,016 mmol) adtunk azután hozzá, és a keveréket melegítettük  $80^\circ\text{C}$ -on 1 órán keresztül. A reakcióelegyet lehűtöttük, meghígítottuk vízzel (20 mL) és extraháltuk EtOAc-al (3 x 20 mL). A kombinált szerves rétegeket megmostuk sóoldattal, megszáritottuk vízmentes  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ -n, leszűrtük, és a szűrletet bepároltuk *in vacuo*. A maradékot megtisztítottuk szilikagél oszlopkromatográfiával heptán:EtOAc 100:0 - 70:30 gradienssel eluálva, ami a cím szerinti vegyületet eredményezte világossárga szilárd anyaggként 57% kitermeléssel, 67 mg.

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  ppm 1.36 (t, 3H), 3.19 (q, 2H), 7.12 (t, 1 H), 7.53-7.59 (m, 2H), 7.61 (t, 1H), 7.75 (dd, 1 H), 7.80 (dd, 1 H).

GCMS  $R_t$  = 5,39 perc MS  $m/z$  361  $[\text{M}^{79}\text{Br}+\text{H}]^+$

#### 47. preparátum

##### 2-[4'-(Etilszulfonil)-2',6'-difluorbifenil-3-yl]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolán

[0253] A 42. preparátum szerinti ismertett eljárással készült 5'-bróm-4-(etilszulfonil)-2,2'-difluorbifenil (46. preparátum) és bisz(pinakolato)dibór alkalmazásával, ami a cím szerinti vegyületet eredményezte világossárga szilárd anyaggként 62% kitermeléssel, 53 mg.

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  ppm 1.34 (t, 3H), 1.36 (s, 12H), 3.18 (q, 2H), 7.21 (dd, 1 H), 7.64 (m, 1 H), 7.72 (dd, 1 H), 7.77 (dd, 1 H), 7.82 - 7.86 (m, 1 H), 7.88 - 7.93 (m, 1 H).

#### 48. preparátum

##### 2-(4'-Etilszulfonil-6-fluorbifenil-3-il)-4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolán

[0254] 1,1'-bisz(difenilfoszfino)ferrocén palládium diklorid (314 mg, 0,38 mmol), kálium-acetát (2,26 g, 23,1 mmol), bisz(pinakolato)dibór (2,15 g, 8,46 mmol) és 5'-bróm-2'-fluorbifenil-4-il etil szulfon (49. preparátum, 2,64 g, 7,71 mmol) vízmentes dioxánban (80 mL) lévő oldatát  $120^\circ\text{C}$ -on melegítettük 3 órán keresztül. A reakcióelegyet lehűtöttük szobahőmérsékletre, és azután leszűrtük celitén keresztül és megmostuk  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -el (100 mL). A szűrletet bepároltuk *in vacuo*, ami nyers terméket eredményezett sötétbarna olajként. A maradékot megtisztítottuk szilikagél oszlopkromatográfiával heptán:EtOAc 1:1 keverékével eluálva, ami a cím szerinti vegyületet eredményezte piszkosfehér szilárd anyagként 73% kitermeléssel, 2,15 g.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  ppm 1.31 (t, 3H), 1.35 (s, 12H), 3.15 (q, 2H), 7.18 (dd, 1 H), 7.75-7.79 (m, 2H), 7.84 (ddd, 1 H), 7.90 (dd, 1 H), 7.94-7.98 (m, 2H).

LCMS (1. rendszer) Rt= 2,95 perc MS m/z 391  $[\text{M}+\text{H}]^+$

#### 49. preparátum

##### 5'-Bróm-2'-fluorbifenil-4-il etil szulfon

[0255] 4-bróm-1-fluor-2-jódbenzol (2,80 g, 9,30 mmol) és 4-(etilszulfonil)benzoesav (2,27 g, 10,6 mmol), vízmentes 1,4-dioxánban (120 mL) lévő gáztalanított szobahőmérsékletű oldatához vizes  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  oldatot (1M, 46,5 mL, 46,5 mmol) adtunk, majd tetrakisztrifenilfoszfin palládium(0)-t (537 mg, 0,465 mmol). A kissé sárga oldatot 3 alkalommal gáztalanítottuk vákuum/nitrogén újratöltéssel, és azután melegítettük  $100^\circ\text{C}$ -on kevertetéssel 2 órán keresztül. A reakcióelegyet lehűtöttük, azután felszuszpendáljuk  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -ben (50 mL) és leszűrtük celite párnán keresztül. A párnát alaposan leöblítettük  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -el (100 mL) és a szűrletet megmostuk vízzel (2 x 50 mL), majd megszáritottuk vízmentes  $\text{MgSO}_4$ -n, leszűrtük és bepároltuk *in vacuo*, ami nyers terméket eredményezett sárga olajként. A szilikagél oszlopkromatográfiával történő tisztítás heptán:EtOAc 1:1 keverékével eluálva a cím szerinti vegyületet eredményezte színtelen olajként 84% kitermeléssel, 2,696 g.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  ppm 1.32 (t, 3H), 3.19 (q, 2H), 7.09 (dd, 1 H), 7.50 (ddd, 1 H), 7.59 (dd, 1 H), 7.71 (d, 2H), 7.98 (d, 2H).

LCMS (4. rendszer): Rt = 1,37 perc MS m/z 345  $[\text{M}^{81}\text{Br}+\text{H}]^+$

#### 50. preparátum

##### 1-Bróm-2-(difluormetil)-4-fluorbenzol

[0256] 2-bróm-5-fluorbenzaldehyd (1,00 g, 4,92 mmol)  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -ben (10 mL) lévő  $0^\circ\text{C}$ -os oldatához  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -ben (5 mL) lévő dietilaminoszulfur trifluoridot (0,98 mL, 7,38 mmol) adtunk. A reakciót hagytuk felmelegedni szobahőmérsékletre, és 18 órán keresztül kevertettük. A reakcióelegyet  $\text{NaHCO}_3$  telített vizes oldatába (10 mL) öntöttük, és a szerves anyagokat extraháltuk  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -vel (2 x 20 mL), megszáritottuk  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ -n, leszűrtük és betöményítettük vákuumban, ami a cím szerinti vegyületet eredményezte narancsszínű olajként (928 mg, 84%).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  ppm 6.81 (t, 1H), 7.04 (m, 1H), 7.37 (dd, 1H), 7.58 (m, 1H).

$^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  -115.7 (d, 2F), -112.1 (s, 1F) ppm.

LCMS (12. rendszer): Rt = 2,87 perc MS m/z ionizálás nélkül.

#### 51. preparátum

##### (4-Bróm-3-(difluormetil)fenil)etil)szulfán

[0257] 1-Bróm-2-(difluormetil)-4-fluorbenzolt (**50. preparátum**, 772 mg, 3,43 mmol) és nátrium-etántiolátot (352,7 mg, 3,77 mmol) DMSO-ban (5 mL) melegítettünk 50 °C-on 18 órán keresztül. Hűtés közben vizet (70 mL) adtunk a reakcióelegyhez, a terméket extraháltuk EtOAc-al (20 mL x 3). A kombinált szerves rétegeket betöményítettük, ami a nyers terméket eredményezte, amelyet megtisztítottuk szilikagél oszlopkromatográfiával heptánnal eluálva, ami a cím szerinti vegyületet eredményezte szintelen olajként (260 mg, 28%).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 1.33 (3H, t), 2.98 (2H, q), 6.88 (1H, t), 7.25 (1H, d), 7.50 (1 H, d), 7.56 (1 H, s).

LCMS (12. rendszer): Rt = 3,40 perc MS m/z ionizálás nélkül.

### 52. preparátum

#### 1-Bróm-2-(difluormetil)-4-(etil-szulfonil)benzol

[0258] (4-bróm-3-(difluormetil)fenil)etil-szulfán (**51. preparátum**, 260 mg, 0,97 mmol) és 3-klórperoxibenzooesav (722 mg, 2,92 mmol) CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-ben (10 mL) lévő oldatát kevertettük 66 órán keresztül. Kálium-karbonátot (2M, 20 mL) adtunk hozzá és a vízes fázist extraháltuk CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-el (20 mL x 2). A kombinált szerves rétegeket betöményítettük, és a terméket megtisztítottuk fordított fázisú oszlopkromatográfiával acetonitril+0,1% hangyasav és víz +0,1% hangyasav 3:97 - 60:40 gradiensével eluálva, ami a cím szerinti vegyületet eredményezte szintelen olajként 35%, 120 mg.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 1.30 (3H, t), 3.16 (2H, q), 6.94 (1H, t), 7.04-7.89 (2H, m), 8.19 (1 H, s).

LCMS (12. rendszer): Rt = 2,56 perc MS m/z ionizálás nélkül.

### 53. preparátum

#### tert-butil(4-klór-3-jódfenoxi)dimetilszilán

[0259] 4-klór-3-jódfenol (2 g, 7,86 mmol) vízmentes 2-metiltetrahydrofuranban (10 mL) lévő oldatához adtunk tert-butildimetilszilil kloridot (1,23 g, 8,28 mmol) majd imidazolt (642 mg, 68,1 mmol). A kapott keveréket szobahőmérsékleten kevertettük 3 órán keresztül. EtOAc-t (10 mL) adtunk hozzá és a keveréket megmostuk vízes nátrium-hidroxid oldattal (2M, 3x10 mL), vízzel (10 mL) és sóoldattal (10 mL), megszárítottuk Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>-n és betöményítettük *in vacuo*. A maradékot megtisztítottuk szilikagél oszlopkromatográfiával heptán:EtOAc 90:10 keverékkel eluálva, ami a cím szerinti vegyületet eredményezte szintelen olajként 30% kitermeléssel, 870 mg.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 0.00 (s, 6H), 0.78 (s, 9H), 6.57 (dd, 1H), 7.07 (d, 1H), 7.17 (d, 1H).

LCMS (11. rendszer): Rt = 3,55 perc ionizálás nélkül.

### 54. preparátum

#### 6-klór-4-(etil-szulfonil)-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-3-ol

[0260] tert-butil(4-klór-3-jódfenoxi)dimetilszilán (**53. preparátum**, 102 mg, 0,28 mmol), 2-(4-(etil-szulfonil)-2-metoxifenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolán (**21. preparátum**) (90 mg, 0,28 mmol) és vízes cézium-karbonátoldat (1M, 0,55 mL, 0,55 mmol) dioxánban (4 mL) lévő oldatát gáztalanítottuk nitrogénnel 10 percen keresztül, majd hozzáadtunk 1,1'-bisz(difenilfoszfino)ferrocén-palládium(II)dikloridot (11,0 mg, 0,014 mmol). A kapott keveréket melegítettük 100 °C-on 3 órán keresztül és azután lehűtöttük szobahőmérsékletre. A keveréket particionáltuk víz (15 mL) és EtOAc (15 mL) között, a vízes réteget azután extraháltuk EtOAc-al (2x15 mL). A szerves rétegeket kombináltuk és megmostuk sóoldattal (25 mL), megszárítottuk MgSO<sub>4</sub>-n és azután betöményítettük *in vacuo*. Dioxánban (4 mL) lévő 4M HCl-t adtunk a maradékhoz, és a keveréket szobahőmérséklet kevertettük 40 órán keresztül. Miután betöményítettük *in vacuo*. NH<sub>3</sub> oldatot (7M MeOH-ban, 2 mL) adtunk a maradékhoz, és a keveréket újrabetöményítettük *in vacuo*. A maradékot megtisztítottuk szilikagél oszlopkromatográfiával ciklohexán/EtOAc 70:30 keverékkel eluálva, ami a cím szerinti vegyületet eredményezte sárga gumiként 72% kitermeléssel, 65 mg.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  ppm 1.35 (t, 3H), 3.19 (q, 2H), 3.85 (s, 3H), 5.23 (br s, 1 H), 6.75 (d, 1 H), 6.82 (dd, 1 H), 7.31 (d, 1 H), 7.35 (d, 1 H), 7.45 (d, 1 H), 7.54 (dd, 1 H).

LCMS (13. rendszer): Rt = 2,30 perc MS m/z 325 [M-H].

### 55. preparátum

6-klór-4'-(etil-szulfonil)-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-3-il trifluormetánszulfonát

[0261] 6-klór-4'-(etil-szulfonil)-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-3-ol (54. preparátum, 100 mg, 0,31 mmol) és 2,6-lutidin (42,0  $\mu\text{L}$ , 0,37 mmol)  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -ben lévő jéghideg oldatához trifluormetánszulfonsav-anhidridet (62,0  $\mu\text{L}$ , 0,37 mmol) adtunk. A kapott keveréket szobahőmérsékleten kevertettük 1 órán keresztül. További 2,6-lutidint (21,0  $\mu\text{L}$ , 0,19 mmol) és trifluormetánszulfonsav-anhidridet (31,0  $\mu\text{L}$ , 0,19 mmol) adtunk hozzá, és a keveréket további 1 órán keresztül kevertettük. Miután betöményítettük *in vacuo*, a maradékot megtisztítottuk szilikagél oszlopkromatográfiával ciklohexán/EtOAc 70:30 keverékével eluálva, ami a cím szerinti vegyületet eredményezte sárga olajként 96% kitermeléssel, 135 mg.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  ppm 1.36 (t, 3H), 3.19 (q, 2H), 3.87 (s, 3H), 7.22 (d, 1 H), 7.25-7.28 (m, 1 H), 7.40 (d, 1 H), 7.49 (d, 1 H), 7.57 (m, 2H).

$^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  -72.7 (s) ppm.

LCMS (12. rendszer): Rt = 3,28 perc MS m/z ionizálás nélkül.

### 56. preparátum

2-(6-Klór-4'-(etil-szulfonil)-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-3-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolán

[0262] 6-klór-4'-(etil-szulfonil)-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-3-il trifluormetánszulfonát (55. preparátum, 130 mg, 0,28 mmol), bisz(pinakolato)dibór (86,0 mg, 0,34 mmol) és kálium-acetát (97,0 mg, 3,30 mmol) vízmentes dioxánban (5 mL) lévő oldatát gáztalanítottuk nitrogénnel 10 percen keresztül, majd hozzáadtunk 1,1'-bisz(difenilfoszfino)ferrocén-palládium(II)dikloridot (23,0 mg, 0,028 mmol). A kapott keveréket melegítettük 80°C-on 1 órán keresztül. További 1,1'-bisz(difenilfoszfino)ferrocén-palládium(II)dikloridot (23,0 mg, 0,028 mmol) adtunk hozzá, és a keveréket további 1 órán keresztül melegítettük. Miután lehűtöttük szobahőmérsékletre és betöményítettük *in vacuo*, a maradékot megtisztítottuk szilikagél oszlopkromatográfiával  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -el eluálva, ami a cím szerinti vegyületet eredményezte világossárga olajként 40% kitermeléssel, 50 mg.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  ppm 1.33 (m, 15H), 3.17 (q, 2H), 3.85 (s, 3H), 7.38 (d, 1 H), 7.44 (d, 1 H), 7.47 (d, 1 H), 7.54 (dd, 1 H), 7.67 (d, 1 H), 7.75 (dd, 1 H).

### 57. preparátum

4-Bróm-2-jód-1-metoxibenzol

[0263] jódmetánt (103  $\mu\text{L}$ , 1,65 mmol) adtunk 4-bróm-2-jódfenol (450 mg, 1,51 mmol) és kálium-karbonát (271 mg, 1,96 mmol) acetonban (10 mL) lévő oldatához. A kapott keveréket szobahőmérsékleten kevertettük 16 órán keresztül. Miután betöményítettük *in vacuo*, a keveréket particionáltuk víz (20 mL) és EtOAc (20 mL) között, és a vizes réteget extraháltuk EtOAc-al (2x15 mL). A szerves rétegeket kombináltuk és megmostuk sóoldattal (20 mL), megszártítottuk  $\text{MgSO}_4$  (s)-n, és betöményítettük *in vacuo*, ami a cím szerinti vegyületet eredményezte narancssárga olajként 92% kitermeléssel, 439 mg.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  ppm 3.86 (s, 3H), 6.68 (d, 1H), 7.41 (dd, 1H), 7.88 (d, 1 H).

LCMS (13. rendszer): Rt = 2,73 perc MS m/z ionizálás nélkül.

### 58. preparátum

3'-Bróm-4-(etil-szulfonil)-2,2'-dimetoxi-1,1'-bifenil

[0264] 4-bróm-2-jód-1-metoxibenzol (57. preparátum, 350 mg, 1,12 mmol), 2-(4-(etil-szulfonil)-2-metoxifenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolán (21. preparátum, 365 mg, 1,12 mmol) és vizes cézium-karbonát oldat (1M, 2,23 mL, 2,23 mmol) dioxánban (18 mL) lévő oldatát gáztalanítottuk nitrogénnel 10 percen keresztül, majd hozzáadtunk 1,1'-bisz(difenilfoszfino)ferrocén-palládium(II)dikloridot (46,0 mg, 0,0056 mmol). A kapott keveréket melegítettük 80°C-on 16 órán keresztül. Miután lehűtöttük szobahőmérsékletre és betöményítettük *in vacuo*, a nyers maradékot particionáltuk víz (30 mL) és EtOAc (30 mL) között. A vizes réteget extraháltuk EtOAc-al (2 x 20 mL). A szerves rétegeket kombináltuk és megmostuk sóoldattal (25 mL), megszártítottuk MgSO<sub>4</sub>-n és betöményítettük *in vacuo*. A maradékot megtisztítottuk szilikagél oszlopkromatográfiával heptánok/EtOAc keverékével (70:30) eluálva, ami a cím szerinti vegyületet eredményezte piszkosfehér szilárd anyagként 45% kitermeléssel, 150 mg.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 1.35 (t, 3H), 3.16 (q, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 6.86 (d, 1 H), 7.32 (d, 1 H), 7.39 (d, 1 H), 7.45 (m, 2H), 7.52 (dd, 1 H).

LCMS (13. rendszer): Rt = 2,58 perc MS m/z ionizálás nélkül.

### 59. preparátum

#### 2-(4'-(Etilszulfonil)-2',6-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-3-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolán

[0265] 5'-bróm-4-(etilszulfonil)-2,2'-dimetoxi-1,1'-bifenil (58. preparátum, 150 mg, 0,39 mmol), bisz(pinakolato)dibór (119 mg, 0,47 mmol) és kálium-acetát (134 mg, 1,36 mmol) vízmentes dioxánban (8 mL) lévő oldatát gáztalanítottuk nitrogénnel 10 percen keresztül, majd hozzáadtunk 1,1'-bisz(difenilfoszfino)ferrocén-palládium(II)dikloridot (32 mg, 0,039 mmol). A kapott keveréket melegítettük 90°C-on 9 órán keresztül. Miután lehűtöttük szobahőmérsékletre a keveréket particionáltuk víz (30 mL) és EtOAc (20 mL) között. A vizes réteget extraháltuk EtOAc-al (3 x 20 mL). A szerves rétegeket kombináltuk és megmostuk sóoldattal (30 mL), megszártítottuk MgSO<sub>4</sub> és betöményítettük *in vacuo*. A maradékot megtisztítottuk szilikagél oszlopkromatográfiával CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/heptánok/EtOAc 55:40:5 keverékével eluálva, ami a cím szerinti vegyületet eredményezte fehér szilárd anyagként 62% kitermeléssel, 105 mg.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 1.32 (m, 15H), 3.16 (q, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 6.98 (d, 1 H), 7.41 (m, 2H), 7.51 (dd, 1 H), 7.63 (d, 1 H), 7.84 (dd, 1 H).

LCMS (11. rendszer) Rt= 2,82 perc MS m/z 433 [M+H]<sup>+</sup>

### 60. preparátum

#### 2-(3-Brómfenil)-2,3-dihidro-1H-1,3-diaza-2-borafenalén

[0266] 3-brómbenzol bórsav (20 g, 0,1 mol) és naftalén-1,8-dianin (17,3 g, 0,11 mol) vízmentes toluolban (600 mL) lévő oldatát reflux mellett melegítettük 16 órán keresztül. A reakcióelegyet lehűtöttük szobahőmérsékletre majd betöményítettük *in vacuo*. A maradékot megtisztítottuk szilikagél oszlopkromatográfiával petroléter:EtOAc 5:1 keverékével eluálva, ami a cím szerinti vegyületet eredményezte sötét szilárd anyagként 54% kitermeléssel, 23g.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 5.91 (s, 2H), 6.35 (d, 2H), 7.00 (d, 2H), 7.06-7.09 (m, 2H), 7.24-7.26 (m, 1 H), 7.47-7.55 (m, 2H), 7.69 (s, 1 H).

### 61. preparátum

#### 2-[3-(4,4,5,5-Tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)fenil]-2,3-dihidro-1H-1,3-diaza-2-borafenalén

[0267] 2-(3-brómofenil)-2,3-dihidro-1H-1,3-diaza-2-borafenalén (60. preparátum, 23 g, 0,071 mol), bisz(pinakolato)dibór (22 g, 0,086 mol) és triciklohexilfoszfin (1 g, 3,6 mmol) vízmentes dioxánban (400 mL) lévő oldatához kálium-acetátot (28 g, 0,284 mol) adtunk. A kapott oldatot gáztalanítottuk. Azután bisz(dibenzilidénaceton) dipalládiumot (2 g, 36 mmol) adtunk hozzá egy részleiben, és a reakcióelegyet légtelenítettük nitrogénnel három

alkalommal mielőtt reflux mellett 16 órán keresztül kevertették. A reakcióelegyet lehűtöttük szobahőmérsékletre majd betöményítettük *in vacuo*. A maradékot megtisztítottuk szilikagél oszlopkromatográfiával petroléter:EtOAc 5:1 keverékével eluálva, ami a cím szerinti vegyületet eredményezte sárga szilárd anyagként 61% kitermeléssel, 16g.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 1.37 (s, 12H), 6.12 (d, 1 H), 6.43 (d, 2H), 7.04-7.16 (m, 4H), 7.41-7.42 (m, 1H), 7.72-7.77 (m, 1H), 7.89-7.90 (m, 1H), 8.09 (s, 1H).

#### 62. preparátum

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

[0268] 2-[3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)fenil]-2,3-dihidro-1H-1,3-diaza-2-borafenalén (61.

preparátum, 7,8 g, 21,1 mmol), 4-klór-7-etil-7H-imidazo[4,5-c]piridazin (8. preparátum, 2,6 g, 14,1 mmol) és cézium-karbonát (13,8 g, 42,3 mmol) dioxánban (160 mL) és vízben (13 mL) lévő szobahőmérsékletű oldatát gáztalanítottuk. 1,1'-bisz(di-*tert*-butilfoszfin) ferrocén palládium dikloridot (0,91 g, 1,4 mmol) adtunk azután hozzá egy részletben és a reakcióelegyet ismét légtelenítettük nitrogéngázzal három alkalommal. A kapott oldatot azután kevertették reflux mellett 16 órán keresztül. A reakcióelegyet lehűtöttük szobahőmérsékletre és azután betöményítettük *in vacuo*. A maradékot megtisztítottuk szilikagél oszlopkromatográfiával CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH, 50:1 keverékével eluálva, ami a cím szerinti vegyületet eredményezte sárga szilárd anyagként 83,6% kitermeléssel.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 1.69 (t, 3H), 4.58 (q, 2H), 6.23 (s, 2H), 6.44 (d, 2H), 7.06 (d, 2H), 7.12-7.16 (m, 2H), 7.61-7.65 (m, 1H), 7.76 (d, 1H), 8.21 (d, 1H), 8.28 (s, 1 H), 8.45 (s, 1 H), 9.39 (s, 1 H).

#### 63. preparátum

3-(7-Etil-7H-imidazo[4,5-c]piridazin-4-il)benzobórsav

[0269] 2-[3-(7-etil-7H-imidazo[4,5-c]piridazin-4-il)-fenil]-2,3-dihidro-1H-1,3-diaza-2-borafenalén (62. preparátum, 10,5 g, 26,9 mmol) THF-ben (400 mL) lévő szobahőmérsékletű oldatához 5N sósav vizes oldatot (110 mL, 0,55 mol) adtunk és a kapott reakcióelegyet kevertették reflux mellett 16 órán keresztül. Miután lehűtöttük szobahőmérsékletre, a reakcióelegyet leszűrjük és a szűrletet semlegesítettük kálium-karbonáttal pH=6-ig. A kapott csapadékot leszűrjük és a szűrőpogácsát megmostuk kis mennyiségű EtOAc-al. Az összegyűjtött szilárd anyagot megszártítottuk vákuumban, ami a cím szerinti vegyületet eredményezte piszkosfehér szilárd anyagként 62,4% kitermeléssel, 4,5 g. Ezt közvetlenül vittük a következő lépésre.

#### 64. preparátum

2-(4'-Etilszulfonil-6-fluorbifenil-3-il)-2,3-dihidro-1H-1,3-diaza-2-borafenalén

[0270] 4-(etilaszulfonil)benzobórsav (0,90 g, 4,22 mmol) vízmentes DMF-ben (20 mL) lévő oldatához 2-(3-klór-4-fluorfenil)-2,3-dihidro-1H-1,3-diaza-2-borafenalént (81. preparátum, 1,00 g, 3,37 mmol) és kálium-foszfátot (2,87 g, 13,5 mmol) adtunk és a reakcióelegyet gáztalanítottuk argonnal 30 percen keresztül. Ehhez adtunk 2-diciklohexilfoszfin-2',6'-dimetoxibifenilt (276,7 mg, 0,67 mmol), majd trisz (dibenzilidénacetone)palládium (0)-t (154 mg, 0,168 mmol) és a kapott oldatot melegítettük 100°C-on kevertetve 12 órán keresztül. A reakcióelegyet lehűtöttük, azután átszűrjük celite párnán. A párnát alaposan leöblítettük EtOAc-al (100 mL) és a szűrletet megmostuk vízzel (2 x 50 mL) azután telített sóoldattal és megszártítottuk vízmentes MgSO<sub>4</sub>-n, leszűrjük és bepárooltuk *in vacuo*, ami nyers terméket eredményezett sárga olajként. A maradékot megtisztítottuk szilikagél oszlopkromatográfiával CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH 98:2 keverékével eluálva, ami a cím szerinti vegyületet eredményezte színtelen olajként 42% kitermeléssel, 600 mg.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 1.31 (t, 3H), 3.18 (q, 2H), 5.99 (s, 1 H), 6.42 (d, 2H), 7.07 (d, 2H), 7.14 (t, 3H), 7.68-7.70 (m, 2H), 7.78 (d, 2H), 8.00 (d, 2H).

#### 38. preparátum



(4'-Etilszulfonil)-6-fluorbifenil-3-il)bórsav

[0271] Ezt a terméket a **63. preparátum** esetiében fent ismertetett eljárással állítottuk elő, 2-(4'-etilszulfonil-6-fluorbifenil-3-il)-2,3-dihidro-1H-1,3-diaz-2-borafenalén (**64. preparátum**) alkalmazásával, ami a cím szerinti vegyületet eredményezte szintelen olajként 88% kitermeléssel, 378 mg.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ ppm 1.39 (t, 3H), 3.35 (q, 2H), 7.33 (dd, 1H), 7.83-7.88 (m, 3H), 7.98-8.03 (m, 3H), 8.23 (s, 2H).

LCMS (9. rendszer) Rt= 3,04 perc MS m/z 309 [M+H]<sup>+</sup>

66. preparátum

5-Klór-4'-(etilszulfonil)-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-2-karbonitril

[0272] 2-(4-(etilszulfonil)-2-metoxifenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolán (**21. preparátum**, 542 mg, 1,66 mmol) dioxánban (10 mL) és vízben (2 mL) lévő oldatához 2-bróm-4-klórbenzonitrilt (300 mg, 1,38 mmol) és nátrium-karbonátot (441 mg, 4,16 mmol) adtunk. A reakciót gáztalanítottuk és azután tetrakisz(trifenilfoszfin) palládium(0)-t (160 mg, 0,14 mmol) adtunk hozzá és a reakcióelegyet tovább gáztalanítottuk. A reakciót előmelegített (110 °C) főzőlapra raktuk 16 órára. A reakcióelegyet lehűtöttük szobahőmérsékletre és átszűrtük celiten és az oldószert eltávolítottuk *in vacuo*. A nyers anyagot megtisztítottuk szilikagél oszlopkromatográfiával EtOAc:ciklohexán 1:1 keverékével eluálva, ami a cím szerinti vegyületet eredményezte sötét szilárd anyagként 62% kitermeléssel, 0,345 g.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 1.35 (t, 3H), 3.16 (q, 2H), 3.92 (s, 3H), 7.40 - 7.53 (m, 4H), 7.59 - 7.62 (dd, 1 H) 7.70 (d, 1 H).

LCMS (11. rendszer): Rt = 2,62 perc MS m/z ionizálás nélkül.

67. preparátum

(6-Ciano-4'-(etilszulfonil)-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-3-il)bórsav

[0273] 5-klór-4'-(etilszulfonil)-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-2-karbonitril (**66. preparátum**, 330 mg, 0,985 mmol) dioxánban (5 mL) lévő oldatához bisz(difenilfoszfino)ferrocén-palládium(II)dikloridot (30 mg, 0,12 mmol), kálium-acetátot (290 mg, 2,95 mmol) és bisz(pinakolato)dibórt (3,75 mg, 1,48 mmol) adtunk. A reakciót gáztalanítottuk és azután előmelegített (110 °C) főzőlapra raktuk 16 órára. A reakcióelegyet lehűtöttük szobahőmérsékletre és átszűrtük celiten és az oldószert eltávolítottuk *in vacuo*. A nyers anyagot megtisztítottuk fordított fázisú oszlopkromatográfiával MeCN/H<sub>2</sub>O-val eluálva, hogy hidrolizáljuk a bórsavésztert, ami a cím szerinti vegyületet eredményezte 25% kitermeléssel, 85 mg.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 1.36 (t, 3H), 1.38 (q, 2H), 3.87 (s, 3H), 7.39-7.59 (m, 4H), 7.81-8.06 (m, 2H).

LCMS (11. rendszer): Rt = 2,20 perc MS m/z ionizálás nélkül.

68. preparátum

5'-Klór-4-(etilszulfonil)-2-fluór-2'-metoxi-1,1'-bifenil

[0274] (5-klór-2-metoxifenil)bórsav (714 mg, 1,68 mmol) dioxánban (5 mL) és vízben (1 mL) lévő oldatához 1-bróm-4-(etilszulfonil)-2-fluórbenzolt (**19. preparátum**, 450 mg, 1,68 mmol) és nátrium-karbonátot (534 mg, 5,04 mmol) adtunk. A reakciót gáztalanítottuk és azután tetrakisz(trifenilfoszfin) palládium(0)-t (194 mg, 0,17 mmol) adtunk hozzá és a reakcióelegyet tovább gáztalanítottuk. A reakciót előmelegített (110 °C) főzőlapra raktuk 16 órára. A reakcióelegyet lehűtöttük szobahőmérsékletre és átszűrtük celiten és az oldószert eltávolítottuk *in vacuo*. A nyers anyagot megtisztítottuk szilikagél oszlopkromatográfiával EtOAc:ciklohexán 40:60 keverékével eluálva, ami a cím szerinti vegyületet eredményezte barna olajként 90% kitermeléssel, 500 mg.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 1.35 (t, 3H), 3.18 (q, 2H), 3.80 (s, 3H), 6.94 (d, 1 H), 7.25 (d, 1 H), 7.38 (d, 1 H), 7.53 - 7.56 (m, 1 H), 7.66 (d, 1 H), 7.74 (d, 1 H).

<sup>19</sup>F NMR (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ -109.69 ppm

LCMS (13. rendszer): Rt = 2,60 perc MS m/z ionizálás nélkül.

### 69. preparátum

2-(4'-(Etilszulfonyl)-2'-fluor-6-metoxi-[1,1'-bifenil]-3-yl)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolán

[0275] 5'-klór-4-(etilszulfonyl)-2-fluor-2'-metoxi-1,1'-bifenil (68. preparátum, 500 mg, 1,52 mmol) 1,2-dimetoxietánban (7 mL) lévő oldatához kálium-acetátot (448 mg, 4,56 mmol), bisz(pinakolato)dibort (425 mg, 1,68 mmol), triciklohexilfoszfint (46,2 mg, 0,18 mmol) és trisz(dibenzilidénaceton)dipalládium(0)-t (69,6 mg, 0,076 mmol) adtunk. A reakcióelegyet gáztalanítottuk és reflux mellett melegítettük 85°C-on 16 órán keresztül. A reakcióelegyet lehűtöttük szobahőmérsékletre és átszűrük celite párnán. A szűrletet meghígítottuk EtOAc-al (50 mL) és megmostuk vízzel (50 mL) azután megszáritottuk MgSO<sub>4</sub>-n, leszűrjük és az oldószert eltávolítottuk *in vacuo*. A nyers anyagot megtisztítottuk fordított fázisú kromatográfiával (MeCN/víz, 0,1% hangyasav gradiens) és flash-kromatográfiával (EtOAc:heptánok 40:60), ami a cím szerinti terméket eredményezte fehér habként 15% kitermeléssel, 85 mg.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.31 - 1.35 (m, 15H), 3.17 (q, 2H), 3.84 (s, 3H), 7.00 (d, 1 H), 7.55 - 7.59 (m, 1 H), 7.64 (d, 1 H), 7.69 - 7.72 (m, 2H), 7.88 (d, 1 H) ppm.

<sup>19</sup>F NMR (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ -109.53 ppm.

### 70. preparátum

2-Bróm-1-fluor-4-((4-metoxibenzil)oxi)benzol

[0276] 3-bróm-4-fluorfenol (2,18 g, 11,4 mmol) DMF-ben (15 mL) lévő oldatához kálium-karbonátot (3,15 g, 22,8 mmol) adtunk részletekben szobahőmérsékleten. A keveréket kevertettük szobahőmérsékleten 10 percen keresztül azután 4-metoxibenzil-kloridot (1,55 mL, 11,4 mmol) adtunk hozzá cseppenként. A hozzáadás befejezése után a reakciót 60°C-on melegítettük nitrogén alatt 15 órán keresztül. A lehűtött reakcióelegyet csillapítottuk vízzel (50 mL), és extraháltuk EtOAc-al (3x50 mL). A kombinált extraktumokat megmostuk 1M vizes NaOH oldattal (50 mL) és sóoldattal (50 mL), majd megszáritottuk vízmentes MgSO<sub>4</sub>-n, leszűrjük és betöményítettük *in vacuo*, ami a nyers cím szerinti vegyületet eredményezte piszkosfehér szilárd anyagként kvantitatív kitermeléssel, 3,62 g.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 3.82 (s, 3H), 4.93 (s, 2H), 6.83 - 6.87 (m, 1 H), 6.91 (dt, 2H), 7.02 (dd, 1 H), 7.14 (dd, 1 H), 7.34 (m, 2H).

LC (11. rendszer): Rt = 2,99 perc

### 71. preparátum

2-(2-Fluor-5-((4-metoxibenzil)oxi)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolán

[0277] 2-bróm-1-fluor-4-((4-metoxibenzil)oxi)benzol (70. preparátum, 3,55 g, 11,4 mmol) dimetoxietánban (15 mL) lévő oldatához bisz(pinakolato)dibort (3,19 g, 12,6 mmol) és kálium-acetátot (1,68 g, 17,1 mmol) adtunk szobahőmérsékleten. A keveréket gáztalanítottuk és légtelenítettük nitrogénnel 3 alkalommal, azután trisz(dibenzilidénaceton)dipalládium(0)-t (313 mg, 0,34 mmol) és triciklohexilfoszfint (384 mg, 1,37 mmol) adtunk hozzá. A reakcióelegyet gáztalanítottuk és légtelenítettük nitrogéngázzal, adtunk reflux mellett melegítettük 15 órán keresztül. A lehűtött reakciót azután meghígítottuk EtOAc-al (50 mL) és átszűrük arbocelen keresztül a katalizátor-nyomok eltávolítására, átmosva friss EtOAc-al (2 x 25 mL). A szűrletet megmostuk vízzel (20 mL) és sóoldattal (20 mL), azután megszáritottuk vízmentes MgSO<sub>4</sub>-n, leszűrjük és betöményítettük *in vacuo*, ami a nyers terméket

eredményezte. A szilikagél oszlopkromatográfiával történő tisztítás heptánok:EtOAc 95:5 - 90:10 gradiensével eluálva a cím szerinti vegyületet eredményezte sárga pelyhes szilárd anyagként 65% kitermeléssel, 2,65 g.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 1.36 (s, 12H), 3.82 (s, 3H), 4.96 (s, 2H), 6.89-6.93 (m, 3H), 6.95 (d, 1H), 6.98 (dd, 1H), 7.31 (dd, 1H), 7.33-7.36 (m, 1H).

LC (13. rendszer): Rt = 2,90 perc.

#### 72. preparátum

##### 2-Bróm-5-(klórszulfonil)benzoészav

[0278] 0 °C-ra lehűtött klórszulfonsavhoz (100 mL) 2-brómbenzoészavat (20,0 g, 99,5 mmol) adunk részletenként 10 perc alatt. A reakcióelegyet felmelegítettük szobahőmérsékletre, és azután refluxig óvatosan 30 perc alatt 10°C-os lépésekkel, majd refluxon tartottuk 16 órán keresztül. Szobahőmérsékletre történő lehűtés után az oldatot csillapítottuk jeges vízzel 1 mL-es részletekben (2L). További jeget adunk hozzá szükség szerint, hogy a hőmérsékletet 5°C alatt tartjuk. A kapott csapadékot leszűrjük vákuumban és megszárítottuk vákuum szekrényben 4 óra alatt, ami a cím szerinti vegyületet eredményezte cseresznyű szilárd anyagként 95% kitermeléssel, 28,6 g.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 8.00 (s, 2H), 8.60 (s, 1H).

LCMS (13. rendszer): Rt = 2,07 perc.

#### 73. preparátum

##### 2-Bróm-5-(etilszulfonil)benzoészav

[0279] THF-ben (100 mL) feloldott 2-bróm-5-(klórszulfonil)benzoészavhoz (72. preparátum, 10,1 g, 33,8 mmol) hidrazin monohidrátot (3,32 mL, 67,6 mmol) adunk óvatosan 0 °C-on nitrogén alatt. Finom csapadék alakult ki, a reakciót hagyjuk felmelegedni szobahőmérsékletre 126 óra alatt mielőtt leszűrjük. A szilárd anyagot megmostuk heptánokkal, megszárítottuk csökkentett nyomáson és feloldottuk ipari metilált szeszbén (100 mL). Ehhez az oldathoz nátrium-acetátot (16,6 g, 203 mmol) és etil-jodidot (13,5 mL, 169 mmol) adunk és a reakciót refluxig melegítettük 20 órán keresztül. Miután lehűtöttük szobahőmérsékletre az oldószert eltávolítottuk csökkentett nyomáson és a maradékot particionáltuk EtOAc (500 mL) és nátrium-hidroxid oldat (1 M, 500 mL) között. A rétegeket elválasztottuk és a szerves réteget eldobtuk. A vizes réteget lesavanyítottuk pH=1-re HCl-el (1 M, 500 mL) és extraháltuk EtOAc-al (5 x 500 mL). A kombinált szerves rétegeket megszárítottuk MgSO<sub>4</sub>-n és az oldószert eltávolítottuk csökkentett nyomáson, ami a cím szerinti vegyületet eredményezte cseresznyű szilárd anyagként 48% kitermeléssel, 4,82 g.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 1.20 (t, 3H), 3.10 (q, 2H), 7.80 (d, 1H), 7.85 (d, 1H), 8.40 (s, 1H).

LCMS (12. rendszer): Rt = 1,90 perc MS m/z 293 [M<sup>81</sup>Br-H]

#### 74. preparátum

##### 2-Bróm-5-(etilszulfonil)benzamid

[0280] THF-ben (200 mL) feloldott 2-bróm-5-(etilszulfonil)benzoészavhoz (73. preparátum, 8,10 g, 27,6 mmol) karbonildimidazolt (8,72 g, 41,4 mmol) adunk. A reakciót kevertetve hagyjuk 5 percen keresztül nitrogén alatt mielőtt ammóniát buborékolattunk át az oldaton. A hőmérséklet 22°C-ról 41 °C-ra történő emelkedését figyeltük meg 10 perc alatt. A hőmérséklet azután esni kezdett, 35°C-ot érve el 5 perc alatt, ami után az ammónia bevezetését leállítottuk. A reakcióelegyet állni hagyjuk telített ammónia oldatként 30 percig, mielőtt eltávolítottuk az oldószert csökkentett nyomáson. A maradékot particionáltuk EtOAc (500 mL) és víz (500 mL) között és a réteget elválasztottuk. A szerves réteget megszárítottuk MgSO<sub>4</sub>-n és az oldószert eltávolítottuk csökkentett nyomáson, ami a nyers terméket eredményezte. Pépésítés CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-el a cím szerinti vegyületet eredményezte szilárd anyagként 28% kitermeléssel, 2,23 g.

A cím szerinti vegyületet egy további részletet izoláltuk a szűrlet szárításával és további pépesítésével, ami további 8%-ot eredményezett, 650 mg.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ ppm 1.10 (t, 3H), 3.40 (q, 2H), 7.75 – 7.85 (m, 3H), 8.00 (d, 1H), 8.10 (s, 1H).

LCMS (11. rendszer): Rt = 1,80 perc MS m/z 292 [M<sup>+</sup>Br+H]<sup>+</sup>

#### 75. preparátum

##### 2-Bróm-5-(etilszulfonil)benzonitril

[0281] 2-bróm-5-(etilszulfonil)benzamid (74. preparátum, 2,20 g, 7,53 mmol) THF-ben (50 mL) és trietilaminban (1,37 mL, 11,3 mmol) lévő oldatához trifluoecetsav-anhidridet (1,26 mg, 9m04 mmol) adtunk cseppenként nitrogén alatt. A reakciót kevertetve hagytuk 16 órán keresztül, mielőtt meghígítottuk EtOAc-al (100 mL) és megmostuk nátrium-bikarbonát oldattal (telített 100 mL), HCl-el (1M, 100 mL) és sóoldattal (100 mL). A szerves fázist megszáritottuk MgSO<sub>4</sub>-n és az oldószert eltávolítottuk csökkentett nyomáson, ami a cím szerinti vegyületet eredményezte szintelen szilárd anyagként 80% kitermeléssel, 1,64 g.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.30 (t, 3H), 3.15 (q, 2H), 7.90-8.00 (m, 2H), 8.20 (s, 1 H) ppm.

LCMS (11. rendszer): Rt = 2,29 perc MS m/z ionizálás nélkül.

#### 76. preparátum

##### 4-(Etilszulfonil)-2'-fluor-5'-(4-metoxibenziloxi)-[1,1'-bifenil]-2-karbonitril

[0282] 2-bróm-5-(etilszulfonil)benzonitrilhez (75. preparátum, 1,09 g, 3,96 mmol) dioxán/víz keverékében (5/1 v/v, 66 mL) 2-(2-fluor-5-(4-metoxibenziloxi)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolánt (71. preparátum, 1,56 g, 4,35 mmol) és nátrium-karbonátot (1,26 g, 11,9 mmol) adtunk. A reakcióelegyet gáztalanítottuk és tetrakis(trifenilfoszfino)palládium(0)-t (462 mg, 0,40 mmol) adtunk hozzá, és a reakcióelegyet 110°C-on melegítettük nitrogén alatt 12 órán keresztül. Miután lehűtöttük szobahőmérsékletre, szilicagét adtunk hozzá, és az oldószert eltávolítottuk csökkentett nyomáson. A maradékot megtisztítottuk szilicagél oszlopkromatográfia alkalmazásával EtOAc/ciklohexán 1:3 keverékével eluálva majd fordított fázisú oszlopkromatográfiával MeCN/víz, 0,1% NH<sub>3</sub> 0-100% gradienssel eluálva, ami a cím szerinti vegyületet eredményezte szilárd anyagként 51% kitermeléssel, 851 mg.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 1.40 (t, 3H), 3.20 (q, 2H), 3.80 (s, 3H), 5.00 (s, 2H), 6.50 (d, 2H), 7.00 (m, 1 H), 7.10 (m, 1 H), 7.20 (t, 1 H), 7.35 - 7.40 (m, 2H), 7.70 (d, 1 H), 8.20 (d, 1H), 8.30 (s, 1 H).

LC (12. rendszer): Rt = 3,08 perc

#### 77. preparátum

##### 4-(Etilszulfonil)-2'-fluor-5'-hidroxil-[1,1'-bifenil]-2-karbonitril

[0283] 4-(etilszulfonil)-2'-fluor-5'-(4-metoxibenziloxi)-[1,1'-bifenil]-2-karbonitril (76. preparátum, 850 mg, 1,99 mmol) CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-ben (6 mL) 0°C-on nitrogén alatt, feloldott trifluoecetsavat (2 mL) adtunk cseppenként. A hozzáadás hatására lilára változott. Miután 20 percen keresztül kevertettük 0°C-on, az oldószert eltávolítottuk csökkentett nyomáson, ami barna szilárd anyagot eredményezett. Pépesítés CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-el a cím szerinti vegyületet eredményezte szintelen szilárd anyagként 53% kitermeléssel, 325 mg. A szűrlet megszáritása csökkentett nyomáson, majd további pépesítés az anyag második adagját eredményezte 46% kitermeléssel, 279 mg.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ ppm 1.30 (t, 3H), 3.30 (q, 2H), 6.60 (m, 1 H), 6.95 (m, 1H), 7.10 (t, 1H), 7.80 (d, 1 H), 8.20 (d, 1 H), 8.40 (s, 1 H).

LCMS (12. rendszer): Rt = 2,39 perc MS m/z 304 [M+H]<sup>+</sup>

#### 78. preparátum

##### 2'-Ciano-4'-(etilszulfonil)-6-fluor-[1,1'-bifenil]-3-il trifluormetánszulfonát

[0284] 4-(etil-szulfonil)-2'-fluor-5'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-2-karbonitril (77. preparátum, 600 mg, 1,96 mmol) CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-ben (20 mL) 0°C-ra hűtött oldatához nitrogénben triflik-anhidridet (496 µL, 2,95 mmol) adtunk cseppenként. A reakciót hagyjuk felmelegedni szobahőmérsékletre 1 óra alatt, és azután 16 órán keresztül kevertettük szobahőmérsékleten, mielőtt meghígítottuk CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-el (80 mL) és megmostuk nátrium-bikarbonát oldattal (telített, 50 mL) és NH<sub>4</sub>Cl oldattal (telített, 50 mL). A szerves fázist megszárítottuk MgSO<sub>4</sub> és az oldószert eltávolítottuk csökkentett nyomáson. A maradékot megtisztítottuk szilikagél oszlopkromatográfia alkalmazásával EtOAc:ciklohexán 1:4 - 2:3 gradienssel eluálva, ami a cím szerinti vegyületet eredményezte 82% kitermeléssel, 707 mg.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 1.40 (t, 3H), 3.20 (q, 2H), 7.35-7.40 (m, 2H), 7.40 (m, 1H), 7.80 (d, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.40 (s, 1H).

LCMS (12. rendszer): Rt = 3,06 perc MS m/z ionizálás nélkül.

#### 79. preparátum

4-(Etil-szulfonil)-2'-fluor-5'-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-[1,1'-bifenil]-2-karbonitril

[0285] 2'-ciano-4'-(etil-szulfonil)-6-fluor-[1,1'-bifenil]-3-il trifluormetánszulfonát (78. preparátum, 350 mg, 0,80 mmol) dioxánban (7 mL) lévő oldatához kálium-acetátot (236 mg, 2,4 mmol) és bisz(pinakolato)dibórt (224 mg, 0,88 mmol) adtunk. A reakcióelegyet gáztalanítottuk és diklór[1,1'-bisz(difenilfoszfino)ferrocén]palládium(II) aceton adduktumot (65 mg, 0,8 mmol) adtunk hozzá, mielőtt melegítettük 110°C-on nitrogén alatt 16 órán keresztül. Szobahőmérsékletre lehűtés után a reakciót átszűrtük celiten és megtisztítottuk szilikagél oszlopkromatográfiával EtOAc:heptán 1:4 - 1:1 gradienssel eluálva, ami a kiindulási anyag és termék 3:1 keverékét eredményezte. A nyers anyagot feloldottuk dioxánban (7 mL) és kálium-acetátot (236 mg, 2,4 mmol) adtunk hozzá majd bisz(pinakolato)dibórt (224 mg, 0,88 mmol). A reakcióelegyet gáztalanítottuk és diklór[1,1'-bisz(difenilfoszfino)ferrocén]palládium(II) aceton adduktumot (65 mg, 0,8 mmol) adtunk hozzá, mielőtt melegítettük 110°C-on nitrogén alatt 3 órán keresztül. Szobahőmérsékletre lehűtés után a reakciót átszűrtük celiten és megtisztítottuk szilikagél oszlopkromatográfiával EtOAc:heptán 7:93 - 60:40 gradienssel eluálva, ami a cím szerinti vegyületet eredményezte 77% kitermeléssel, 257 mg. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 1.20 (s, 12H), 1.30 (t, 3H), 3.20 (q, 2H), 7.20 (t, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.30 (s, 1H).

LCMS (12. rendszer): Rt = 3,29 perc MS m/z ionizálás nélkül.

#### 80. preparátum

4-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzolszulfonamid

[0286] 4-brómbenzolszulfonamid (2,00 g, 9,32 mmol) és bisz(pinakolato)dibórt (2,40 g, 9,32 mmol) DMSO-ban (20 mL) lévő oldatához kálium-acetátot (2,5 g, 24,4 mmol) adtunk és a keveréket gáztalanítottuk 45 percen keresztül. [1,1'-Bisz(difenilfoszfino)ferrocén]diklór-palládium(II)-I (220 mg, 0,26 mmol) adtunk azután hozzá és a keveréket melegítettük 90°C-on 16 órán keresztül. Miután lehűtöttük, a reakcióelegyet meghígítottuk EtOAc-al (30 mL), megmostuk vízzel (3 x 30 mL), megszárítottuk MgSO<sub>4</sub>-n és betöményítettük vákuumban. A maradékot pépesítettük EtO-ból (50 mL) és HCl-ből (1M, 50 mL) és a kialakult szilárd anyagot feloldottuk CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-ben (30 mL) és átszűrtük szilika párnán és megmostuk EtO-vel és azután betöményítettük, ami a cím szerinti vegyületet eredményezte piszkosfehér szilárd anyagként 13% kitermeléssel, 550 mg.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 1.36 (s, 12H), 4.87 (s, 2H), 7.89-7.95 (m, 4H).

LCMS (11. rendszer): Rt = 2,30 perc MS m/z 282 [M-H]-

#### 81. preparátum

2-(3-Klór-4-fluorfenil)-2,3-dihidro-1H-1,3-diaza-2-borafenalén

[0287] 3-klór-4-fluorbenzol bórsav (4 g, 22,8 mmol) és naftalén-1,8-diamin (3,62 g, 22,9 mol) vízmentes toluolban (80 mL) lévő oldatát melegítettük reflux mellett 4 órán keresztül. A reakcióelegyet lehűtöttük szobahőmérsékletre majd betöményítettük *in vacuo*. A maradékot pépesítettük hexánnal, ami a cím szerinti vegyületet eredményezte szürke szilárd anyagként 88% kitermeléssel, 6 g.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 5.93 (s, 2H), 6.41 (d, 2H), 7.06 (d, 2H), 7.11-7.16 (m, 2H), 7.19 (t, 1H), 7.47-7.51 (m, 1H), 7.64-7.66 (m, 1H).

### 82. preparátum

#### 5'-Klór-4-(etilszulfonil)-2,2'-difluor-1,1'-bifenil

[0288] 2-(4-(etilszulfonil)-2-fluorfenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolán (45. preparátum, 1,77 g, 5,64 mmol), 4-klór-1-fluor-2-jódbenzol (1,28 g, 5,00 mmol) és nátrium-karbonát (1,59 g, 15,00 mmol) dioxánban (40 mL) és vízben (10 mL) lévő oldatát gáztalanítottuk. Tetrakis(trifenilfoszfin)palládium(0)-i (577 mg, 0,50 mmol) adunk hozzá és a keveréket gáztalanítottuk még kétszer, és a reakciót 80°C-on melegítettük 2 órán keresztül. EtOAc-al (50 mL) és vízzel (50 mL), a rétegeket elválasztottuk és a vizes fázist extraháltuk EtOAc-al (2x30 mL). A kombinált szerves rétegeket megmostuk sóoldattal (30 mL), megszáritottuk MgSO<sub>4</sub>-n és az oldószerrel eltávolítottuk *in vacuo*. A nyers anyagot megtisztítottuk szilikagél oszlopkromatográfiával EtOAc:heptán 1:19 - 1:1 gradienssel eluálva, ami a cím szerinti vegyületet eredményezte szintelen olajként 28% kitermeléssel, 443 mg.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 1.34 (t, 3H), 3.18 (q, 2H), 7.16 (m, 1H), 7.38 (m, 2H), 7.60 (m, 1 H), 7.73 (m, 1 H), 7.78 (m, 1 H).

<sup>19</sup>F NMR (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ -110.2 (m, 1 F), -116.9 (m, 1 F).

LCMS (13. rendszer): Rt = 3,17 perc MS m/z ionizálás nélkül.

### 83. preparátum

#### 2-(4'-(Etilszulfonil)-2',6'-difluor-[1,1'-bifenil]-3-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolán

[0289] 5'-klór-4-(etilszulfonil)-2,2'-difluor-1,1'-bifenil (82. preparátum, 100 mg, 0,32 mmol), bisz(pinakolato)dibór (241 mg, 0,949 mmol), palládium(II)acetát (2,0 mg, 0,01 mmol), 2-diklohexilfoszfino-2',4',6'-triizopropilbifenil (9,0 mg, 0,190 mmol) és kálium-acetát (93 mg, 0,95 mmol) dioxánban (4 mL) lévő oldatát 110°C-ra melegítettük lezárt csőben. 2 óra elteltével a reakciót további palládium(II)acetáttal (10 mg, 0,044 mmol) és 2-diklohexilfoszfino-2',4',6'-triizopropilbifenillel (20 mg, 0,042 mmol) egészítettük ki és a reakciót kevertettük 18 órán keresztül 110°C-on. A reakciót lehűtöttük szobahőmérsékletre, átszűrtük celíven keresztül, és megmostuk EtOAc-al (20 mL). Az illékony anyagokat eltávolítottuk *in vacuo*. A nyers anyagot további tisztítás nélkül felhasználtuk, feltételezve a 100%-os átalakulást (128 mg).

LCMS (13. rendszer): Rt = 3,54 perc MS m/z ionizálás nélkül.

### 84. preparátum

#### 4-(3-Bróm-4-fluorfenil)-7-ciklopropil-7H-imidazo[4,5-c]piridazin

[0290] Ezt a 87. preparátumnál feni ismertethez analóg eljárással állítottuk elő 7-ciklopropil-4-(4-fluorfenil)-7H-imidazo[4,5-c]piridazin (93. preparátum, 450 mg, 1,77 mmol) és 1,3-dibróm-3,5-dimeetilhidantoin (253,3 mg, 0,885 mmol), ami a cím szerinti vegyületet eredményezte fehér szilárd anyagként 25% kitermeléssel, 500 mg.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ ppm 1.18-1.24 (m, 4H), 3.77-3.78 (m, 1H), 7.63 (t, 1 H), 8.45-8.51 (m, 1 H), 8.82-8.85 (m, 2H), 9.58 (s, 1 H).

LCMS (7. rendszer) Rt = 3,10 perc MS m/z 333 [M+H]<sup>+</sup>

### 85. preparátum

1-brom-4-(etilfio)-2-klórbenzol

[0291] 1-brom-4-fluor-2-klórbenzol (1,9 g, 0,97 mmol) DMSO-ban (10 mL) lévő szobahőmérsékletű oldatához nátrium-etántiolátot (0,84 g, 1 mmol) adtunk és a kapott reakcióelegyet 100°C-on melegítettük 18 órán keresztül. A reakcióelegyet particionáltuk víz (20 mL) és EtOAc (50 mL) között. A szerves réteget elválasztottuk és a vizes réteget tovább extraháltuk EtOAc-al (3 x 50 mL). A szerves rétegeket kombináltuk, megmostuk telített sóoldattal (20 mL) aztán megszártítottuk Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>-n, leszűrjük és betöményítettük *in vacuo*. A nyers anyagot megtisztítottuk szilikagél oszlopkromatográfiával heptánal eluálva, ami a c<sub>1m</sub> szerinti vegyületet eredményezte szintelen folyadékként 70% kitermeléssel, 1,6 g.

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 1.31 (s, 3H), 2.95 (q, 2H), 7.04 (d, 1H), 7.38 (s, 1 H), 7.50 (d, 1 H).

LC (1. rendszer): Rt = 3,65 perc

86. preparátum

4-(4-Fluorfenil)-7-izopropil-7H-imidazo[4,5-c]piridazin

[0292] 4-klór-7-izopropil-7H-imidazo[4,5-c]piridazin (6. preparátum, 575 mg, 2,92 mmol), (4-fluorfenil)bórsav (534 mg, 3,81 mmol), cézium-karbonát (1,66 g, 5,08 mmol) vízben (2 mL) és dioxánban (10 mL) lévő szuszpenzióját gáztalanítottuk nitrogénnel 30 percen keresztül. Tetrakis(trifenilfoszfm)palládium(0)-t (293 mg, 0,254 mmol) adtunk hozzá és a reakciót 100°C-on melegítettük és kevertettük 5 órán keresztül. A reakciót lehűtöttük szobahőmérsékletre, átszűrjük celiten keresztül, és megmostuk EtOAc-al (5 mL). A szűrletet particionáltuk vízzel (20 mL) és a terméket extraháltuk EtOAc-al (2x10 mL), megszártítottuk Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>-n, leszűrjük és betöményítettük vákuumban. A szilikagél oszlopkromatográfiával történő tisztítás EtOAc:heptánok 7/3 keverékével eluálva a c<sub>1m</sub> szerinti vegyületet eredményezte halványsárga olajként 100% kitermeléssel 751 mg.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 1.79 (d, 6H), 5.21 (m, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.55 (m, 1 H), 8.22 (m, 2H), 8.39 (s, 1 H), 9.39 (s, 1 H).

LCMS (12. rendszer) Rt = 2,27 perc MS m/z 257 [M+H]<sup>+</sup>

87. preparátum

4-(3-Bróm-4-fluorfenil)-7-izopropil-7H-imidazo[4,5-c]piridazin

[0293] 4-(4-fluorfenil)-7-izopropil-7H-imidazo[4,5-c]piridazin (86. preparátum, 770 mg, 3,00 mmol) tömény kénsavban (7,00 mL) lévő oldatához 0°C-on 1,3-dibrom-5,5-dimetil hidantoin (687 mg, 2,40 mmol) adtunk részletenként 1,5 óra alatt és a reakciót kevertettük 0°C-on 1 órán keresztül. A reakcióelegyet cseppenként telített vizes nátrium-foszulfát oldatba (20 mL) adtuk cseppenként 0°C-on. A reakcióelegyet teljes hozzáadását követően a reakcióelegyet lúgosítottuk pH=9-re szilárd kálium-karbonáttal. A reakcióelegyet átszűrjük celiten, megmostuk CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-el (20 mL) és extraháltuk CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-be (3 x 40 mL), megszártítottuk Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>-n, leszűrjük és betöményítettük vákuumban, ami halványsárga szilárd anyagot eredményezett. A szilikagél oszlopkromatográfiával történő tisztítás EtOAc-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 1:1 keverékével eluálva a c<sub>1m</sub> szerinti vegyületet eredményezte halványsárga szilárd anyagként (558 mg, 55%).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 1.79 (d, 6H), 5.22 (m, 1H), 7.38 (t, 1H), 8.20 (m, 1 H), 8.40 (s, 1 H), 8.56 (d, 1 H), 9.39 (s, 1 H).

LCMS (12. rendszer): Rt = 2,65 perc MS m/z 337 [M<sup>81</sup>Br+H]<sup>+</sup>

88. preparátum

5-Bróm-4'-(etil-szulfonil)-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-2-ol

[0294] 2-(4-(etil-szulfonil)-2-metoxifenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolán (21. preparátum, 600 mg, 1,84 mmol) dioxánban (30 mL) és vízben (10 mL) lévő kevert oldatához 4-brom-2-jódifenolt (604 mg, 2,02 mmol), nátrium-

karbonátot (488 mg, 4,6 mmol) és tetrakis(trifluorofoszfín)palládium(0)-I (106 mg, 0,092 mmol) adtunk. A reakciót reflux alatt kevertettük 18 órán keresztül. A reakciót hagytuk lehűlni szobahőmérsékletre és azután átszűrtük celitén. A szűrletet szárazra pároltuk és azután megtisztítottuk szilikagél oszlopkromatográfiával ciklohexán:EtOAc 1:1 keverékével eluálva majd egy második szilikagél oszlopkromatográfiával CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH 98:2 keverékével eluálva, ami a cím szerinti vegyületet eredményezte halványsárga szilárd anyagként 44% kitermeléssel, 301 mg.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 1.33 (t, 3H), 3.18 (q, 2H), 3.99 (s, 3H), 5.82 (s, 1 H), 6.91 (d, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.43 (dd, 1H), 7.51 (d, 1 H), 7.55 (d, 1 H), 7.64 (dd, 1 H).

LCMS (11. rendszer): Rt = 2,55 perc MS m/z 371 [M<sup>79</sup>Br+H]<sup>+</sup>

### 89. preparátum

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

[0295] 5-bróm-4'-(etilszulfonil)-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-2-ol (88. preparátum, 150 mg, 0,40 mmol) dioxánban (15 mL) lévő oldatához kálium-acetátot (159 mg, 1,62 mmol) és bisz(pinakolátó)diibort (153 mg, 0,61 mmol) adtunk és a szuszpenziót gáztalanítottuk nitrogénnel. 1,1'-bisz(difenilfoszfino)ferrocén-palládium(II)dikloridot (33 mg, 0,04 mmol) adtunk hozzá és a reakcióelegyet kevertettük 90°C-on 4 órán keresztül. A reakciót hagytuk lehűlni szobahőmérsékletre, és azután átszűrtük celitén, a celite párnát megmostuk EtOAc-al és a szűrletet szárazra pároltuk, ami a cím szerinti vegyületet eredményezte, amelyet további tisztítás nélkül felhasználtunk (235 mg).

<sup>1</sup>H NMR (400MHz CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 1.32-1.34 (m, 15H), 3.17 (q, 2H), 3.97 (s, 3H), 7.03 (d, 1H), 7.56 (d, 1 H), 7.62 (d, 1 H), 7.68 (d, 1 H), 7.80 (dd, 1 H).

LC (10. rendszer): Rt = 2,64 perc

### 90. preparátum

5-Klór-N3-ciklopropilpiridazin-3,4-diamin

[0296] 3,5-Diklór-4-aminopiridazint (5,12 g, 31,2 mmol) adtunk ciklopropilaminhoz (37,0 g, 650 mmol) rozsdamentes acél lezárt tartályban (100 mL kapacitás), ami homogén oldatot eredményezett. A keveréket melegítettük 12 órán keresztül 120°C-on. A reakcióelegyet lehűtöttük szobahőmérsékletre, majd bepároltuk *in vacuo*. A maradékot feloldottuk EtOAc-ban (150 mL) szonikálásal és keveréssel. Az EtOAc oldatot megmostuk 10% vizes kálium-karbonát oldattal (2 x 200 mL), megszáritottuk vízmentes MgSO<sub>4</sub>-n majd leszűrtük bepároltuk *in vacuo*. A keveréket újra feloldottuk CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-ben és megtisztítottuk szilikagél oszlopkromatográfia alkalmazásával CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-el (100 mL), majd EtOAc-al (150 mL) eluálva, ami a cím szerinti vegyületet eredményezte világos narancsszínű szilárd anyagként 73% kitermeléssel, 4,2g.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ ppm 0.2-0.5 (m, 2H), 0.38-0.40 (m, 2H), 2.85-2.95 (m, 1 H), 5.75 (b s, 2H), 6.0-6.05 (b s, 1 H), 7.80 (s, 1 H).

### 91. preparátum

4-Klór-7-ciklopropil-7H-imidazol[4,5-c]piridazin

[0297] 5-klór-N3-ciklopropilpiridazin-3,4-diamin (90. preparátum, 10,0 g, 54 mmol) és trietilortoformát (120 mL) keverékét refluxig melegítettük 3 órán keresztül. A reakcióelegyet betöményítettük *in vacuo* és a maradékot megtisztítottuk szilikagél oszlopkromatográfiával CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH 98:2 keverékével eluálva, ami a cím szerinti vegyületet eredményezte barna szilárd anyagként 48% kitermeléssel, 5 g.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ ppm 1.05-1.30 (m, 4H), 3.75-3.85 (m, 1H), 8.88 (s, 1 H), 9.26 (s, 1 H).

LCMS (7. rendszer) Rt = 1,69 perc MS m/z 195 [M+H]<sup>+</sup>

### 92. preparátum



4-(3-jód-4-fluorfenil)-7-ciklopropil-7H-imidazo[4,5-c]piridazin

[0298] A **93. preparátum** esetén ismerteiét eljárás szerinti készült, 4-klór-7-ciklopropil-7H-imidazo[4,5-c]piridazin (**91. preparátum**) és 3-klór-4-fluorbenzoliborsav alkalmazásával.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 1.25-1.36 (m, 4H), 3.69-3.73 (m, 1H), 7.34 (t, 1H), 8.08-8.12 (m, 1 H), 8.27 (s, 1 H), 8.31-8.34 (m, 1 H), 9.33 (s, 1 H).

**93. preparátum**7-Ciklopropil-4-(4-fluorfenil)-7H-imidazo[4,5-c]piridazin

[0299] 4-klór-7-ciklopropil-7H-imidazo[4,5-c]piridazin (**91. preparátum**, 1,00 g, 5,1 mmol) dioxánban (20 mL) lévő oldatához 4-fluorbenzoliborsavat (1,08 g, 7,71 mmol) adtunk és Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> oldatát (2,72 g, 25,7 mmol 12,8 mL vízben). A reakcióelegyet gáztalanítottuk. Azután tetraakis(trifenilfoszfín)palládium(0)-t (297 mg, 0,26 mmol) adtunk hozzá és reakciót refluxig melegítettük 16 órán keresztül. Az oldószert eltávolítottuk *in vacuo* és a vizes réteget leszűrtük. A maradékot megtisztítottuk szilikagél oszlopkromatográfiával EtOAc-al eluálva, ami a cím szerinti vegyületet eredményezte vörös szilárd anyagként 73% kitermeléssel, 949 mg.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 1.25-1.37 (m, 4H), 3.69-3.73 (m, 1H), 7.24-7.28 (m, 2H), 8.19-8.23 (m, 2H), 8.25 (s, 1 H), 9.36 (s, 1 H).

LCMS (4. rendszer): Rt= 1,03 perc MS m/z 255 [M+H]<sup>+</sup>

**94. preparátum**4-(3-jód-4-fluorfenil)-7-ciklopropil-7H-imidazo[4,5-c]piridazin

[0300] A fent ismerteiét **87. preparátum** analóg eljárásával készült 7-ciklopropil-4-(4-fluorfenil)-7H-imidazo[4,5-c]piridazin (**93. preparátum**) és 1,3-dijód-5,5-dimetilhidantoin alkalmazásával, ami a cím szerinti vegyületet eredményezte 79% kitermeléssel.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 1.24-1.37 (m, 4H), 3.68-3.74 (m, 1 H), 7.23-7.27 (m, 1 H), 8.17-8.21 (m, 1 H), 8.26 (s, 1 H), 8.62 (dd, 1 H), 9.32 (s, 1 H).

LCMS (3. rendszer): Rt= 1,45 perc MS m/z 381 [M+H]<sup>+</sup>

**95. preparátum**7-Etil-4-[4-fluor-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)fenil]-7H-imidazo[4,5-c]piridazin

[0301] 4-(3-bróm-4-fluorfenil)-7-etil-7H-imidazo[4,5-c]piridazin (**11. preparátum**, 50 mg, 0,16 mmol), 4,4,5,5,4',4',5',5'-oktametil-[2,2']bi[[1,3,2]dioxaborolanil] (59 mg, 0,23 mmol), 1,1'-bisz(difenilfoszfino)ferrocén palládium diklorid (13 mg, 0,016 mmol) és kálium-acetát (46 mg, 0,47 mmol) vízmentes dioxánban (2,0 mL) lévő oldatát nitrogén atmoszférában 100°C-on melegítettük 3 órán keresztül. Miután lehűtöttük szobahőmérsékletre a keveréket átszűrtük celitén és a szűrletet particionáltuk CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-be (10 mL) és vízbe (10 mL). A szerves réteget extraháltuk CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-el (2 x 10 mL), megszárítottuk vízmentes MgSO<sub>4</sub>-n leszűrtük és bepároltuk *in vacuo*. A nyers terméket megtisztítottuk szilikagél oszlopkromatográfiával EtOAc:MeOH 10:1 keverékével eluálva, ami a cím szerinti vegyületet eredményezett gumiként 74% kitermeléssel, 42,5 mg.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 1.38 (s, 12H), 1.68 (t, 3H), 4.57 (q, 2H), 7.20-7.29 (m, 1 H), 8.19-8.24 (m, 1 H), 8.28 (s, 1 H), 8.41-8.47 (m, 1 H), 9.39 (s, 1H)

LCMS (6. rendszer): Rt = 1,50 perc MS m/z = 369 [M+H]<sup>+</sup>

**96. preparátum**N-(3,5-Diklóripiridazin-4-il)-N'-(1-metilciklopropil)imidóformamid

[0302] 1-metilciklopropilamin hidroklorid só (2 g, 18,6 mmol) vízmentes THF-ben (15 mL) lévő jéghideg kevert oldatához nátrium-hidridet (60 wt% diszperzió olajban, 1,48 g, 37,2 mmol) adtunk 0°C-on, azután a reakcióelegyet szobahőmérsékleten kevertettük 1 órán keresztül. A kapott szuszpenziót etil (3,5-diklórpíridazin-4-il)imidofórmát (**40. preparátum**, 2 g, 9,3 mmol) vízmentes THF-ben (5 mL) lévő oldatához adtuk egy másik edényben cseppenként 0°C-on és szobahőmérsékleten kevertettük 16 órán keresztül. A reakcióelegyet esillapítottuk jégkásával és extraháltuk EtOAc-al (2 x 20 mL). A szerves réteget megmostuk vízzel (10 mL) és telített sóoldattal (10 mL), azután megszártottuk  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ -n, leszűrtük és betöményítettük *in vacuo*. A maradékot megtisztítottuk szilikagél oszlopkromatográfiával hexán:EtOAc 60:40 keverékével eluálva, ami a cím szerinti vegyületet eredményezte fehér szilárd anyagként 15% kitermeléssel, 340 mg.

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  ppm 0.73-0.75 (m, 2H), 0.90-0.93 (m, 2H), 1.55 (s, 3H), 5.96 (br s, 1 H), 7.43, 7.79 (d, 1 H), 8.88 (s, 1 H).

LCMS (7. rendszer) Rt= 2,74perc MS m/z 245 [M+H]<sup>+</sup>

### 97. preparátum

#### 4-klor-7-(1-metilciklopropil)-7H-imidazo[4,5-c]piridazin

[0303] N-(3,5-diklórpíridazin-4-il)-N'-(1-metilciklopropil)imidofórmamid (**96. preparátum**, 340 mg, 1,39 mmol) és cézium-karbonát (908 mg, 2,78 mmol) vízmentes DMF-ben (10 mL) lévő szuszpenzióját gáztalanítottuk argonnal 10 percen keresztül majd 1,10-fenantrolint (25 mg, 0,14 mmol) és réz (I) bromidot (10 mg, 0,07 mmol) adtunk hozzá. A kapott keveréket melegítettük 90 °C-on 16 órán keresztül és azután lehűtöttük szobahőmérsékletre. A keveréket leszűrtük és a szűrletet betöményítettük *in vacuo*. A nyers maradékot particionáltuk  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 mL) és víz (5 mL) között. A szerves réteget elválasztottuk és megmostuk vízzel (5 mL) és telített sóoldattal (5 mL) azután megszártottuk  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ -n, leszűrtük és betöményítettük *in vacuo*. A maradékot megtisztítottuk szilikagél oszlopkromatográfiával hexán:EtOAc (60:40) keverékkel eluálva, ami a cím szerinti vegyületet eredményezte piszkosfehér szilárd anyagként 21% kitermeléssel, 60 mg.

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  ppm 1.08-1.11 (m, 2H), 1.32-1.35 (m, 2H), 1.67 (s, 3H), 8.94 (s, 1H), 9.26 (s, 1 H).

LCMS (7. rendszer) Rt= 1,65 perc MS m/z 209 [M+H]<sup>+</sup>

### 98. preparátum

#### 5-klor-N'-ciklobutilpiridazin-3,4-diamin

[0304] 3,5-diklor-4-aminopíridazin (**4. preparátum**, 200 mg, 1,22 mmol), ciklobutil-amin (0,56 mL) és víz (1,12 mL) keverékét melegítettük mikrohullámú sugárással 125 °C-on 4 órán keresztül. A reakcióelegyet betöményítettük *in vacuo* és a nyers maradékot megtisztítottuk szilikagél oszlopkromatográfiával  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :MeOH 98:2 keverékkel eluálva, ami a cím szerinti vegyületet eredményezte barna szilárd anyagként 58% kitermeléssel, 140 mg.

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  ppm 1.68-1.75 (m, 2H), 1.84-1.92 (m, 2H), 2.30-2.37 (m, 2H), 4.40-4.46 (m, 1 H), 6.15 (br s, 2H), 6.33 (br s, 1 H), 8.10 (s, 1 H).

LCMS (7. rendszer) Rt= 2,17 perc MS m/z 199 [M+H]<sup>+</sup>

### 99. preparátum

#### 4-Klor-7-ciklobutil-7H-imidazo[4,5-c]piridazin

[0305] 5-klor-N'-ciklobutilpiridazin-3,4-diamin (**98. preparátum**, 140 mg, 0,70 mmol) és trietil-ortofórmát (4 mL) keverékét melegítettük 140°C-on 4 órán keresztül. *in vacuo* bepárlás után a nyers maradékot megtisztítottuk szilikagél oszlopkromatográfiával  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :MeOH 99:1 keverékkel eluálva, ami a cím szerinti vegyületet eredményezte piszkosfehér szilárd anyagként 54% kitermeléssel, 80 mg.

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  ppm 1.90-1.98 (m, 2H), 2.52-2.58 (m, 2H), 2.73-2.83 (m, 2H), 5.23-5.31 (m, 1 H), 9.04 (s, 1 H), 9.25 (s, 1 H).

LCMS (7. rendszer) Rt= 2,29 perc MS m/z 209 [M+H]<sup>+</sup>

#### 100. preparátum

##### 5-Klór-N<sup>3</sup>-propilpiridazin-3,4-diamin

[0306] 3,5-diklór-4-aminopiridazin (**4. preparátum**, 2 g, 12,3 mmol) és 70% vizes propilamin (8 mL) keverékét melegítettük 125°C-on autokláv edényben 5 órán keresztül. A reakcióelegyet lehűtöttük szobahőmérsékletre és szárazra pároltuk. A nyers maradékot megtisztítottuk szilikagél oszlopkromatográfiával  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :MeOH 98:2 keverékkel eluálva, ami a cím szerinti vegyületet eredményezte barna szilárd anyagként 35% kitermeléssel, 800 mg.

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  ppm 0.94 (t, 3H), 1.53-1.64 (m, 2H), 3.26-3.34 (m, 2H), 6.45 (br s, 1 H), 6.58 (br s, 2H), 8.23 (s, 1 H).

LCMS (7. rendszer) Rt= 2,05 perc MS m/z 187 [M+H]<sup>+</sup>

#### 101. preparátum

##### 4-klór-7-propil-7H-imidazo[4,5-c]piridazin

[0307] 5-Klór-N<sup>3</sup>-propilpiridazin-3,4-diamin (**100. preparátum**, 800 mg, 4,30 mmol) és trietil-ortoformát (10 mL) keverékét melegítettük 140°C-on 4 órán keresztül. *in vacuo* bepárlás után a nyers maradékot megtisztítottuk szilikagél oszlopkromatográfiával  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :MeOH 98:2 keverékkel eluálva, ami a cím szerinti vegyületet eredményezte barna szilárd anyagként 47% kitermeléssel, 400 mg.

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  ppm 0.88 (t, 3H), 1.91-2.00 (m, 2H), 4.41 (t, 2H), 8.92 (s, 1 H), 9.25 (s, 1 H).

LCMS (7. rendszer) Rt= 2,12 perc MS m/z 197 [M+H]<sup>+</sup>

#### 102. preparátum

##### 1-Bróm-4-(etil-szulfonil)-2-klórbenzol

[0308] 1-bróm-4-etiltio-2-klórbenzol (**85. preparátum**, 1,6 g, 6,4 mmol) DCM-ben (30 mL) lévő szobahőmérsékletű oldatához meta-klórperoxibenzoosavat (3,13 g, 12,7 mmol) adtunk és a kapott reakcióelegyet kevertettük 18 órán keresztül. A reakciót leszűrtük és megmostuk 1 M vizes  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  oldattal, megszáritottuk és betöményítettük *in vacuo*. A maradékot megtisztítottuk szilikagél oszlopkromatográfia alkalmazásával 5-15% EtOAc gradienssel eluálva heptánokban, ami a cím szerinti vegyületet eredményezte (1,51 g, 83%).

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  ppm 1.30 (t, 3 H), 3.13 (q, 2H), 7.63 (dd, 1 H), 7.84 (d, 1 H), 7.98 (d, 1 H).

LCMS Rt = 2,85 perc MS m/z ionizálás nélkül.

#### Vizsgálati eljárások

##### Sejtvonal létrehozása és fenntartása

[0309] Humán embrionális vesesejteket (HEK) transzfektáltunk GABRA2 + GABRB2 + GABRG2 konstrukcióval szokásos módszerek alkalmazásával. A GABRA2 + GABRB2 + GABRG2 konstrukciókat stabilan expresszáló sejteket azonosítottuk a Geneticin G-418 (320  $\mu\text{g/ml}$ ), Higromycin (160  $\mu\text{g/ml}$ ) és Zeocin (40  $\mu\text{g/ml}$ ) rezisztenciájuk alapján. A klónokat szkrineltük expresszióra a BD Pathway 855 leképező rendszer (BD Biosciences, Rockville, MD, USA) és QPatch automatizált elektrofiziológia platform (Sophion, Copenhagen, Denmark) alkalmazásával.

##### Sejtenyészet

[0310] A GABRA2 + GABRB2 + GABRG2-vel stabilan transzfektált HEK sejteket MEM tápközeg + Earle sók, 10% FBS, 1x L-Glutamax, 1% mM nem-esszenciális aminosavak (MEM) és 1 mM nátrium-piruvát tápközegben tartottuk.

fenn, Geneticin G-418 (320 µg/ml), Flgromycín (160 µg/ml) és Zsocin (40 µg/ml) jelenlétében, 37°C-os inkubátorban 5% CO<sub>2</sub>-t tartalmazó párástított légkörben. A QPatch elektrofiziológiai teszteléshez a sejteket enzimátikus disszociációval gyűjtöttük be az edényekből és újra felfuszpendáltuk szérumentes tápközegben. A sejteket tipikusan 24-72 órával az osztódás után használjuk az elektrofiziológiai kísérletekhez.

#### *Kötési vizsgálati eljárás*

[0311] A tesztvegyület affinitását radioligandum kompetíciós kötési vizsgálati eljárással határoztuk meg, az ismert [3H]Ro-15-1788 (Flumazenil) vegyülettel (Perkin Elmer, 85,4 Ci/mmol) és az alfa2, beta2 és gamma3 alegységeket tartalmazó humán rekombináns GABA A receptorral.

[0312] Membránokat preparáltunk a hGABA A alfa2beta2-gamma3 receptort expresszáló HEK sejtekből, és validáltuk a fehérje-koncentráció receptor-expresszió igazolására, és a flumazenil K<sub>d</sub> értékének, valamint szokásos vegyületek K<sub>i</sub> értékének meghatározására, mielőtt új vegyületek tesztelésére alkalmaztuk.

[0313] A vizsgálati eljárást 96-mérőhelyes lemezekben hajtottuk végre; a vegyületeket 10-pontos félogaritmikus hígítási sorral teszteltük 19 µM felső koncentrációtól. 100 µl radioligandumot és 100 µl membránt inkubáltunk 50 mM Tris-HCl-ben és 0,05% F127-ben 1 µl tesztvegyülettel 2 órán keresztül, hogy a reakció elérje az egyensúlyt, és azután szűrőlemezekre gyűjtöttük azokat, megszártítottuk és leszámoltuk TopCount NXT készüléken. Az adatokat elemeztük, és a K<sub>i</sub> értékeket legalább két párhuzamos geometriai átlagaként adtuk meg.

#### *Elektrofiziológiai felvételek*

[0314] A GABRA2 - GABRB2 - GABRG2-t expresszáló HEK sejteket tartalmazó sejtuszpenziót helyeztünk a QPatch készülékre szérumentes tápközegben a készülék keverőjébe. A készülék egyszer megmosta a sejteket extracelluláris puffer alkalmazásával és azután szétoasztotta azokat a QPlate HT mérőlemezre 3-4e6/ml koncentrációban. Az extracelluláris oldat összetétele a következő volt: 137 mM NaCl, 1,8 mM CaCl<sub>2</sub>, 4 mM KCl, 1mM MgCl<sub>2</sub>, 10 mM glükóz és 10 mM HEPES, pH 7,4 NaOH-val, 300-310 mOsm/kg. A QPlate mérőlemez belső oldalát megtöltöttük a következő összetételű intracelluláris oldattal: 90 mM KCl, 50 mM KF, 1 mM MgCl<sub>2</sub>, 10 mM HEPES, 11 mM EGTA és 2 mM Mg-ATP, pH 7,35 KOH-val, 295-305 mOsm/kg. Minden mérést szobahőmérsékleten végeztünk (22-24°C).

[0315] A HEK sejtekben a GABRA2 - GABRB2 - GABRG2 klorid-áramokat a patch-clamp módszer teljes-sejtes konfigurációjának alkalmazásával mértük (Hamill és mtsai., 1981). Az áramfelvételeket 1 KHz-el mértük és 0,3 KHz-el szűrtük Bessel szűrővel. A soros ellenállás kompenzálását 80%-ra állítottuk a QPatch szoftverben.

[0316] Minden vegyületet dimetil-szulfoxidban oldottunk fel 30 mM vagy 10 mM törzsoldatokat állítva elő, amelyeket azután a kívánt koncentráció 1000-szeresére hígítottunk dimetil-szulfoxidban. Ezeket hígítottuk extracelluláris oldatban a kívánt végkoncentráció elérésére. A dimetil-szulfoxid végkoncentrációjáról (<0,1% dimetil-szulfoxid) azt találtuk, hogy nincs szignifikáns hatása a GABRA2 - GABRB2 - GABRG2 klorid-áramokra. A dimetil-szulfoxid ezen koncentrációja minden mintában jelen volt. Az áramokat -60mV-nál vettük fel, gamma-aminovajsav (GABA) megközelítőleg EC<sub>50</sub> koncentrációjával. A gamma-aminovajsav ezen koncentrációját 6 másodpercig alkalmaztuk és lemostuk extracelluláris puffer alkalmazásával fel nem vett felvitelként QPatch készülék pipettázó rendszerének alkalmazásával. Azután a gamma-aminovajsav ugyanilyen dózist vittük fel 9 másodpercre, majd a tesztvegyületet együtt adtuk gamma-aminovajsav ugyanilyen dózissal 15 másodpercre, és lemostuk extracelluláris puffer alkalmazásával a QPatch készülék pipettázó rendszerének alkalmazásával.

[0317] A vegyület hatását (a gamma-aminovajsav áram %-os fokozása) a következő képlet alkalmazásával számítottuk ki:

$$\frac{[(\text{csúcs modulátor áram amplitúdó} - \text{szivárgás}) - (\text{GABA áram amplitúdó} - \text{szivárgás})]}{(\text{GABA áram amplitúdó} - \text{szivárgás})} * 100,$$

ahol a 'szivárgás' a -60mV szivárgási áram, a 'csúcs modulátor áram amplitúdó' a gamma-aminovajsav és a teszthevegület együttese által kiváltott áram, és a 'GABA áram amplitúdó' a gamma-aminovajsav által önmagában kiváltott áram.

[0318] Az (I) képletű vegyületeknek az  $\alpha 1$  alegységet (vagy GABRA1) expresszáló GABA csatornák modulálására való képességét a fent ismertetett analóg vizsgálati eljárással is megmértük, de a GABRA2 - GABRB2 - GABRG2 génkonstrukciót helyettesítettük GABRA1 - GABRB3 - GABRG2 génkonstrukcióval. Minden egyéb körülmény ugyanaz maradt, beleértve ugyanazt a sejtvonalat és a tenyésztési körülményeket is. A GABRA1 - GABRB3 - GABRG2 konstrukcióval kapott %-os fokozási értékeket összehasonlíthatjuk a GABRA2 - GABRB2 - GABRG2 konstrukcióval kapottakkal az adott vegyület szelektivitásának meghatározására.

### Eredmények

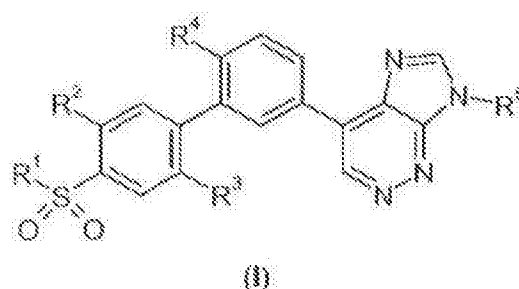
[0319]

Példa	GABA- $\alpha 2$ Ki (nM)	$\alpha 1$ PAM (%)	$\alpha 2$ PAM (%)
1	31,1	1,05	124
2	10,9	-4,67	1,69
3	5,08	-51,1	27,6
4	<2,47	18,1	124
5	108		
6	9,51		
7	9,71		
8	7,45	-55,1	19,4
9	17,7	-14,6	38,9
10	61,3		
11	39,2	-0,474	46,7
12	7,48	3,66	39,1
13	11,7	40,1	111
14	35,4	13,3	58,0
15	18,2	-31,4	39,4
16	56,0		
17	102		
18	296		
19	31,1	-6,17	84,3
20	19,0		36,3
21	43,3	-5,78	31,6
22	67,8		
23	40,5		
24	37,1	-0,441	55,3
25	170,	-5,82	23,9
26	147		
27	34,8		

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

Szabadalmi igénypontok

I. Az (I) képletű vegyület



ahol

$R^1$  a  $(C_1-C_3)$ alkil,  $(C_3-C_5)$ cikloalkil,  $NH_2$  és  $NH(C_1-C_3)$ alkil közül választott és  $R^2$  jelentése  $H_2$  vagy

$R^1$  és  $R^2$  együtt  $-CH_2-CH_2-$  vagy  $-N(CH_3)-CH_2-$ ;

$R^3$  a  $H$ ,  $F$ ,  $CHF_3$ ,  $OCH_3$  és  $CN$  közül választott;

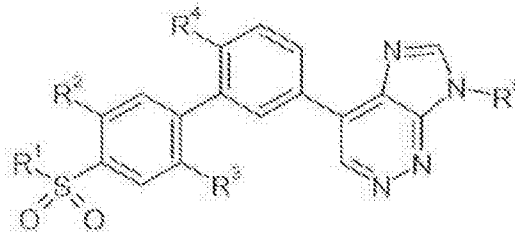
$R^4$  a  $H$ ,  $F$ ,  $Cl$ ,  $OH$ ,  $OCH_3$  és  $CN$  közül választott; és

$R^5$  a  $(C_2-C_4)$ alkil,  $(C_3-C_5)$ cikloalkil és metil-szubsztituált  $(C_3-C_5)$ cikloalkil közül választott,

vagy gyógyászatilag elfogadható sója.

## Szabadalmi igénypontok

1. Az (I) képletű vegyület



(I)

ahol

$R^1$  a  $(C_1-C_4)$ alkil,  $(C_3-C_6)$ cikloalkil,  $NH_2$  és  $NH(C_1-C_4)$ alkil közül választott és  $R^2$  jelentése H; vagy

$R^1$  és  $R^2$  együtt  $-CH_2-CH_2-$  vagy  $-N(CH_3)-CH_2-$ ;

$R^3$  a H, F,  $CHF_3$ ,  $OCH_3$  és CN közül választott;

$R^4$  a H, F, Cl, OH,  $OCH_3$  és CN közül választott; és

$R^5$  a  $(C_1-C_4)$ alkil,  $(C_3-C_6)$ cikloalkil és metil-szubstituíált  $(C_3-C_6)$ cikloalkil közül választott,

vagy gyógyászatilag elfogadható sója.

2. Az 1. igénypont szerinti vegyület, ahol  $R^1$  jelentése  $(C_1-C_4)$ alkil és  $R^2$  jelentése H, vagy gyógyászatilag elfogadható sója.

3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti vegyület, ahol  $R^3$  F és  $OCH_3$  közül választott, vagy gyógyászatilag elfogadható sója.

4. Az 1-3. igénypontok bármelyike szerinti vegyület, ahol  $R^4$  H és F közül választott, vagy gyógyászatilag elfogadható sója.

5. Az 1-4. igénypontok bármelyike szerinti vegyület, ahol  $R^5$  jelentése  $(C_1-C_4)$ alkil, vagy gyógyászatilag elfogadható sója.

6. Az 1. igénypont szerinti vegyület, a következők közül választva:

7-etil-4-(6-fluor-4'-(1-metiletil)sulfonil)bifenil-3-il)-7H-imidazo[4,5-c]piridazin;

4-(4'-etánsulfonil-6-fluor-2'-metoxibifenil-3-il)-7-etil-7H-imidazo[4,5-c]piridazin;

7-ciklopropil-4-(4'-etilsulfonil-6-fluorbifenil-3-il)-7H-imidazo[4,5-c]piridazin; és

4-(4'-etánsulfonil-2',6-difluorbifenil-3-il)-7-(1-metiletil)-7H-imidazo[4,5-c]piridazin.

7. Az 1. igénypont szerinti vegyület, amely 4-(4'-etánsulfonil-6-fluor-2'-metoxibifenil-3-il)-7-etil-7H-imidazo[4,5-c]piridazin.

8. Az 1-7. igénypontok bármelyike szerinti vegyület, gyógyszerként történő alkalmazásra.

9. A 8. igénypont szerinti vegyület fájdalom kezelésében történő alkalmazásra.

10. A 8. igénypont szerinti vegyület epilepszia kezelésében történő alkalmazásra.

11. Gyógyászati készítmény, amely 1-7. igénypontok bármelyike szerinti vegyületet és gyógyászatilag elfogadható excipientet tartalmaz.

12. Kombináció, amely 1-7. igénypontok bármelyike szerinti vegyületet és egy második gyógyászati hatóanyagot tartalmaz.