MD 4651 B1 2019.09.30

REPUBLICA MOLDOVA

(19) Agenţia de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) **4651** (13) **B1**

(51) **Int.Cl:** ***C07D 487/04*** (2006.01)
A61K 31/5025 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

(12) BREVET DE INVENŢIE

In termen de 6 luni de la data publicării menţiunii privind hotărârea de acordare a brevetului de invenţie, orice persoană poate face opoziţie la acordarea brevetului

(21) Nr. depozit: a 2015 0051
(22) Data depozit: 2013.12.04

(31) Nr.: 61/737157
(32) Data: 2012.12.14
(33) Ţara: US
(41) Data publicării cererii:
2015.09.30, BOPI nr. 9/2015

(45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului:
2019.09.30, BOPI nr. 9/2019

(85) 2015.05.28

(86) PCT/IB2013/060631, 2013.12.04

(87) WO 2014/091368 A1, 2014.06.19

(71) Solicitant: PFIZER LIMITED, GB

(72) Inventatori: OMOTO Kiyoyuki, GB; OWEN Robert McKenzie, GB; PRYDE David Cameron, GB; WATSON Christine Anne Louise, GB; TAKEUCHI Mifune, GB

(73) Titular: PFIZER LIMITED, GB

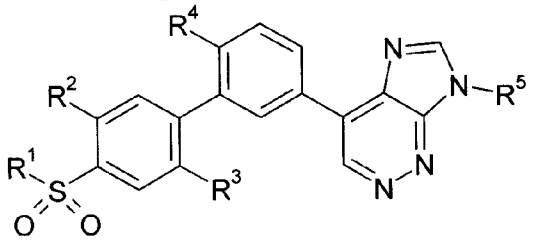
(74) Mandatar autorizat: GLAZUNOV Nicolae

(54) Derivaţi de imidazopiridazine ca modulatori ai receptorului pentru GABAA

(57) Rezumat:

1

Prezenta invenţie se referă la derivaţi de imidazopiridazine. In particular, aceasta se referă la derivaţi ai 4-(bifenil-3-il)-7H-imidazo[4,5-*c*]piridazinei cu formula (I):



(I)

2

şi la sărurile farmaceutic acceptabile ale acestora, in care R^1, R^2, R^3, R^4 şi R^5 au semnificaţiile definite în descriere.

Derivaţii imidazopiridazinei, conform prezentei invenţii, modulează activitatea receptorului pentru GABAA. Ei sunt utili in tratamentul diferitor stări, inclusiv a durerii.

Revendicări: 11

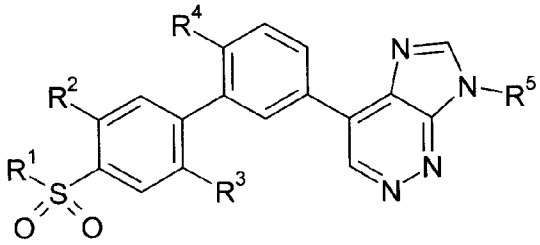
MD 4651 B1 2019.09.30

(54) Imidazopyridazine derivatives as GABAA receptor modulators

(57) Abstract:

1

The present invention relates to imidazopyridazine derivatives. More particularly, it relates to 4-(biphenyl-3-yl)-7H-imidazo[4,5-c]pyridazine derivatives of formula (I):



(I)

2

and pharmaceutically acceptable salts thereof, wherein R^1, R^2, R^3, R^4 and R^5 are as defined in the description.

The imidazopyridazine derivatives of the present invention modulate the activity of the GABAA receptor. They are useful in the treatment of a number of conditions, including pain.

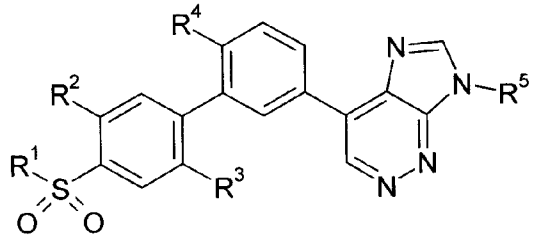
Claims: 11

(54) Производные имидазопиридазинов в качестве модуляторов рецептора GABAA

(57) Реферат:

1

Изобретение относится к производным имидазопиридазинов. В частности, оно относится к производным 4-(бифенил-3-ил)-7Н-имидазо[4,5-*c*]пиридазина формулы (I):



(I)

2

и к их фармацевтически приемлемым солям, где R^1, R^2, R^3, R^4 и R^5 имеют значения определенные в описании.

Производные имидазопиридазина, согласно данному изобретению, модулируют активность GABAA рецептора. Они полезны в лечении различных состояний, включая болевых.

П. формулы: 11

Descriere:
(Descrierea se publică în redacţia solicitantului)

Prezenta invenţie se referă la derivaţi de imidazopiridazine. În particular, se referă la derivaţi de 4-(bifenil-3-il)-7H-imidazo[4,5-*c*]piridazine. Derivaţii de imidazopiridazine ai prezentei invenţii modulează activitatea receptorului pentru $GABA_A$. Ei sunt utili in tratamentul numeroaselor stări, inclusiv al durerii.

Acidul gama-aminobutiric (GABA) a fost identificat ca un neurotransmiţător inhibitor major şi agenţii care modulează neurotransmisia GABAergică sunt utilizaţi pe scară largă în tratamentul unor tulburări, cum ar fi epilepsia, anxietatea şi depresia. Au fost descrise două familii de receptori pentru GABA, denumite $GABA_A$ şi $GABA_B$.

Receptorul pentru $GABA_A$ este un membru al superfamiliei cu canal ionic ligand dependent. Receptorul funcţional cuprinde în general un număr de subunităţi. Au fost caracterizate cel puţin 16 de astfel de subunităţi, inclusiv 6 subunităţi alfa (α_{1-6}), 3 subunităţi beta (β_{1-3}), 3 subunităţi gamma (γ_{1-3}) şi subunităţile delta, epsilon, pi şi teta (δ, ε, π, θ). Majoritatea receptorilor GABAa sunt formaţi din 2 subunităţi alfa, 2 beta şi o subunitate gama. Au fost descrise mai multe situsuri de fixare a medicamentelor. Acestea includ situsul de fixare pentru ligandul endogen (GABA) şi situsurile de fixare alosterice. Medicamentele care se fixează de situsurile de fixare alosterice pot fi modulatori alosterici pozitivi, care măresc capacitatea de reacţie, modulatori alosterici negativi, care diminuează capacitatea de reacţie a receptorului, sau neutri, care se referă la compuşii care se fixează de situsurile de fixare alosterice fără modularea activităţii receptorului alosteric. Dovezile recente au sugerat, că receptorii $GABA_A$, cuprinzand fie subunitatea α_2 sau α_3 (denumiţi aici receptori $GABA_A$ $\alpha_{2/3}$), pot fi implicaţi în anumite stări de durere şi că modulatorii alosterici pozitivi ai acestor receptori pot fi analgezice utile [1].

Derivaţii de 4-(bifenil-3-il)-7H-imidazo[4,5-*c*]piridazine nu au fost raportaţi ca interacţionând cu receptorii $GABA_A$ $\alpha_{2/3}$. Au fost descrişi derivaţi de 7-fenilimidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazine ca având afinitate pentru subunităţile α_2, α_3 şi/sau α_5. [2, 3] Au mai fost descrişi, printre alţii, derivaţii de 4-fenil-7*H*-imidazo[4,5-*c*]piridazine, care sunt antagonişti ai factorului de eliberare a corticotrofinei [4].

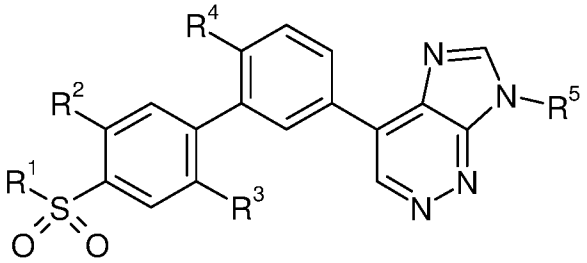
Există un interes continuu în găsirea de noi compuşi, care interacţionează cu receptorii $GABA_A$, în special pentru compuşii care au o tendinţă redusă de cauzare a unor evenimente adverse, cum ar fi somnolenţa, care sunt asociate cu modulatorii $GABA_A$ in prezent disponibili, cum ar fi benzodiazepinele. Se crede, că aceste efecte adverse sunt un rezultat al modulării receptorilor cu conţinut de subunităţi α_1 şi aşa compuşii preferaţi vor avea o afinitate înaltă pentru receptorii cu conţinut de subunităţi $\alpha_{2/3}$ cu eficienţă bună ca modulatori alosterici pozitivi, având în acelaşi timp o eficienţă redusă pentru receptorii cu alte subunităţi α, in special receptorii care conţin subunităţi α_1.

Aceşti candidaţi de medicamente ar trebui să posede una sau mai multe dintre următoarele proprietăţi: să fie bine absorbite din tractul gastro-intestinal; să fie metabolic stabile; să posede un profil metabolic bun, în particular în ceea ce priveşte toxicitatea şi alergenicitatea metaboliţilor formaţi; sau să posede proprietăţi farmacocinetice favorabile, păstrându-şi în acelaşi timp profilul de activitate. Acestea ar trebui să nu fie toxice şi să demonstreze puţine efecte adverse. Candidaţii de medicamente ideale ar trebui să existe într-o formă fizică stabilă, nehigroscopică şi uşor formulată.

Despre derivaţii 4-(difeni1-3-i1)-7H-imidazo[4,5-*c*]piridazinei nu au fost raportaţi ca interacţionând cu receptorii GABAA $\alpha_{2/3}$. În cererile internaţtionale de brevet [2] şi [3] sunt descrişi derivaţii 7-fenilimidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazinei, care posedă afinitate faţă de subunităţile α_2, α_3 şi/sau α_5. În cererea internaţională de brevet [5] sunt descrişi printre alţii derivaţii 6-[2-arilimidazon-l-ilmetil]imidazo[1,2-*b*]piridazinei, care posedă afinitate faţă de receptorii GABAA. În cererea internaţională de brevet [5] sunt descrişi printre alţii derivaţii 4-fenil-7H-imidazo[4,5-*c*]piridazinei, care sunt antagonişti ai factorului de eliberare a corticotropinei. În cererea

internaţională de brevet [6] sunt descrişi derivaţii arilsulfonamidici, care sunt modulatori NaV 1.7 al canalului de sodiu potenţial dependent şi sunt utili în eliminarea durerii.

Intr-un prim aspect prezenta invenţie se referă la un compus cu formula (**I**)



(**I**)

sau la o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, în care:
R^1 este selectat dintre (C_1-C_4)alchil, (C_3-C_4)cicloalchil, NH_2 şi NH(C_1-C_4)alchil şi R^2 reprezintă H; sau
R^1 şi R^2 împreună reprezintă $-CH_2-CH_2-$ sau $-N(CH_3)-CH_2-$;
R^3 este selectat dintre H, F, CHF_2, OCH_3 şi CN;
R^4 este selectat dintre H, F, Cl, OH, OCH_3 şi CN; şi
R^5 este selectat dintre (C_2-C_4)alchil, (C_3-C_5)cicloalchil şi (C_3-C_5)cicloalchil metil-substituit,

Compuşii cu formula (I) şi sărurile lor farmaceutic acceptabile se referă în prezentul context la "compuşii prezentei invenţii". Definiţia de mai sus se referă în prezentul context la realizarea **E1** a acestui aspect. Alte realizări ale acestui aspect al invenţiei sunt descrise detaliat în continuare.

Intr-un alt aspect, invenţia prevede un compus cu formula (I), aşa cum este descris mai sus sau în oricare dintre realizările preferate, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia pentru utilizare ca medicament. Intr-o realizare, conform acestui aspect, compusul cu formula (I) sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, sunt destinate utilizării în tratamentul durerii.

Intr-un alt aspect invenţia prevede o compoziţie farmaceutică care cuprinde un compus cu formula (I), aşa cum este descris mai sus sau în oricare dintre realizările preferate, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia şi un excipient farmaceutic acceptabil.

Intr-un alt aspect invenţia prevede o metodă de tratare a durerii, care cuprinde administrarea unei cantităţi terapeutic eficiente de un compus cu formula (I), aşa cum este descris mai sus sau în oricare dintre realizările preferate, sau de o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, la un individ care necesită un astfel de tratament.

Intr-un alt aspect invenţia prevede utilizarea unui compus cu formula (I), aşa cum este descris mai sus sau in oricare dintre realizările preferate, sau a unei sări farmaceutic acceptabile a acestuia pentru fabricarea unui medicament pentru tratarea durerii.

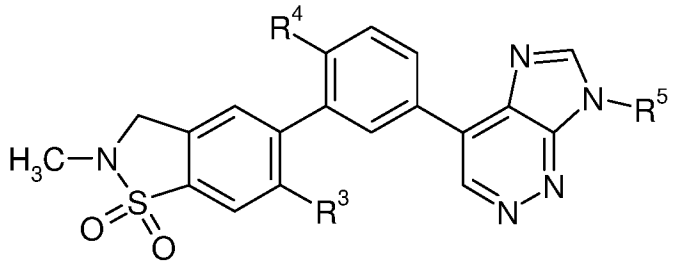
Intr-un alt aspect invenţia prevede utilizarea unui compus cu formula (I), aşa cum este descris mai sus sau în oricare dintre realizările preferate, sau a unei sări farmaceutic acceptabile a acestuia pentru tratamentul durerii.

Intr-un alt aspect invenţia prevede o combinaţie care cuprinde un compus cu formula (I), aşa cum este descris mai sus sau în oricare dintre variantele preferate, sau o sare farmaceutic acceptabile a acestuia şi un al doilea agent farmaceutic activ.

Grupele alchil, care conţin numărul necesar de atomi de carbon, pot fi lineare sau ramificate. (C_1-C_4)alchil include metil, etil, n-propil (1-propil) şi izopropil (2-propil, 1-metiletil), n-butil (1-butil), *sec*-butil (2-butil, 1-metilpropil), izobutil (2-metilpropil) şi *terţ*-butil (1,1-dimetiletil).

(C_3-C_5)cicloalchil include ciclopropil, ciclobutil şi ciclopentil. (C_3-C_5)cicloalchil metil-substituit include 1-metilciclopropil, 2-metilciclopropil, 1-metilciclobutil, 2-metilciclobutil, 3-metilciclobutil, 1-metilciclopentil, 2-metilciclopentil şi 3-metilciclopentil.

Compuşii cu formula (**I**) in care R^1 şi R^2 împreună reprezintă $-N(CH_3)-CH_2-$, iar atomul de azot corespunde "R^1" şi atomul de metilen carbon corespunde "R^2", se referă la un compus cu formula (**I^A**).



(**I^A**)

Alte realizări specifice ale compuşilor, conform prezentei invenţii, sunt prezentate în continuare.

In realizarea **E2** se prevede un compus, conform realizării **E1,** sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, în care R_1 reprezintă (C_2-C_4) alchil şi R_2 reprezintă H.

In realizarea **E3** se prevede un compus, conform realizării **E1** sau **E2**, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, în care R_3 este selectat dintre F şi OCH_3.

In realizarea **E4** se prevede un compus, conform oricărei din realizările **E1**, **E2** sau **E3,** sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, în care R^4 este selectat dintre H şi F.

In realizarea **E5** se prevede un compus, conform oricărei din realizările **E1**, **E2**, **E3** sau **E4**, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, în care R^5 reprezintă (C_2-C_4)alchil.

Compuşii preferaţi ai prezentei invenţii includ:
7-etil-4-(6-fluor-4'-((1-metiletil)sulfonil)bifenil-3-il)-7H-imidazo[4,5-c]piridazină;
4-(4'-etansulfonil-6-fluor-2'-metoxibifenil-3-il)-7-etil-7H-imidazo[4,5-c]piridazină;
7-ciclopropil-4-(4'-etilsulfonil-6-fluorbifenil-3-il)-7H-imidazo[4,5-c]piridazină şi
4-(4'-etansulfonil-2',6-difluorbifenil-3-il)-7-(1-metiletil)-7H-imidazo[4,5-c]piridazină.

Un compus preferat în mod special al invenţiei este 4-(4'-etansulfonil-6-fluor-2'-metoxibifenil-3-il)-7-etil-7H-imidazo[4,5-c]piridazină.

Un şir de compuşi cu formula (I) includ unul sau mai multe centre stereogenice şi pot, de asemenea, exista ca izomeri optici, cum ar fi enantiomeri şi diastereomeri. Toţi aceşti izomeri şi amestecurile acestora sunt incluse în domeniul de aplicare a prezentei invenţii.

În continuare toate referinţele la compuşii prezentei invenţii includ compuşii cu formula (I) sau sărurile, sau solvaţii, sau complexele multicomponent farmaceutic acceptabile ale acestora, sau solvaţii sau complexele multicomponent farmaceutic acceptabile ale sărurilor farmaceutic acceptabile ale compuşilor cu formula (I), având semnificaţiile prezentate detaliat în continuare.

Compuşii preferaţi ai prezentei invenţii sunt compuşii cu formula (I) sau sărurile farmaceutic acceptabile ale acestora.

Sărurile acide de adiţie potrivite se formează din acizi care formează săruri netoxice. Exemplele includ sărurile acetat, adipat, aspartat, benzoat, besilat, bicarbonat/carbonat, bisulfat/sulfat, borat, camsilat, citrat, ciclamat, edisilat, esilat, formiat, fumarat, gluceptat, gluconat, glucuronat, hexafluorfosfat, hibenzat, hidroclorură/clorură, hidrobromură/bromură,

hidroiodură/iodură, isetionat, lactat, malat, maleat, malonat, mesilat, metilsulfat, naftilat, 2-napsilat, nicotinat, nitrat, orotat, oxalat, palmitat, pamoat, fosfat/hidrogen fosfat/dihidrogen fosfat, piroglutamat, zaharat, stearat, succinat, tanat, tartrat, tosilat, trifluoracetat şi xinofoat.

De asemenea se formează hemisăruri de acizi şi baze, de exemplu, sărurile hemisulfat.

Specialiştii în domeniu vor aprecia că sărurile menţionate mai sus includ acele in care contraionul este optic activ, de exemplu, d-lactat sau l-lizină, sau sunt racemice, de exemplu, dl-tartrat sau dl-arginină.

Date de sinteză privind sărurile potrivite sunt prezentate în [Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use].

Sărurile farmaceutic acceptabile ale compuşilor cu formula (**I**) pot fi preparate prin una sau mai multe din cele trei metode:
(i) prin reacţia compusului cu formula (**I**) cu un acid sau cu o bază dezirabilă;
(ii) prin eliminarea grupei de protecţie labile acide sau bazice din precursorul compusului cu formula (**I**) utilizând un acid sau o bază dezirabilă; sau
(iii) prin transformarea unei sări a compusului cu formula (**I**) în alta prin reacţia cu un acid sau o bază potrivită cu utilizarea unei coloane schimbătoare de ioni.

Toate cele trei reacţii sunt de obicei efectuate în soluţie. Sarea obţinută poate fi precipitată şi colectată prin filtrare sau poate fi recuperată prin evaporarea solventului. Gradul de ionizare în sarea rezultată poate varia de la complet ionizată până la aproape neionizată.

Compuşii cu formula (I) sau sărurile farmaceutic acceptabile ale acestora pot exista în ambele forme: solvatate şi nesolvatate. Termenul "solvat' este inclus în prezentul context pentru a descrie un complex molecular care cuprinde un compus cu formula (I) sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia şi una sau mai multe molecule de solvent farmaceutic acceptabil, de exemplu, etanol. Termenul 'hidrat' este folosit atunci, când solventul menţionat este apă. Solvaţii farmaceutic acceptabili, conform prezentei invenţii, includ acei, în care solventul de cristalizare poate fi substituit izotopic, de exemplu, D_2O, d_6-acetonă şi d_6-DMSO.

Un sistem de clasificare acceptat în prezent pentru hidraţii organici este unul care defineşte hidraţii coordonaţi la site izolat, hidraţii de canal sau la un ion de metal [Polymorphism in Pharmaceutical Solids by K. R. Morris, ed. H. G. Brittain, Marcel Dekker, 1995]. Hidraţii de site izolat sunt acei, în care moleculele de apă sunt izolate de la contactul direct cu fiecare din moleculele organice de intervenţie. În hidraţii de canal moleculele de apă se află în reţeaua de canale, unde sunt alături de alte molecule de apă. În hidraţii coordonaţi la ionul de metal, moleculele de apă sunt legate la ionul de metal.

Când solventul sau apa sunt strâns legaţi, complexul va avea o stoechiometrie bine definită indiferent de umiditate. Când, totuşi, solventul sau apa sunt slab legaţi, ca în solvaţii de canal şi compuşii higroscopici, conţinutul de solvent/apă va depinde de umiditate şi de condiţiile de uscare. În astfel de cazuri, absenţa stoichiometriei va fi o normă.

Compuşii prezentei invenţii pot exista într-un întreg de stări solide, de la complet amorfe până la complet cristaline. Termenul "amorf" se referă la o stare, în care în material nu există ordine la mare distanţă la nivel molecular şi, în funcţie de temperatură, materialul poate prezenta proprietăţi fizice de un material solid sau lichid. De obicei aceste materiale nu dau modele distinctive de difracţie cu raze X şi, deşi prezintă proprietăţi de o substanţă solidă, formal sunt descrise drept un lichid. După încălzire apare o schimbare a proprietăţilor de solid în proprietăţi de lichid, care este caracterizată printr-o schimbare de stare, de obicei, de ordin secund ("de vitrificare"). Termenul "cristalin" se referă la o fază solidă, în care materialul are o structură internă regulată la nivel molecular, oferind şi un model distinctiv de difracţie cu raze X cu vârfuri definite. Astfel de materiale la o încălzite suficientă vor prezenta, de asemenea, proprietăţi de lichid, dar schimbarea de la starea solidă în lichidă este caracterizată printr-o schimbare de fază, de obicei de ordinul intai ('punct de topire').

In domeniul de aplicare a prezentei invenţii, de asemenea, sunt incluse complexele multicomponent (altele, decât sărurile şi solvaţii) de compuşi cu formula (I) sau de săruri farmaceutic acceptabile ale acestora, în care medicamentul sau, cel puţin, un alt component sunt prezenţi în cantităţi stoechiometrice sau nestoechiometrice. Complexele de acest tip includ clatraţi (complexe de incluziune medicament-gazdă) şi cocristale. Acestea din urmă sunt de obicei definite ca complexe cristaline ale constituenţilor moleculari neutri, care sunt îmbinate prin interacţiuni necovalente, dar ar putea fi, de asemenea, un complex al unei molecule neutre cu o sare. Cocristalele pot fi preparate prin cristalizare în topitură, prin recristalizare din solvenţi sau prin triturarea fizică a componentelor împreună [Chem Commun, 17, 1889-1896, by O. Almarsson şi M. J. Zaworotko 2004; J Pharm Sci, 64 (8), 1269-1288, by Haleblian, August 1975].

Compuşii prezentei invenţii pot exista, de asemenea, într-o stare mezomorfă (mezofază sau cristale lichide), când sunt expuşi în condiţii adecvate. Starea mezomorfă este intermediară între starea cristalină adevărata şi starea lichidă adevărată (fie topită sau soluţie). Mezomorfismul, apărut drept rezultat al unei schimbări în funcţie de temperatură, este descris ca "termotropic" şi acel rezultat din adiţia unui al doilea component, cum ar fi apă sau un alt solvent, este descris ca "liotropic". Compuşii, care au potenţialul de a forma mezofaze liotropice sunt descrişi ca fiind "amfifilici" şi constau din molecule care posedă o grupă polară principală ionică (cum ar fi -COO^- Na^+, -COO^-K^+ sau -$SO3^-Na^+$) sau neionică (cum ar fi - N^-N^+ $(CH_3)_3$) [Crystals şi the Polarizing Microscope by N. H. Hartshorne şi A. Stuart, 4th Edition, Edward Arnold, 1970].

Compuşii invenţiei pot fi administraţi ca promedicamente. Astfel, anumiţi derivaţi ai compuşilor cu formula (I), care pot avea o activitate farmacologică joasă sau pot să nu manifeste o asemenea activitate, pot fi, atunci când sunt administraţi în sau pe corp, transformaţi în compuşi cu formula (I) având o activitate dezirabilă, de exemplu, prin scindare hidrolitică. La asemenea derivaţi se face referire ca la 'promedicamente' [Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14, ACS Symposium Series, T Higuchi şi W Stella; Bioreversible Carriers in Drug Design, Pergamon Press, 1987, ed. E B Roche, American Pharmaceutical Association].

Promedicamentele pot fi, de exemplu, produse prin înlocuirea grupelor funcţionale potrivite, prezente intr-un compus cu formula (I), cu anumite fragmente cunoscute specialiştilor din domeniu ca "profragmente" [Design of Prodrugs by H Bundgaard, Elsevier, 1985].

Exemplele de promedicamente includ promedicamente fosfat, cum ar fi promedicamente dihidro sau dialchil fosfat (de exemplu, di-terţ-butil). Alte exemple de grupe de inlocuire, conform exemplelor precedente şi exemplelor de alte tipuri de promedicamente, pot fi găsite în referinţele menţionate anterior.

De asemenea sunt incluşi în domeniul de aplicare a prezentei invenţii metaboliţii compuşilor cu formula (I), adică, compuşii formaţi în vivo la administrarea medicamentului. Câteva exemple de metaboliţi, conform invenţiei, includ, în cazul în care compusul cu formula (I) conţine un fragment fenil (-Ph), un derivat fenol al acestuia (Ph> -PhOH);

Compuşii, conform prezentei invenţii, care conţin unul sau mai mulţi atomi de carbon asimetrici pot exista sub formă de doi sau mai mulţi stereoizomeri. În domeniul de aplicare al invenţiei sunt cuprinşi toţi stereoizomerii compuşilor prezentei invenţii şi amestecurile de unul sau mai mulţi din aceşti compuşi.

Tehnicile uzuale de preparare/izolare a enantiomerilor individuali includ sinteza chirală dintr-un precursor optic pur potrivit sau separarea racematului (sau racematului unei sări sau al derivatului) utilizând, de exemplu, cromatografia chirală lichidă de înaltă performanţă (CLÎP).

Alternativ, racematul (sau un precursor racemic) poate reacţiona cu un compus optic activ potrivit, de exemplu, cu un alcool, sau, in cazul in care compusul cu formula (I) conţine un fragment acid sau bazic, cu o bază sau cu un acid, cum ar fi 1-feniletilamină sau acid tartric. Amestecul diastereomeric rezultat poate fi separat prin cromatografie şi/sau cristalizare fracţionată şi unul sau ambii diastereoizomeri apoi transformat(ţi) în enantiomerul (enantiomerii) pur(i) corespunzător(i) prin mijloace bine cunoscute unui specialist.

Compuşii chirali ai prezentei invenţii (şi precursorii chirali ai acestora) pot fi obţinuţi în formă îmbogăţită enantiomeric utilizând cromatografia, de obicei CLÎP, pe o răşină cu fază imobilă asimetrică şi cu fază mobilă constând dintr-o hidrocarbură, de obicei heptan sau hexan, conţinând de la 0 până la 50% din volum de izopropanol, de obicei de la 2% până la 20% şi de la 0 până la 5% din volum de o alchilamină, de obicei 0,1% dietilamină. Concentrarea eluentului rezultă cu amestecul îmbogăţit.

Amestecurile de stereoizomeri pot fi separate prin tehnici uzuale, cunoscute specialiştilor in domeniu [Stereochemistry of Organic Compounds by E. L. Eliel şi S. H. Wilen, Wiley, New York, 1994].

Domeniul de aplicare al invenţiei include toate formele cristaline ale compuşilor prezentei invenţiei, incluzând racemaţii şi amestecurile racemice (conglomeratele) ale acestora. Conglomeratele stereoizomerice pot fi separate prin tehnici uzuale descrise aici anterior.

Domeniul de aplicare al invenţiei include toţi compuşii farmaceutic acceptabili marcaţi izotopic, conform invenţiei, în care unul sau mai mulţi atomi sunt înlocuiţi cu atomi având acelaşi număr atomic, dar o masă atomică sau un număr de masă diferit de masa atomică sau numărul de masă care predomină în natură.

Exemplele de izotopi, potriviţi pentru incorporarea în compuşii prezentei invenţii, includ izotopi de hidrogen, cum ar fi ^{2}H şi ^{3}H, de carbon, cum ar fi ^{11}C, ^{13}C şi ^{14}C, de clor, cum ar fi ^{36}Cl, de fluor, cum ar fi ^{18}F, de iod, cum ar fi ^{123}I şi ^{125}I, de azot, cum ar fi ^{13}N şi ^{15}N, de oxigen, cum ar fi ^{15}O, ^{17}O şi ^{18}O, de fosfor, cum ar fi ^{32}P şi de sulf, cum ar fi ^{35}S.

Unii compuşi marcaţi izotopic ai prezentei invenţii, de exemplu cei în care sunt incorporaţi izotopi radioactivi, sunt utili în cercetările de distribuire a medicamentelor şi/sau a substratului în ţesuturi. Izotopii radioactivi de tritiu, de exemplu, ^{3}H şi carbon-14, de exemplu, ^{14}C, sunt în special preferaţi pentru facilitatea preparării şi detectabilităţii lor. Substituirea cu izotopi, cum ar fi deuteriu, de exemplu, ^{2}H, poate prezenta anumite avantaje terapeutice, care rezultă din stabilitatea metabolică mai înaltă, de exemplu creşterea perioadei de înjumătăţire în vivo sau cerinţele reduse de dozare şi, prin urmare, fiind preferaţi în anumite circumstanţe.

Substituirea cu izotopi cu emisie de pozitroni, cum ar fi ^{11}C, ^{18}F, ^{15}O şi ^{13}N, poate fi utilă în cercetările cu tomografie cu emisie de pozitroni (Positron Emission Topography (PET)) pentru studierea ocupării substratului receptorului.

Compuşii marcaţi izotopic cu formula (I) pot fi preparaţi în general prin metode uzuale cunoscute specialiştilor în domeniu sau prin procedeele dezvăluite în Exemplele şi Preparările însoţitoare, prin substituirea unui reactiv nemarcat izotopic utilizat anterior cu un reactiv marcat izotopic potrivit.

De asemenea în domeniul de aplicare a invenţiei sunt şi compuşii intermediari, definiţi în continuare, toate sărurile, solvaţii şi complexele acestora şi toţi solvaţii şi complexele sărurilor acestora, definite anterior pentru compuşii cu formula (I). Invenţia include toţi polimorfii speciilor menţionate mai sus şi formele cristaline ale acestora.

Compuşii, conform prezentei invenţii, pot fi preparaţi prin orice metodă cunoscută în domeniu pentru prepararea compuşilor cu o structură similară. În particular, compuşii prezentei invenţii pot fi preparaţi prin metodele descrise cu referire la Schemele care urmează, sau prin metodele specifice descrise in exemple, sau prin metode similare.

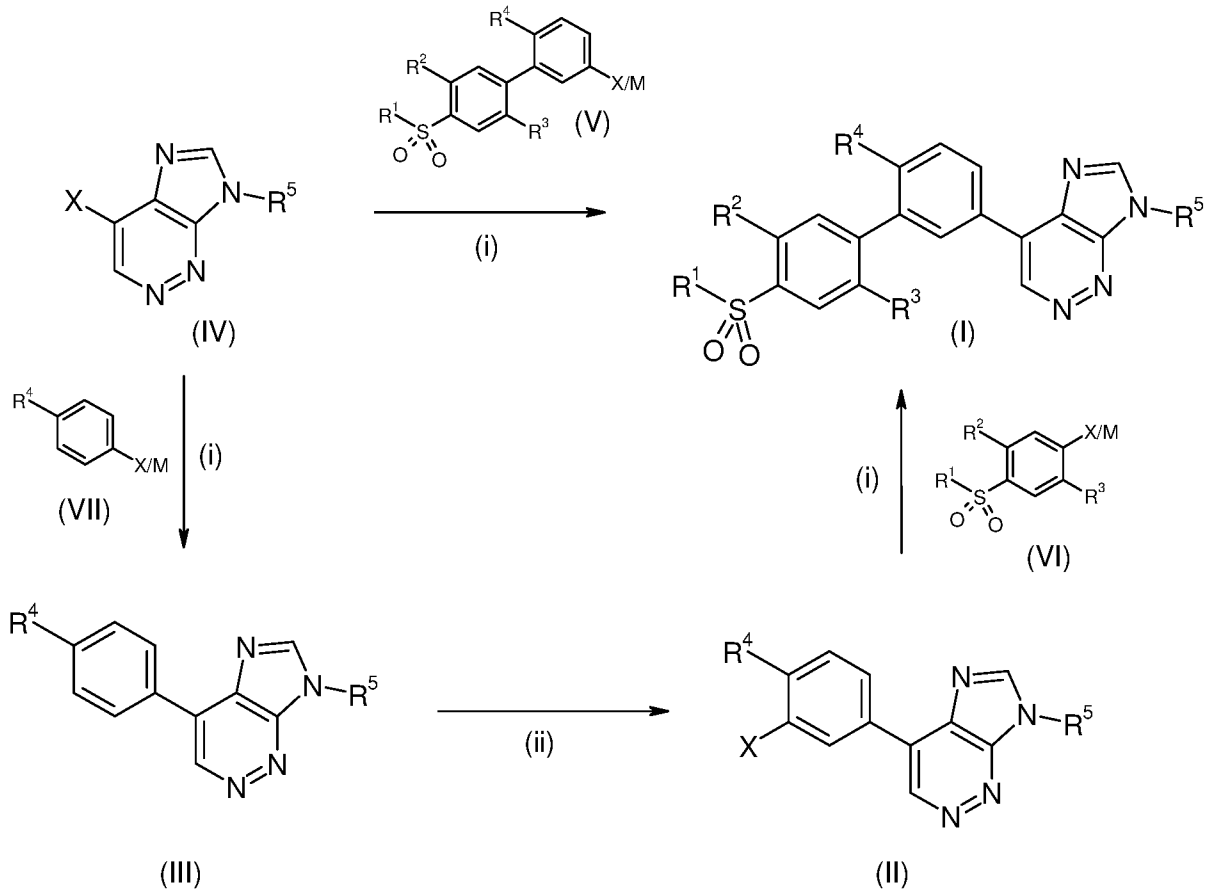
Specialiştii în domeniu vor aprecia, că setul de condiţii experimentale, prezentate în Schemele care urmează, sunt ilustrative în condiţiile potrivite pentru efectuarea transformărilor arătate şi că modificarea condiţiilor exacte, folosite pentru prepararea compuşilor cu formula (I), poate fi necesară sau dezirabilă. Se va aprecia în continuare, că poate fi necesară sau dezirabilă realizarea transformărilor intr-o ordine diferită de cea descrisă în Schemă, sau modificarea unei sau mai multor transformări, pentru a obţine compusul dezirabil al invenţiei.

În plus, un specialist va aprecia, că poate fi necesară sau dezirabilă în orice etapă de sinteză a compuşilor invenţiei protejarea unei sau a mai multor grupe sensibile, astfel încât să poate fi prevenite reacţiile secundare indezirabile. În particular, poate fi necesară sau dezirabilă protejarea grupelor amino sau de acid carboxilic. Grupele protectoare, utilizate în prepararea compuşilor invenţiei, pot fi folosite în mod uzual. [Greene's Protective Groups in Organic Synthesis by Theodora W Greene şi Peter G M Wuts, third edition, John Wiley şi Sons, 1999], in particular capitolul 7 ("Protecţia grupei amino") şi capitolul 5 ("Protecţia grupei carboxil").

În cazurile, în care sunt prezentate rapoartele solvenţilor, aceste rapoarte sunt de volum.

În Schemele care urmează, X reprezintă CI, Br sau I şi M reprezintă un ester boric sau acid boric.

Conform primului procedeu, compuşii cu formula (I) pot fi preparaţi prin procedeul ilustrat in Schema 1.



Schema 1

Compuşii cu formula (**I**) pot fi preparaţi din compuşii cu formula (**II**) sau (**IV**) conform etapei (i), o reacţie de cuplare încrucişată Suzuki cu compuşii cu formula (**V**) sau (**VI**). Condiţiile tipice pentru reacţia de cuplare încrucişată catalizată cu metal includ un catalizator de paladiu, cum ar fi diclor[1,1-bis(di-tert-butilfosfin)]ferocen paladiu (II) sau tetrakis(trifenilfosfin)paladiu (0) sau tris(dibenzilidenaceton)paladiu (0) cu un ligand potrivit, cum ar fi triciclohexilfosfină, cu o bază, cum ar fi carbonat de sodiu, potasiu sau cesiu, în dioxan/apă sau DMF/apă, fie încălzire în reflux termic, sau încălzire până la 120°C sub iradiere cu microunde. Condiţiile preferate includ tetrakis(trifenilfosfin)paladiu (0) cu carbonat de sodiu în dioxan/apă la 110°C. În cadrul acestei etape, dacă compuşii cu formula (V) şi (VI) trebuie să fie transformaţi în acid boric sau în esterul

boric, poate fi utilizată o etapă suplimentară pentru a transforma X în M. Condiţiile tipice cuprind diclor[1,1-bis (di-terţ-butilfosfin)]ferocen paladiu (II) cu acetat de potasiu in dioxan la 110°C.

Compuşii cu formula (VI) sunt fie comercial disponibili sau sunt bine cunoscuţi specialiştilor în domeniu, cu referire la precedenţii din literatura de specialitate şi/sau la preparatele descrise aici, sau pot fi preparaţi în conformitate cu Schema 4.

Compuşii cu formula (IV) sunt fie comercial disponibili sau sunt bine cunoscuţi specialiştilor în domeniu, cu referire la precedenţii din literatura de specialitate şi/sau la preparatele descrise aici, sau pot fi preparaţi în conformitate cu Schemele 2 şi 3.

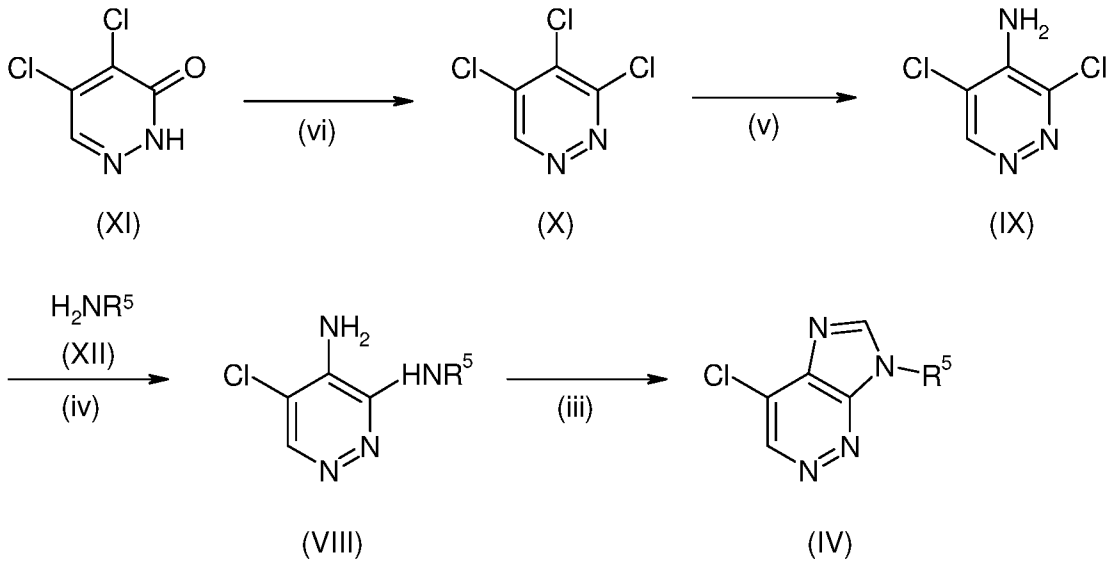
Compuşii cu formula (V) pot fi preparaţi, conform Schemei 4.

Compuşii cu formula (II) pot fi preparaţi din compuşii cu formula (III), conform etapei (ii), o reacţie de halogenare electrofilă. Condiţiile tipice prevăd 1,3-diiod-5,5-dimetilhidantoină sau 1,3-dibrom-5,5-dimetilhydantoină în acid sulfuric concentrat la o temperatură de la 0°C până la temperatura camerei.

Compuşii cu formula (III) pot fi preparaţi din compuşii cu formula (IV) şi (VII), conform etapei (i), o reacţie de cuplare încrucişată Suzuki, cum e descris mai sus. Condiţiile preferate cuprind tetrakis(trifenilfosfin)paladiu (0) şi carbonat de sodiu în DMF şi apă în reflux.

Compuşii cu formula (VII) sunt fie comercial disponibili, sau sunt bine cunoscuţi specialiştilor în domeniu, cu referire la precedenţii din literatura de specialitate şi/sau la preparatele descrise aici.

Conform metodei secunde, compuşii cu formula (IV) pot fi preparaţi prin metoda ilustrată in Schema 2.



Schema 2

Compuşii cu formula (**IV**) pot fi preparaţi din compuşii cu formula (VIII), conform etapei (iii), o reacţie de condensare la o temperatură înaltă. Condiţiile tipice includ încălzirea compuşilor cu formula (**VIII**) puri cu trietilortoformiat la 130°C.

Compuşii cu formula (**VIII**) pot fi preparaţi din compuşii cu formula (**IX**), conform etapei (iv), o reacţie de substituire aromatică nucleofilă cu compuşii cu formula (**XII**). Condiţiile tipice cuprind încălzirea compuşilor cu formula (**XII**) cu compuşii cu formula (**IX**) fie intr-un vas închis etanş, sau sub iradiere cu microunde la 100-150°C, fie în stare pură sau într-un solvent potrivit, cum ar fi apă sau acid acetic.

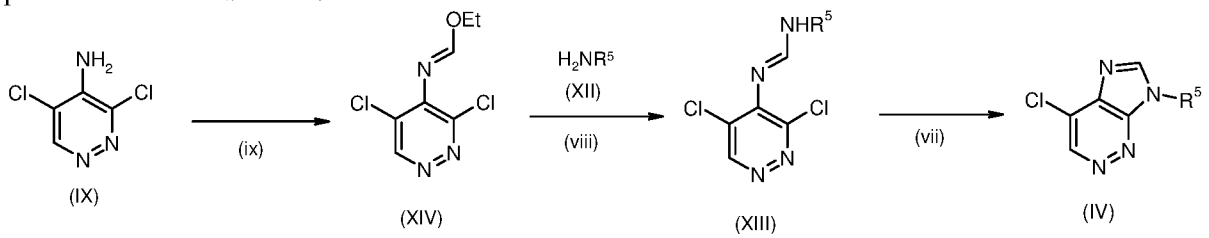
Compuşii cu formula (**XII**) sunt comercial disponibili.

Compuşii cu formula (**IX**) pot fi preparaţi din compuşii cu formula (**X**), conform etapei (v), o reacţie de substituire aromatică nucleofilă cu amoniac. Condiţiile tipice cuprind încălzirea compuşilor cu formula (**X**) cu amoniac intr-un solvent potrivit, cum ar fi etanol, sub iradiere cu microunde la 120°C.

Compuşii cu formula(**X**) pot fi preparaţi din compuşii cu formula (**XI**), conform etapei (vi), o reacţie de clorurare deshidratantă. Condiţiile tipice cuprind încălzirea compuşilor cu formula (**XI**) puri in $POCl_3$ la 110°C.

Compusul cu formula (**XI**) este comercial disponibil.

Conform metodei terţe, compuşii cu formula (**IV**) pot fi, de asemenea, preparaţi prin procedeul ilustrat in Schema 3.



Schema 3

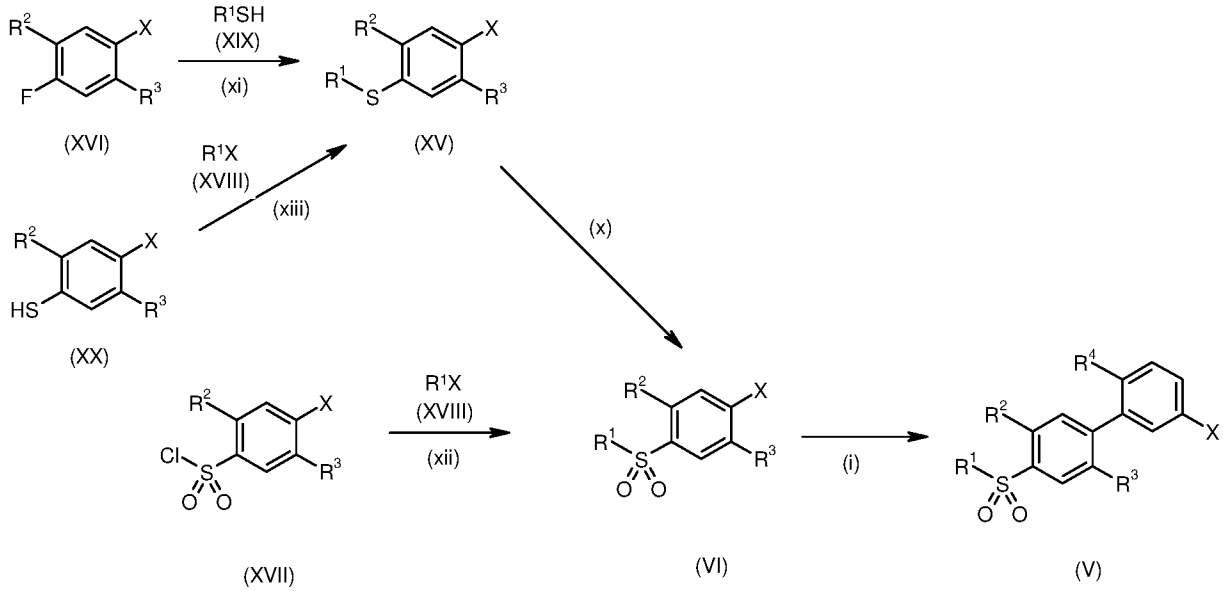
Compuşii cu formula (**IV**) pot fi preparaţi din compuşii cu formula (**XIII**), conform etapei (vii), o reacţie de ciclizare aromatică. Condiţiile preferate cuprind un catalizator potrivit, cum ar fi bromură de cupru (I) cu un ligand potrivit, cum ar fi 1,10-fenantrolină într-un solvent, cum ar fi DMF, în prezenţa unei baze anorganice, cum ar fi carbonat de cesiu la o temperatură înaltă.

Compuşii cu formula (**XIII**) pot fi preparaţi din compuşii cu formula (**XIV**), conform etapei (viii), o reacţie de substituire nucleofilă cu compuşii cu formula (**XII**) în prezenţa unei baze potrivite, cum ar fi hidrura de sodiu, intr-un solvent, cum ar fi TF, la o temperatură de la 0°C până la temperatura camerei.

Compuşii cu formula (**XIV**) pot fi preparaţi din compuşii cu formula (**IX**), conform etapei (ix), o reacţie de alchilare cu trietilortoformiat. Condiţiile tipice cuprind piridin *para*-toluensulfonat cu trietilortoformiat la 100°C.

Compuşii cu formula (**IX**) pot fi preparaţi, conform Schemei 2.

Conform procedeului al patrulea, compuşii cu formulele (**VI**) şi (**V**) pot fi, de asemenea, preparaţi prin procedeul ilustrat în Schema 4.



Schema 4

Compuşii cu formula (**V**) pot fi preparaţi din compuşii cu formula (**VI**), conform etapei (i), o reacţie de cuplare încrucişată Suzuki, cum e descris în Schema 1.

Compuşii cu formula (**VI**) pot fi preparaţi din compuşii cu formula (**XVII**), conform etapei (xii), o inlocuire a clorurii de sulfonil cu o alchil halogenură cu formula (**XVIII**) prin sulfonil hidrazidă. Condiţiile tipice cuprind monohidrat de hidrazină în TF la 0°C, urmată de acetat de sodiu şi compuşii cu formula (**XVIII**) in IMS la 85°C.

Compuşii cu formula (**VI**) pot fi, de asemenea, preparaţi din compuşii cu formula (**XV**), conform etapei (x), o reacţie de oxidare în prezenţa unui reagent de oxidare potrivit. Condiţiile preferate cuprind acid meta-clorperoxibenzoic în DCM la o temperatură de la 0°C până la temperatura camerei.

Compuşii cu formula (**XV**) pot fi preparaţi din compuşii cu formula (**XVI**) şi (**XIX**), conform etapei (xi), o reacţie de substituire nucleofilă aromatică. Condiţiile preferate cuprind o sare de sodiu a compuşilor cu formula (**XIX**) în DMSO la temperatură înaltă.

Compuşii cu formula (**XV**) pot fi, de asemenea, preparaţi din compuşii cu formula (**XX**) şi (**XVIII**), conform etapei (xiii), şi reacţia de alchilare în prezenţa unei baze potrivite. Condiţiile tipice cuprind fie terţ-butoxid de potasiu, sau carbonat de cesiu in DMSO la 70-90°C.

Compuşii cu formulele (**XIX**), (**XVIII**), (**XVI**) şi (**XX**) sunt comercial disponibili sau sunt bine cunoscuţi specialiştilor cu referire la compuşii precedenţi din literatura de specialitate şi/sau la preparatele descrise aici.

Compuşii invenţiei, destinaţi pentru uz farmaceutic, pot fi administraţi sub formă de produse cristaline sau amorfe, sau pot exista intr-un întreg de stări solide, de la complet amorfe până la complet cristaline. Acestea pot fi obţinute, de exemplu, sub formă de brichete solide, pulberi sau pelicule prin metode, cum ar fi precipitarea, cristalizarea, liofilizarea, uscarea prin pulverizare sau uscarea prin evaporare. În acest scop poate fi folosită uscarea cu microunde sau cu frecvenţă radio.

Ei pot fi administraţi solitar sau în combinaţie cu unul sau mai mulţi alţi compuşi ai prezentei invenţii sau în combinaţie cu unul sau mai multe medicamente (sau ca orice combinaţie a acestora). În general, ei vor fi administraţi ca o formulare în asociere cu unul sau mai mulţi excipienţi farmaceutic acceptabili. Termenul "excipient" este utilizat in prezentul context pentru a

descrie orice alt ingredient, decât compusul (compuşii) prezentei invenţii. Selectarea excipientului va depinde în mare măsură de aşa factori, cum ar fi modul particular de administrare, efectul excipientului asupra solubilităţii şi stabilităţii şi natura formei de dozare.

Intr-un alt aspect invenţia se referă la o compoziţie farmaceutică, care conţine un compus al prezentei invenţii împreună cu unul sau mai mulţi excipienţi farmaceutic acceptabili.

Compoziţiile farmaceutice potrivite pentru livrarea compuşilor prezentei invenţii şi metodele de preparare a acestora vor fi evidente pentru specialiştii în domeniu. [Pharmaceutical Sciences, 19th Edition, Mack Publishing Company, 1995].

Modurile potrivite de administrare includ administrarea orală, parenterală, topică, prin inhalare/intranazală, rectală/intravaginală şi oculară/auriculară.

Compoziţiile potrivite pentru modurile de administrare menţionate anterior pot fi formulate pentru o eliberare imediată şi/sau modificată. Formulările cu eliberare modificată includ eliberare întârziată, prelungită, în impulsuri, controlată, ţintită şi programată.

Compuşii prezentei invenţii pot fi administraţi pe cale orală. Administrarea orală poate implica înghiţirea, astfel încât compusul intră în tractul gastrointestinal, sau poate fi folosită administrarea bucală sau sublinguală prin care compusul pătrunde în fluxul sanguin direct din cavitatea bucală. Formulările potrivite pentru administrare orală includ formulări solide, cum ar fi tablete, capsule conţinând particule, lichide sau pudre, pastile (inclusiv, umplute cu lichid), gume de mestecat, multi- şi nano-particule, geluri, soluţie solidă, lipozomi, pelicule, ovule, sprayuri, formulări lichide şi plasturi bucali/mucoadezivi.

Formulările lichide includ suspensii, soluţii, siropuri şi elixire. Asemenea formulări pot fi utilizate ca agenţi de umplere în capsule moi sau tari şi, de obicei, cuprind un purtător, de exemplu, apă, etanol, polietilenglicol, propilenglicol, metilceluloză sau un ulei potrivit şi unul sau mai mulţi agenţi de emulsionare şi/sau agenţi de suspendare. Formulările lichide pot fi preparate, de asemenea, prin reconstituirea unei formulări solide, de exemplu, dintr-un pliculeţ.

Compuşii invenţiei pot fi, de asemenea, utilizaţi în forme de dozare cu dizolvare rapidă, care se dezintegrează rapid [Expert Opinion in Therapeutic Patents, 11 (6), 981-986, by Liang and Chen, 2001].

Pentru formele de dozare in tablete, in funcţie de doză, medicamentul poate să constituie de la 1% din greutate până la 80% din greutatea formei de dozare, de obicei de la 5% din greutate până la 60% din greutatea formei de dozare. Adiţional la medicament, tabletele conţin în general un dezintegrant. Exemplele de agenţi de dezintegrare includ amidon glicolat de sodiu, sodiu carboximetil celuloză, calciu carboximetil celuloză, croscarmeloză de sodiu, crospovidonă, polivinilpirolidonă, metilceluloza, celuloză microcristalină, alchil inferior- hidroxipropil celuloza substituită, amidon, amidon pregelatinizat şi alginat de sodiu. În general, agentul de dezintegrare constituie de la 1% din greutate până la 25% din greutate, de preferinţă de la 5% din greutate până la 20% din greutatea formei de dozare.

Lianţii sunt, în general, utilizaţi pentru a conferi calităţi coezive unei formulări de tabletă. Lianţii potriviţi includ celuloză microcristalină, gelatină, zaharuri, polietilenglicol, gume sintetice şi naturale, polivinilpirolidonă, amidon pregelatinizat, hidroxipropil celuloză şi hidroxipropil metilceluloză. Tabletele pot conţine, de asemenea, diluanţi, cum ar fi lactoză (monohidrat, monohidrat uscat prin pulverizare, anhidru etc.), manitol, xilitol, dextroză, zaharoză, sorbitol, celuloză microcristalină, amidon şi fosfat dihidrat de calciu dibazic.

Tabletele mai pot conţine opţional agenţi tensioactivi, cum ar fi lauril sulfat de sodiu şi polisorbat 80, şi glisanţi, cum ar fi dioxidul de siliciu şi talc. Atunci când sunt prezenţi, agenţii tensioactivi constituie de la 0,2% din greutate până la 5% din greutatea tabletei, şi agenţii de fluidizare pot constitui de la 0,2% din greutate până la 1% din greutatea tabletei.

Tabletele, de asemenea, în general conţin lubrifianţi, cum ar fi stearat de magneziu, stearat de calciu, stearat de zinc, stearil fumarat de sodiu şi amestecuri de stearat de magneziu cu

lauril sulfat de sodiu. Lubrifianţii constituie, în general, de la 0,25% din greutate până la 10% din greutate, de preferinţă de la 0,5% din greutate până la 3% din greutatea tabletei. Alte ingrediente posibile includ: antioxidanţi, coloranţi, agenţi de aromatizare, conservanţi şi agenţi de mascare a gustului.

Tabletele obişnuite conţin până la circa 80% medicament, de la circa 10% din greutate până la aproximativ 90% din greutate liant, de la aproximativ 0% din greutate până la aproximativ 85% din greutate diluant, de la circa 2% din greutate până la aproximativ 10% din greutate agent de dezintegrare şi de la circa 0,25% din greutate până la aproximativ 10% din greutate lubrifiant. Amestecurile pentru tablete pot fi comprimate direct sau cu role pentru a forma tablete. Amestecurile pentru tablete sau porţii de amestecuri înainte de tabletare pot fi alternativ umezite, granulate uscat sau granulate din topitură, topite-congelate sau extrudate. Formularea finală poate conţine unul sau mai multe straturi şi poate fi acoperită sau neacoperită; poate fi chiar încapsulată. [Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Vol. 1, by H. Lieberman şi L. Lachman, Marcel Dekker, New York, 1980].

Formulările cu eliberare modificată, potrivite pentru scopurile invenţiei, sunt descrise în literatura de specialitate [US 6,106,864]. Detalii privind alte tehnologii de eliberare potrivite, cum ar fi dispersiile energizante şi particulele acoperite şi osmotice, se regăsesc în "Pharmaceutical Technology On-line" [Pharmaceutical Technology On-line, 25(2), 1-14, by Verma et al (2001]. De asemenea se cunoaşte utilizarea gumei de mestecat pentru obţinerea unei eliberări controlate [WO 00/35298].

Compuşii prezentei invenţii pot fi administraţi, de asemenea, direct în fluxul sanguin, în muşchi sau într-un organ intern. Modalităţile potrivite pentru administrare parenterală includ: administrarea intravenoasă, intraarterială, intraperitoneală, intratecală, intraventriculară, intrauretrală, intrasternală, intracraniană, intramusculară şi subcutanată. Dispozitivele adecvate pentru administrare parenterală includ: seringi cu ace (inclusiv, microace), injectoare fără ac şi dispozitivele de infuzie.

Formulările parenterale sunt în general soluţii apoase, care pot conţine excipienţi, cum ar fi săruri, carbohidraţi şi soluţii tampon (de preferinţă la un pH de la 3 până la 9), dar, pentru unele aplicaţii, ele pot fi formulate adecvat sub formă de soluţie sterilă neapoasă sau ca o formă uscată pentru a fi utilizată împreună cu un vehicul potrivit, cum ar fi apă apirogenă sterilă.

Prepararea formulărilor parenterale în condiţii sterile, de exemplu, prin liofilizare, poate fi uşor realizată utilizând tehnici farmaceutice standard bine cunoscute specialiştilor în domeniu.

Creşterea solubilităţii compuşilor cu formula (I), utilizaţi în prepararea soluţiilor parenterale, poate fi realizată prin utilizarea unor tehnici de formulare potrivite, cum ar fi incorporarea unor agenţi de ameliorare a solubilităţii. Compoziţiile pentru administrare parenterală pot fi formulate pentru a fi cu eliberare imediată şi/sau modificată. Formulările cu eliberare modificată includ eliberare întârziată, prelungită, în impulsuri, controlată, ţintită şi programată. Astfel, compuşii invenţiei pot fi formulaţi ca produse solide, semisolide sau lichide tixotropice pentru administrare sub formă de depozit implantat, asigurând o eliberare modificată a compusului activ. Exemplele de asemenea formulări includ: stenturi acoperite cu medicament şi microsfere de acid poli(dl-lactic-coglicolic) (PGLA).

Compuşii prezentei invenţii pot fi administraţi, de asemenea, topic pe piele sau pe mucoase, adică dermic sau transdermic. Formulările uzuale pentru acest scop includ: geluri, hidrogeluri, loţiuni, soluţii, creme, unguente, pudre pulverulente, pansamente, spume, pelicule, plasturi dermici, capsule, implanturi, bureţi, fibre, bandaje şi microemulsii. Pot fi de asemenea utilizaţi lipozomii. Purtătorii uzuali includ: alcool, apă, ulei mineral, vaselină lichidă, vaselină albă, glicerină, polietilenglicol şi propilenglicol. Mai pot fi încorporate substanţe care ameliorează penetrarea [J Pharm Sci, 88 (10), 955-958, by Finnin şi Morgan, October 1999].

Alte modalităţi de administrare topică includ: administrarea prin electroporaţie, ionoforeză, fonoforeză, sonoforeză şi injecţii cu microace sau fără ac (de exemplu Powderject ™, Bioject ™, etc.).

Compuşii, conform prezentei invenţii, pot fi, de asemenea, administraţi intranazal sau prin inhalare, de obicei sub forma de o pulbere uscată (fie solitar, fie sub formă de un amestec, de exemplu, intr-un amestec uscat cu lactoză, sau ca o particulă cu amestec de componente, de exemplu, amestecate cu fosfolipide, cum ar fi cu fosfatidilcoline) dintr-un inhalator de pulbere uscată sau ca un spray cu aerosol dintr-un container sub presiune, pompă, spray, atomizor (de preferinţă un atomizor, care utilizează metoda electrohidrodinamică pentru a produce o ceaţă fină), sau nebulizator cu sau fără utilizarea unui propelant potrivit, cum ar fi 1,1,1,2-tetrafluoretan sau 1,1,1,2,3,3,3-heptafluorpropan. Pentru utilizare intranazală pulberea mai poate conţine un agent bioadeziv, de exemplu, chitozan sau ciclodextrină.

Containerul sub presiune, pompa, sprayul, atomizorul sau nebulizatorul conţin o soluţie sau o suspensie de compus (compuşi), conform prezentei invenţii, cu conţinut, de exemplu, de etanol, etanol apos sau un agent alternativ potrivit pentru dispersarea, solubilizarea sau prelungirea eliberării ingredientului activ, un propelant (ţi) ca solvent şi opţional un surfactant, cum ar fi trioleat sorbitan, acid oleic sau un acid oligolactic.

Inainte de utilizare intr-o formulare sub formă de suspensie sau pulbere uscată, produsul medicamentos este micronizat până la o dimensiune potrivită pentru administrarea prin inhalare (de obicei, până la 5 microni). Aceasta se poate realiza prin orice metodă potrivită de mărunţire, cum ar fi măcinarea cu jet spiral, măcinarea cu jet în pat fluidizat, procesarea supercritică a fluidului pentru a forma nanoparticule, omogenizarea la presiune înaltă sau uscarea prin pulverizare.

Capsulele (produse, de exemplu, din gelatină sau hidroxipropilmetilceluloză), blisterele şi cartuşele pentru utilizare intr-un inhalator sau insuflator pot fi formulate să conţină un amestec de pulbere de compus al prezentei invenţii, o pulbere de bază potrivită, cum ar fi lactoza sau amidonul, şi un modificator de performanţă, cum ar fi L-leucină, manitol sau stearat de magneziu. Lactoza poate fi anhidră sau sub formă de monohidrat, preferată fiind ultima. Alţi excipienţi potriviţi includ: dextran, glucoză, maltoză, sorbitol, xilitol, fructoză, zaharoză şi trehaloză.

O formulare de soluţie potrivită pentru utilizare intr-un atomizor, care utilizează metoda electrohidrodinamică pentru a produce o ceaţă fină, poate conţine de la 1 μg până la 20 mg de compus al prezentei invenţiei pentru o acţionare şi volumul de acţionare poate varia de la 1μl până la 100μl. O formulare tipică poate conţine un compus cu formula (I), propilenglicol, apă sterilă, etanol şi clorură de sodiu. Solvenţii alternativi, care pot fi utilizaţi în locul propilenglicolului, includ glicerol şi polietilenglicol.

În acele formulări ale invenţiei pentru administrare prin inhalare/intranazală pot fi adăugate arome potrivite, cum ar fi mentolul şi levomentolul sau edulcoranţii, cum ar fi zaharină sau zaharină de sodiu.

În cazul inhalatoarelor cu pulbere uscată şi aerosolilor, unitatea de doză este determinată cu o supapă, care eliberează o cantitate măsurată. Unităţile, conform prezentei invenţii, sunt aranjate de obicei pentru a administra o doză măsurată sau un "puf" cu conţinut de la 1 μg până la 100 mg de compus cu formula (I). Doza zilnică totală va constitui de la 1 μg până la 200 mg, şi poate fi administrată într-o singură doză sau, mai uzual, în doze divizate pe parcursul zilei.

Compuşii prezentei invenţii pot fi administraţi rectal sau vaginal, de exemplu, sub formă de supozitor, supozitor vaginal bactericid, inel vaginal sau în clismă. Untul de cacao este o bază tradiţională pentru supozitoare, dar pot fi utilizate în mod corespunzător diverse alternative.

Compuşii prezentei invenţii pot fi, de asemenea, administraţi direct în ochi sau în ureche şi, de obicei sub formă de picături de soluţie sau suspensie micronizată în soluţie salină izotonică sterilă cu pH ajustat. Alte formulări adecvate pentru administrare oculară şi auriculară includ: unguente, implanturi biodegradabile (de exemplu, bureţi cu geluri absorbabile, colagen) şi nebiodegradabile (de exemplu, silicon), caşete, lentile şi sisteme de particule sau vezicule, cum ar fi niozomii sau lipozomii. Împreună cu un conservant, cum ar fi clorura de benzalconiu, poate fi incorporat un polimer, cum ar fi acidul poliacrilic reticulat, polivinilalcoolul, acidul hialuronic, un polimer celulozic, de exemplu, hidroxipropilmetilceluloză, hidroxietilceluloză sau metal celuloză,

sau un polimer heteropolizaharidă, de exemplu, gumă gelan. Asemenea formulări pot fi administrate, de asemenea, prin ionoforeză.

Compuşii prezentei invenţii pot fi combinaţi cu entităţi macromoleculare solubile, cum ar fi ciclodextrină şi derivaţi potriviţi ai acestora, sau cu polimeri cu conţinut de polietilenglicol, în scopul de a ameliora solubilitatea lor, viteza de dizolvare, mascarea gustului, biodisponibilitatea şi/sau stabilitatea pentru utilizare în oricare dintre modalităţile de administrare menţionate anterior.

Complexele medicament-ciclodextrină, de exemplu, s-au constatat ca fiind, in general, utile pentru majoritatea formelor de dozare şi căilor de administrare. Pot fi utilizate atât complexe de incluziune, cât şi complexe de neincluziune. Ca o alternativă la complexarea directă cu medicamentul, ciclodextrina poate fi utilizată ca un aditiv auxiliar, adică ca un purtător, diluant sau solubilizator. Cel mai frecvent utilizate pentru asemenea scopuri sunt alfa-, beta- şi gama-ciclodextrinele [WO 91/11172, WO 94/02518, WO 98/55148].

Pentru administrare la pacienţi umani, doza zilnică totală de compuşi, conform prezentei invenţii, constituie de obicei de la 1mg până la 10g, cum ar fi 10 mg până la 1g, de exemplu 25 mg până la 500 mg, în funcţie, desigur, de modul de administrare şi de eficienţă. De exemplu, administrarea orală poate necesita o doză zilnică totală de la 50 mg până la 100 mg. Doza zilnică totală poate fi administrată într-o singură doză sau în doze divizate şi mai poate fi, la discreţia medicului, in afara intervalului tipic definit in prezentul context. Aceste doze sunt stabilite pentru un subiect uman mediu, având o greutate corporală de aproximativ 60 kg până la 70 kg. Medicul va fi capabil cu uşurinţă să determine dozele pentru subiecţii a căror greutate este în afara acestui interval, cum ar fi copiii şi persoanele în vârstă.

Compuşii prezentei invenţii sunt utili, deoarece prezintă activitate farmacologică, adică, modulează canalele GABAa. În special, compuşii prezentei invenţii sunt modulatori alosterici pozitivi ai canalului $GABA_A$. Compuşii preferaţi ai prezentei invenţii sunt modulatori selectivi ai subtipurilor α_2, α_3 şi/sau α_5, cu o eficacitate şi/sau afinitate mai redusă pentru subtipurile α_1, α_4 şi α_6. Compuşii, conform prezentei invenţii, sunt, în consecinţă, utili în tratamentul tulburărilor la animale pentru care este indicat un modulator alosteric pozitiv al GABAa. De preferinţă animalul este un mamifer, mai preferabilă fiind fiinţa umană.

Intr-un alt aspect al invenţiei se prevede un compus al invenţiei pentru utilizare ca medicament.

Intr-un alt aspect al invenţiei se prevede un compus al invenţiei pentru tratamentul unei tulburări, pentru care este indicat un modulator alosteric pozitiv al GABAa.

Intr-un alt aspect al invenţiei se prevede utilizarea unui compus al invenţiei pentru prepararea unui medicament pentru tratamentul unei tulburări, pentru care este indicat un modulator alosteric pozitiv al GABAa.

Intr-un alt aspect al invenţiei se prevede o metoda de tratare a unei tulburări la un animal (de preferinţă la un mamifer, mai preferabilă fiind o fiinţă umană), pentru care este indicat un modulator alosteric pozitiv al $GABA_A$, care cuprinde administrarea la animalul menţionat a unei cantităţi terapeutic eficiente de un compus, conform prezentei invenţii.

Modulatorii alosterici pozitivi ai $GABA_A$ cu formula (I) pot fi utilizaţi:

- ca analgezice, de exemplu, pentru tratamentul durerii, inclusiv al durerii acute, durerii cronice, durerii neuropatice, nociceptive (inclusiv inflamatorii), durerii somatice, durerii viscerale, durerii disfuncţionale, etc., şi, în special, al stărilor de durere, în care în mecanismul de baza există o componentă cerebrală sau spinală;
- ca anticonvulsivante, de exemplu, pentru tratamentul tulburărilor asociate cu epilepsia şi al epilepsiei, inclusiv al sindromului Lennox-Gastaut, bolii Dravet şi epilepsiei generalizate şi cu convulsii febrile plus (+ GEFS);
- ca agenţi anxiolitici, de exemplu, pentru tratamentul tulburării de panică, tulburării de anxietate generalizate, tulburării de stres, cum ar fi tulburarea de stres post-traumatic, tulburarea de

stres acut şi tulburarea de stres indusă de substanţe, fobiilor, cum ar fi agorafobia, fobia socială şi fobia de animale, şi tulburărilor obsesiv-compulsive; şi

- ca relaxante musculare, de exemplu, pentru tratamentul spasmelor musculare, distoniei, spasticităţii (inclusiv al spasticităţii generalizate şi focale) şi tremorului esenţial.

Modulatorii alosterici pozitivi ai $GABA_A$ cu formula (I) pot fi de asemenea utilizaţi pentru tratamentul autismului sau ca agenţi antipsihotici, de exemplu, pentru tratamentul schizofreniei.

Alte indicaţii terapeutice pentru modulatorii alosterici pozitivi ai $GABA_A$ cu formula (I) includ utilizarea ca agenţi antidepresivi, de exemplu, pentru tratamentul tulburărilor bipolare şi depresive şi ciclotimiei; ca agenţi antiemetici, de exemplu, pentru tratamentul emezei în chimioterapie sau induse de iradiere, greţii şi vărsăturilor postoperatorii, şi răului de mişcare; ca agenţi de creştere a capacităţilor cognitive, de exemplu, pentru tratamentul tulburărilor neurodegenerative, cum ar fi boala Alzheimer şi ischemia cerebrală; ca agenţi de ameliorare a somnului, de exemplu, pentru tratamentul tulburărilor de adormire, cum ar fi insomnia şi tulburările de ritm circadian, cum ar disritmia circadiană sau pentru utilizare ca premedicaţie înainte de anestezie sau endoscopie; şi utilizarea în tratamentul fenotipurilor viciilor, cum ar fi alcoolismul, sindromul Angelman, deficitului de atenţie şi hiperactivităţii, urgenţelor de vezică urinară, anomaliilor intestinale, tulburărilor de alimentaţie, cum ar fi anorexia nervoasă şi bulimia nervoasa, sindromului de X cromozom fragil, tulburărilor de auz, cum ar fi tinitus şi deprecierea auzului legată de vârstă, sclerozei multiple, nevrozelor, vezicii urinare hiperactive cu tulburări senzoriale, sindromului premenstrual, sindromului picioarelor neliniştite şi incontinenţei urinare.

O utilizare preferată pentru compuşii cu formula (I) este tratamentul durerii. Durerea poate fi atât acută, cât şi cronică şi adiţional mai poate fi de origine centrală şi/sau periferică. Durerea poate fi de origine neuropată şi/sau nociceptivă, şi/sau inflamatorie, cum ar fi durerea cu influenţă fie asupra sistemului visceral sau somatic, precum şi durerea disfuncţională care influenţează asupra mai multor sisteme.

Durerea fiziologică este un mecanism de protecţie important conceput pentru a avertiza de pericolul de la stimulii potenţial nocivi din mediul extern. Sistemul funcţionează prin intermediul unui set specific de neuroni senzoriali primari şi este activat de stimulii nocivi prin mecanisme de transducţie periferice [Meyer et al., 2006, Wall şi Melzack's Textbook of Pain (5^{th} Ed), Chapter1]. Aceste fibre senzoriale sunt cunoscute ca nociceptori şi, în general, sunt axoni cu diametru caracteristic mic cu viteze de conducere lente, pentru care există două tipuri principale, fibrele A-delta (mielinizate) şi fibrele C (nemielinizate). Nociceptorii codifică intensitatea, durata şi calitatea stimulilor nocivi şi, graţie proiecţiei lor topografic organizate în măduva spinării, locaţia stimulului. Activitatea generată de semnalul de la nociceptor este transferată, după o prelucrare complexă, în cornul dorsal, fie direct, sau prin nucleele trunchiului cerebral de transmitere la talamusul ventrobazal şi apoi la cortex, unde este generată senzaţia de durere.

Durerea poate fi, în general, clasificată ca acută sau cronică. Durerea acută începe brusc şi este de scurtă durată (de obicei douăsprezece săptămâni sau mai puţin). Aceasta este, de obicei, deşi nu întotdeauna, asociată cu o cauza specifică, cum ar fi un anumit traumatism, deseori fiind bruscă şi severa, poate fi de origini diferite, cum ar fi o intervenţie chirurgicală, lucrări dentare, o extensie sau o entorsă. Durerea acută nu conduce, în general, la orice răspuns psihologic persistent. Atunci când o leziune semnificativă apare în ţesuturile corpului, prin boală sau traumatism, caracteristicile activării nociceptorului pot fi modificate astfel, încât să existe o sensibilizare la periferie, la nivel local în jurul leziunii şi central unde nociceptorii se termină. Aceste efecte conduc la o senzaţie de durere crescândă. În durerile acute aceste mecanisme pot fi utile în promovarea comportamentelor de protecţie, care pot permite o producere mai eficientă a proceselor de reparare. O aşteptare normală ar fi revenirea sensibilităţii la normă după vindecarea leziunii. Cu toate acestea, în multe stări de durere cronică, hipersensibilitatea persistă mai mult timp decat procesul de vindecare, frecvent fiind influenţată de leziunea sistemului nervos. Această leziune sau alterarea deseori conduce la anomalii in fibrele nervului senzitiv, care pot fi asociate cu dezadaptarea şi activitatea aberantă [Woolf & Salter, 2000, Science, 288, 1765-1768]). Ca atare, durerea cronică este durere pe termen lung, de obicei persistă mai mult de trei luni şi conduce la probleme emoţionale şi psihologice semnificative. Exemplele tipice de durere cronică sunt:

durerea neuropatică (de exemplu, neuropatia diabetică dureroasă sau nevralgia postherpetică), sindromul de tunel carpian, durerile de spate, durerile de cap, durerile de cancer, dureri artritice şi durerile postchirurgicale cronice, dar poate include orice stări cu durere cronică care afectează orice sistem, cum ar fi cele descrise de către Asociaţia Internaţională pentru Studiul Durerii (Clasificarea durerii cronice, o publicaţie disponibilă gratuit pentru descărcare de la http://www.iasp-pain.org).

Manifestarea clinică a durerii este prezentă atunci, când disconfortul şi caracteristica de sensibilitate anormală sunt prezente printre simptomele pacientului. Pacienţii, de regulă, sunt destul de eterogeni şi pot prezenta diverse simptome de durere. Astfel de simptome pot include: 1) dureri spontane, care pot fi surde, ca arsură sau junghi; 2) răspunsuri exagerate de durere la stimuli nocivi (hiperalgezie) şi 3) durere produsă de stimuli în mod normal inofensivi (alodinie) [Meyer et al., 2006, Wall şi Melzack's Textbook of Pain (5th Ed), Chapter 1]. Deşi pacienţii care suferă de diferite forme de durere cronică şi acută pot avea simptome similare, mecanismele care stau la bază pot fi diferite şi, prin urmare, necesită diferite strategii de tratament. Pe lângă cronică sau acută, durerea poate fi, de asemenea, clasificată pe larg în: durere nociceptivă, afectând fie sistemele somatice sau viscerale, care pot fi de natură inflamatorie (asociată cu leziuni tisulare şi infiltrarea de celule ale sistemului imunitar); sau durere neuropatică.

Durerea nociceptivă poate fi definită ca proces prin care stimulul termal, mecanic sau chimic intens este detectat de o subpopulaţie de fibre nervoase periferice, numite nociceptori, şi poate fi indusă de leziuni tisulare sau de stimul intens cu potenţial de a cauza o leziune. Aferentele durerii sunt activate prin transducţia stimulilor de nociceptori la locul leziunii şi activarea neuronilor din măduva spinării la nivelul de terminaţiuni ale acestora. Aceasta este apoi transmisă prin tractul spinal la creier, unde durerea este percepută [Meyer et al., 2006, Wall and Melzack's Textbook of Pain (5th Ed), Chapter1]. Fibrele mielinizate A-delta transmit rapid şi sunt responsabile pentru senzaţiile de durere acută şi de junghi, în timp ce fibrele C nemielinizate transmit intr-un ritm mai lent şi transmit o durere sâcâitoare sau surdă. Durerea nociceptivă acută moderată până la severă este o caracteristică importantă a durerii în extensii/entorse, arsuri, infarct miocardic şi pancreatita acută, a durerii post-operatorii (durerii după orice tip de procedură chirurgicală), durerii posttraumatice, colicii renale, durerii în cancer şi durerii de spate. Durerea în cancer poate fi durere cronică, cum ar fi durerea legată de tumoră (de exemplu, durerea osoasă, durerea de cap, durerea facială sau durerea viscerală) sau durerea asociată cu tratamentul cancerului (de exemplu, ca răspuns la chimioterapie, imunoterapie, terapia hormonală sau radioterapia). Durerea de spate poate fi din cauza herniei sau rupturii discurilor intervertebrale sau anomaliilor articulaţiilor lombare, articulaţiilor sacroiliace, muşchilor paravertebrali sau ligamentului longitudinal posterior. Durerile de spate se pot rezolva in mod natural, dar la unii pacienţi, la care durează timp de 12 săptămâni, acestea devin o stare cronică, care poate fi deosebit de extenuantă.

Durerea nociceptivă pot fi, de asemenea, legată de stări inflamatorii. Procesul inflamator este o serie complexă de fenomene celulare şi biochimice, activate ca răspuns la o lezare a ţesutului sau la prezenţa unor substanţe străine, ceea ce rezultă cu edem şi durere [McMahon et al., 2006, Wall and Melzack's Textbook of Pain (5th Ed), Chapter 3]. O stare tipică inflamatorie asociată cu durere este artrita. A fost estimat, ca aproape 27 de milioane de americani au osteoartrite simptomatice (OA) sau boală degenerativă a articulaţiilor [Lawrence et al., 2008, Arthritis Rheum, 58, 15-35]; cei mai mulţi pacienţi cu osteoartrită solicită asistenţă medicală din cauza durerii asociate. Artrita are un impact semnificativ asupra funcţiei fizice şi psihosociale, fiind recunoscută drept cauză principală de incapacitate de muncă mai târziu în viaţa. Poliartrita reumatoidă este o boală mediată imun, cronică, poliartrită inflamatoare, care afectează în special articulaţiile sinoviale periferice. Este una dintre cele mai frecvente stări inflamatorii cronice în ţările dezvoltate, fiind şi o cauză majoră a durerii.

În ceea ce priveşte durerea nociceptivă de origine viscerală, durerea viscerală rezultă la activarea nociceptorilor toracici, pelvieni sau ale organelor abdominale [WO2004/009086]. Acestea includ organele de reproducere, splina, ficatul, căile urinare şi tractul gastrointestinal, structurile respiratorii, sistemul cardiovascular şi alte organe conţinute în cavitatea abdominală. Ca atare durere viscerală se referă la o durere asociată cu stări ale astfel de organe, cum ar fi sindromul vezicii urinare dureroase, cistita interstiţială, prostatita, colita ulceroasă, boala Crohn,

colica renală, sindromul de colon iritabil, endometrioza şi dismenorea (Clasificarea Durerii Cronice, disponibil la http: //www.iasp-pain.org). În prezent, potenţialul contribuţiei neuropatice (fie prin schimbări centrale sau leziunea/deteriorarea nervului) în stările de durere viscerală este insuficient estimat, dar care poate juca un rol în anumite stări [Bielefeldt and Gebhart, 2006, Wall and Melzack's Textbook of Pain (5th Ed), Chapter 48].

Durerea neuropatică este în prezent definită ca durere care rezultă drept consecinţă directă a unei boli sau unei leziuni care afectează sistemul somato-senzorial. Leziunea nervului poate fi cauzată de boli şi traume şi, astfel, termenul "durere neuropatică" cuprinde multe tulburări cu diverse etiologii. Acestea includ, dar nefiind exhaustive, neuropatia periferică, neuropatia diabetică, nevralgia postherpetică, nevralgia de trigemen, durerea de spate, neuropatia în cancer, neuropatia in HIV, durerea fantom la nivelul membrelor, sindromul de tunel carpian, durerea centrală post-accident vascular şi durere asociată cu alcoolismul cronic, hipotiroidism, uremie, scleroză multiplă, leziuni ale coloanei vertebrale, boala Parkinson, epilepsie şi deficienţă de vitamine. Durerea neuropatică este patologică, deoarece nu are un rol protector. Este adesea prezentă după ce influenţa cauzei iniţiale se reduce, de obicei durează ani de zile, reducând în mod semnificativ calitate vieţii pacienţilor [33, 34]. Tratamentul simptomele durerii neuropatice este dificil, deoarece acestea frecvent sunt eterogene la pacienţii cu aceeaşi boală [35, 36]. Acestea includ durere spontană, care poate fi continuă şi paroxistică sau anormală, evocând durere, cum ar fi hiperalgezie (sensibilitate crescută la un stimul nociv) şi alodinie (sensibilitate la un stimul normal inofensiv).

Trebuie remarcat faptul, că anumite tipuri de durere au multiple etiologii şi, astfel, pot fi clasificate în mai mult de o zonă, de exemplu, durerea de spate, durerea în cancer şi chiar durerea de cap în migrenă, pot include componente neuropatice şi nociceptive.

În mod similar alte tipuri de dureri cronice, poate mai puţin înţelese, nu sunt definite cu uşurinţă prin definiţiile simpliste de nociceptivă sau neuropatică. Aceste condiţii includ, în special, fibromialgia şi sindromul de durere regională cronică, care sunt adesea descrise ca stări de durere disfuncţională, de exemplu, fibromialgie sau sindrom al durerii regionale complexe [Haanpaa et al., 2009, Am J Med, 122, S13-S21], dar care sunt incluse în clasificările stărilor de durere cronică (Clasificarea durerii cronice, disponibilă la http: //www.iasp-pain. org).

Un modulator alosteric pozitiv al $GABA_A$ poate fi combinat in mod util cu un alt compus activ farmacologic sau cu doi sau mai mulţi compuşi farmacologic activi, în particular, în tratamentul durerii. Astfel de combinaţii asigură posibilitatea unor avantaje semnificative, inclusiv complianţa pacientului, facilitarea administrării şi activitatea sinergică.

In combinaţiile, care urmează, compusul prezentei invenţii poate fi administrat simultan, succesiv sau separat în combinaţie cu un alt sau alţi agenţi terapeutici.

Pentru tratamentul durerii un modulator alosteric pozitiv al GABAa cu formula (I) sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, aşa cum este definit mai sus, pot fi administraţi în combinaţie cu unul sau mai mulţi agenţi selectaţi dintre:

- un modulator selectiv de canal Nav1.3 [Woolf, 2010, J Clin Invest, 120, 3742-3744];
- un modulator selectiv de canal Nav1.7 [WO2008/118758], de exemplu, 4-[2-(5-amino-1H-pirazol-4-il)-4-clorfenoxi]-5-clor-2-fluor-N-1,3-tiazol-4-ilbenzensulfonamidă sau 4-[2-(3-amino-1H-pirazol-4-il)-4-(trifluormetil)fenoxi]-5-clor-2-fluor-N-1,3-tiazol-4-ilbenzensulfonamidă sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestora;
- un modulator selectiv de canal Nav1.8;
- un modulator selectiv de canal Nav1.9;
- un compus care modulează activitatea la mai mult de un canal Nav, inclusiv un modulator neselectiv, cum ar fi bupivacaina, carbamazepina, lamotrigina, lidocaina, mexiletina sau fenitoina;
- orice inhibitor al transmiterii semnalului factorului de creştere a nervului (NGF), cum ar fi: un agent care se leagă la NGF şi inhibă activitatea biologică a NGF şi/sau căii (căilor) descendente, mediată prin transmiterea semnalului NGF (de exemplu, tanezumab), un antagonist

al TrkA sau un antagonist p75, sau un agent care inhibă semnalizarea descendentă pentru NGF stimulată de TrkA sau P75;

- un inhibitor al căilor neurotrofice, atunci când această inhibare este realizată cu: (a) un agent care se leagă la factorul de creştere a nervului (NGF) (de exemplu, tanezumab, fasinumab sau fulranumab), factorul neurotrofic derivat din creier (BDNF), neurotrofina-3 (NT-3) sau neurotrofina-4 (NT-4), sau la mai mult de una dintre neurotrofinele menţionate anterior (de exemplu, P75 solubil); sau (b) un agent care inhibă funcţia receptorului la unul sau mai mulţi TrkA, TrkB, TrkC sau P75, fie în locul ortosteric, locul alosteric sau prin inhibarea activităţii catalitice a receptorului (receptorilor);
- un compus care majorează nivelurile de endocanabinoid, cum ar fi un compus cu activitate de inhibare a hidrolazei amidelor acizilor graşi (FAAH) sau a monoacilglicerol lipazei (MAGL);
- un analgezic, in special, paracetamol;
- un analgezic opioid, cum ar fi: buprenorfină, butorfanol, cocaină, codeină, dihidrocodeină, fentanil, heroină, hidrocodonă, hidromorfonă, levalorfan, levorfanol, meperidină, metadonă, morfină, nalmefenă, nalorfină, naloxonă, naltrexonă, nalbufină, oxicodonă, oximorfonă, propoxifenă sau pentazocină;
- un analgezic opioid, care stimulează în mod preferenţial o cale intracelulară specifică, de exemplu, proteina G, spre deosebire de angajarea beta arestinei, cum ar fi TRV130, un analgezic opioid cu farmacologie adiţională, cum ar fi: activitatea de inhibare a recaptării noradrenalinei (norepinefrinei) (NRI), de exemplu, tapentadol; activitatea de inhibare a recaptării norepinefrinei şi serotoninei (SNRI), de exemplu, tramadol; sau activitate de agonist al receptorului pentru nociceptină (NOP), cum ar fi GRT6005;
- un medicament antiinflamator nesteroidian (AINS), cum ar fi un inhibitor neselectiv al ciclooxigenazei (COX), de exemplu aspirină, diclofenac, diflusinal, etodolac, fenbufen, fenoprofen, flufenisal, flurbiprofen, ibuprofen, indometacin, ketoprofen, ketorolac, acidul meclofenamic, acidul mefenamic, meloxicam, nabumetonă, naproxen, nimesulid, nitroflurbiprofen, olsalazină, oxaprozin, fenilbutazon, piroxicam, sulfasalazină, sulindac, tolmetin sau zomepirac; sau un inhibitor selectiv al COX-2, de exemplu celecoxib, deracoxib, etoricoxib, parecoxib sau mavacoxib;
- un antagonist al prostaglandinei E2 subtipul 4 (EP4);
- un inhibitor al sintazei microzomiale a prostaglandinei E de tip 1(mPGES-1);
- un sedativ, cum ar fi glutetimidă, meprobamat, metacualonă sau dicloralfenazonă;
- un modulator al GABAa cu efecte modulatoare asupra multiplelor subtipuri mediate prin situsul de fixare al benzodiazepinei, cum ar fi clordiazepoxid, alprazolam, diazepam, lorazepam, oxazepam, temazepam, triazolam, clonazepam sau clobazam;
- un modulator al GABAa cu efecte modulatoare selective asupra subtipurilor mediate prin situsul de fixare al benzodiazepinei cu efecte adverse reduse, de exemplu de sedare, cum ar fi TPA023, TPA023B,-L 838417, CTP354 sau NSD72;
- un modulator al GABAa care acţionează prin locurile de fixare alternativă de receptor, cum ar fi barbituraţii, de exemplu, amobarbital, aprobarbital, butabital, mefobarbital, metohexital, pentobarbital, fenobartital, secobarbital sau tiopental; neurosteroizi, cum ar fi alfaxalon, alfadolon sau ganaxolon; liganzi ai subunităţii β, cum ar fi etifoxine; sau care preferă liganzi δ, cum ar fi gaboxadol;
- un agonist sau modulator alosteric pozitiv al GlyR3;
- un relaxant muscular scheletic, de exemplu baclofen, carisoprodol, clorzoxazonă, ciclobenzaprină, metaxolon, metocarbamol sau orfrenadină;
- un antagonist sau un modulator alosteric negativ al receptorului pentru glutamat, cum ar fi un antagonist al receptorului NMDA, de exemplu dextrometorfan, dextrorfan, ketamină sau memantină; sau un antagonist sau un modulator al mGluR;
- un alfa-adrenergic, cum ar fi clonidină, guanfacină sau dexmetatomidină;
- un beta-adrenergic, cum ar fi propranolol;
- un antidepresiv triciclic, de exemplu desipramină, imipramină, amitriptilină sau nortriptilină;
- un antagonist al tahikininei (NK), cum ar fi aprepitant sau maropitant;
- un antagonist muscarinic, de exemplu oxibutinin, tolterodină, propiverină, clorură de tropsiu, darifenacin, solifenacin, temiverină şi ipratropiu;

- un analgezic colinergic (nicotinic), cum ar fi isproniclin (TC-1734), vareniclin sau nicotină;
- un agonist al receptorului pentru V 1 cu potenţial de receptor tranzitoriu (TRPV1) (de exemplu, resinferatoxin sau capsaicină) sau antagonist (de exemplu, capsazepină sau mavatrap);
- un agonist al receptorului pentru A 1 cu potenţial de receptor tranzitoriu (TRPA1) (de exemplu, cinamaldehidă sau ulei de muştar) sau antagonist (de exemplu, GRC17536 sau CB-625);
- un agonist al receptorului pentru M8 cu potenţial de receptor tranzitoriu (TRPM8) (de exemplu, mentol sau icilin) sau antagonist;
- un agonist al receptorului pentru V 3 cu potenţial de receptor tranzitoriu (TRPV3) sau antagonist (de exemplu, GRC-15300);
- un corticosteroid, cum ar fi dexametazon;
- un agonist sau antagonist al receptorului pentru 5-HT, in particular, un agonist al 5-$HT_{1B/1D}$, cum ar fi eletriptan, sumatriptan, naratriptan, zolmitriptan sau rizatriptan;
- un antagonist al receptorului pentru 5-HT_{2A};
- un inhibitor al PDEV (fosfodiesterazei V), cum ar fi sildenafil, tadalafil sau vardenafil;
- un ligand de alpha-2-delta, cum ar fi gabapentin, gabapentin enacarbil sau pregabalin;
- un inhibitor de recaptare a serotoninei (SRI), cum ar fi sertralină, demetilsertralină, fluoxetină, norfluoxetină, fluvoxamină, paroxetină, citalopram, desmetilcitalopram, escitalopram, d,l-fenfluramină, femoxetină, ifoxetină, ciandotiepină, litoxetină, dapoxetină, nefazodon, cericlamină şi trazodon;
- un NRI (inhibitor de recaptare a norepinefrinei), cum ar fi maprotilină, lofepramină, mirtazepină, oxaprotilină, fezolamină, tomoxetină, mianserin, buproprion, buproprion metabolit hidroxibuproprion, nomifensină şi viloxazină, în special un inhibitor selectiv de recaptare a noradrenalinei, cum ar fi reboxetină;
- un SNRI (inhibitor de recaptare a serotoninei-norepinefrinei), cum ar fi venlafaxină, O-desmetilvenlafaxină, clomipramină, desmetilclomipramină, duloxetină, milnacipran şi imipramină;
- un inhibitor al sintazei inductibile a NO (iNOS);
- un antagonist al leucotrienei B4;
- un inhibitor al 5-lipoxigenazei, cum ar fi zileuton;
- un modulator pozitiv sau deschizător al canalului de potasiu, cum ar fi un modulator pozitiv sau deschizător al KCNQ/KV7 (de exemplu, retigabină sau flupirtin), al canalului de potasiu cuplat cu proteina G spre interior rectificat (GIRK), al canalului de potasiu calciu-activat (Kca) sau al canalului de potasiu voltaj dependent, cum ar fi un membru al subfamiliei A (de exemplu, Kv1.1), subfamiliei B (de exemplu, Kv2.2) sau subfamiliei K (de exemplu, TASK, TREK sau TRESK);
- un antagonist al receptorului $P2X_3$ (de exemplu, AF219) sau un antagonist al unui receptor, care conţine una din subunităţile acestuia, subunitatea $P2X_3$, cum ar fi receptorul heteromeric $P2X_{2/3}$;
- un blocant al canalelor de calciu Cav2.2 (tip N), cum ar fi ziconotidă; şi
- un blocant al canalelor de calciu CaV3.2 (tip T), cum ar fi etosuximid.

Sunt, de asemenea, incluse in scopul prezentei invenţii combinaţiile unui compus, conform prezentei invenţii, împreună cu unul sau mai mulţi agenţi terapeutici suplimentari, care încetinesc viteza de metabolizare a compusului invenţiei, conducând astfel la creşterea expunerii pacienţilor. Creşterea expunerii într-o aşa modalitate este cunoscută ca rapel. Aceasta prezintă beneficiul de creştere a eficacităţii compusului prezentei invenţii sau de reducere a dozei necesare pentru a atinge aceeaşi eficacitate ca de la o doză de compus solitar. Metabolismul compuşilor prezentei invenţii include procedee oxidative realizate de enzimele P450 (CYP450), în special CYP 3A4, şi conjugarea cu UDP glucuronosil transferaza şi enzimele de sulfatare. Astfel, printre agenţii care pot fi utilizaţi pentru a creşte expunerea unui pacient la un compus, conform prezentei invenţii, sunt acei care pot acţiona ca inhibitori ai cel puţin unei izoforme a enzimelor citocromului P450 (CYP450). Izoformele CYP450, care pot fi inhibate in mod benefic includ, dar nefiind exhaustive, CYP1A2, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 şi CYP3A4. Agenţii potriviţi, care pot fi

utilizaţi pentru a inhiba CYP 3A4, includ ritonavir, sacuinavir, ketoconazol, N- (3,4-difluorbenzil) -N-metil-2-{[(4-metoxipiridin-3-il)amino] sulfonil}benzamidă şi N-(1-(2-(5-(4-fluorbenzil)-3-(piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il)acetil) piperidin-4-il)metansulfonamidă.

În scopul prezentei invenţii se include şi cazul, în care două sau mai multe compoziţii farmaceutice, cel puţin una dintre care conţine un compus, conform invenţiei, pot fi in mod convenabil combinate sub forma unui kit potrivit pentru coadministrarea compoziţiilor. Astfel kitul, conform invenţiei, conţine două sau mai multe compoziţii farmaceutice separate, cel puţin una dintre care conţine un compus al prezentei invenţiei şi mijloace pentru păstrarea separată a compoziţiilor menţionate, precum şi un container, un flacon de sticlă divizat sau pachet de staniol divizat. Un exemplu de asemenea kit este ambalajul blister familiar utilizat pentru ambalarea tabletelor, capsulelor, etc. Kitul prezentei invenţii este deosebit de potrivit pentru administrarea diferitor forme de doze, de exemplu, pe cale orală şi parenterală, pentru administrarea compoziţiilor separat la diferite intervale de dozare, sau pentru titrarea compoziţiilor separat una faţă de cealaltă. Pentru a ajuta la complianţă, kitul conţine, de obicei, indicaţii pentru administrare şi poate fi prevăzut cu un aşa-numit îndrumător.

Intr-un alt aspect invenţia prevede un produs farmaceutic (cum ar fi în formă de un kit), care conţine un compus al prezentei invenţii împreună cu unul sau mai mulţi agenţi terapeutic activi suplimentari sub forma unui preparat combinat pentru utilizare simultană, separată sau succesivă în tratamentul unei tulburări pentru care este indicat un modulator al NaV1.8.

Se va înţelege, că toate referinţele în prezentul context la tratament includ tratamentul curativ, paliativ şi profilactic.

În exemplele şi preparările nerestrictive, care sunt prezentate în continuare în descriere şi in schemele menţionate anterior, următoarele abrevieri, definiţii şi proceduri analitice se referă la:
AcOH – acid acetic;
APCI – spectru de masă cu ionizare chimică la presiune atmosferică;
Arbocel – agent de filtrare;
br - lat;
Celite® - agent de filtrare;
CDI este N,N'-carbonildiimidazol;
Cs_2CO_3 – carbonat de cesiu;
$Cu(acac)_2$ – acetilacetonat de cupru (II);
CuI – iodură de cupru (I);
$Cu(OAc)_2$ – acetat de cupru (II);
δ - deplasare chimică;
d - dublet;
DABCO - 1,4-diazabiciclo[2.2.2]octan;
DAD – aria de detectare a diodei;
DCM - diclorometan; clorură de metilen;
DCC - N,N'-diciclohexilcarbodiimidă;
DDQ - 2,3-diclor-5,6-dicianobenzocuinonă;
DIPEA - N-etildiizopropilamină, N,N-diizopropiletilamină;
DMAP - 4-dimetilaminopiridină;
DMF - N,N-dimetilformamidă;
DMSO - dimetil sulfoxid;
EDCI.HCl – hidroclorură de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimidă;
EDCI.MeI – metiliodură de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimidă;
EDTA - acid etilenediamintetraacetic;
ELSD - detectarea difuziei luminii de evaporare;
ES – ionizarea cu electrospray;
Et_2O – eter dietilic;
EtOAc – acetat de etil;
EtOH - etanol;
HATU – hexafluorfosfat de 2-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluroniu;
HBTU - hexafluorfosfat de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluroniu;

HCl – acid clorhidric;
HOBT - N-hidroxibenzotriazol hidrat;
CLIP – cromatografie de lichide de înaltă performanţă;
IPA - izopropanol;
$Ir_2(OMe)_2COD_2$ - bis(1,5-ciclooctadien)di-μ-metoxidiiridiu (I);
K_2CO_3 – carbonat de potasiu;
$KHSO_4$ – bisulfat de potasiu;
KOAc – acetat de potasiu;
KOH – hidroxid de potasiu;
K_3PO_4 - fosfat tribazic de potasiu;
l - litru
LCSM – cromatografie de lichide cu spectroscopie de masă (R_t = timpul de retenţie);
LiOH – hidroxid de litiu;
m - multiplet;
MeOH - metanol;
2-MeTF - 2-metiltetrahidrofuran;
$MgSO_4$ – sulfat de magneziu;
m/z – vârful spectrului de masă;
NaH – hidrură de sodiu;
$NaHCO_3$ - hidrocarbonat de sodiu;
Na_2CO_3 – carbonat de sodiu;
$NaHSO_3$ – bisulfit de sodiu;
$NaHSO_4$ – hidrosulfat de sodiu;
NaOH – hidroxid de sodiu;
Na_2SO_4 – sulfat de sodiu;
NBS - N-bromsuccinimidă
NH_4Cl – clorură de amoniu;
NMP - *N*-Metil-2-pirolidonă;
RMN – rezonanţa magnetică nucleară;
Pd-118 - diclor[1,1'bis(di-terţ-butilfosfin)]ferocen paladiu (II);
$PdCl_2$(dtbpf) - diclor[1,1'-bis(di-terţ-butilfosfin)]ferocen paladiu (II);
Pd/C - paladiu pe carbon;
$Pd(PPh_3)_4$ - tetrakis(trifenilfosfin)paladiu;
$Pd(dppf)_2Cl_2$.DCM - [1,1'-bis(difenilfosfin)ferocen]diclorpaladiu(II), complex cu diclormetan;
$Pd_2(dba)_3$ - tris(dibenzilidenaceton)dipaladiu(0);
$Pd(OAc)_2$ - acetat de paladiu;
$Pd(OH)_2$/C – hidroxid de paladiu pe carbon;
Prep - preparare;
$POBr_3$ – oxibromură de fosfor;
psi - livre pe inch pătrat;
PyBop – hexafluorfosfat de (benzotriazol-1-iloxi)tripirolidinfosfoniu;
q - cuartet;
Rt - timp de retenţie;
s - singlet;
SPhos - 2-diciclohexilfosfin-2',6'-dimetoxibifenil;
t - triplet;
TBAF – fluorură de tetrabutil amoniu;
TBME – eter terţ-butil dimetilic;
TF - tetrahidrofuran;
TP - tetrahidropiran;
TLC – cromatografia în strat subţire;
UV – raze ultraviolete; şi
WSCDI – hidroclorură de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimidă.

Preparările şi exemplele care urmează ilustrează invenţia, dar nu limitează prezenta invenţie nici într-un mod. Toate materiile prime sunt comercial disponibile sau descrise in literatura de specialitate. Toate temperaturile sunt în °C. Flash cromatografia pe coloană a fost

realizată utilizând silicagel Merck 60 (9385). Cromatografia în strat subţire (CSS) a fost efectuată pe plăci de silica gel Merck 60 (5729). "Rf" reprezintă distanţa parcursă de un compus împărţită la distanţa parcursă de frontul de solvent pe o placă CSS. Punctele de topire au fost determinate utilizând un aparat Gallenkamp MPD350 şi sunt necorectate. Spectrele ^{1}H-RMN au fost inregistrate pe un Varian Mercury 300 sau 400MHz, Bruker Avance 400 MHz RMN sau Jeol ECX 400MHz. Spectrele RMN au fost obţinute ca soluţii DMSO-d6 (raportate în ppm). Alţi solvenţi RMN au fost folosiţi în funcţie de necesităţi. Când sunt raportate vârfuri multiple, sunt folosite următoarele abrevieri: s = singlet, d = dublet, t = triplet, m = multiplet, br = lărgit, dd = dublet de dublete, dt = dublet de tripleţi.

CLSM indică cromatografie de lichide spectrometrie de masă (Rt = timp de retenţie). În cazurile, în care sunt prezentate rapoarte de solvenţi, rapoartele sunt de volum.

Spectrele de masă (SM) au fost înregistrate utilizând fie ionizare cu electrospray (ESI), sau ionizare chimică sub presiune atmosferică (APCI). Spectroscopia de masă a fost realizată utilizând un singur spectrometru de masă cu electrospray cvadrupol Finnigan Navigator, spectrometrul de masă Finnigan aQa APCI sau Applied Biosystem Sau Q-Trap

În cazul, în care se afirmă că compuşii au fost preparaţi în modul descris pentru o preparare sau exemplu anterior, specialistul va aprecia că timpii de reacţie, numărul de echivalenţi de reagenţi şi temperaturile de reacţie pot fi modificate pentru fiecare reacţie specifică, şi că poate fi, totuşi, necesar, sau dezirabil, să se utilizeze diferite condiţii de lucru sau de purificare.

Sisteme CLSM

În cazul, în care compuşii sunt analizaţi solitar prin CLSM, se utilizează 16 metode, prezentate in continuare:

Sistemul 1
A: 0.1% acid formic în apă
B: 0.1% acid formic in acetonitril
Coloană: Agilent Extend faza C18 50 x 3mm cu dimensiunea particulelor 3 microni
Gradient: 95-0% A timp de 3.5 min, menţinut 1 min, 0.4 min reechilibrare, 1.2 ml/min rata fluxului
UV: 210nm - 450nm DAD
Temperatura: 50°C

Sistemul 2
A: 0.1 % acid formic în apă
B: 0.1 % acid formic in acetonitril
Coloană: Waters Sunfire faza C18 50 x 4.6mm cu dimensiunea particulelor 5 microni
Gradient: 95-5% A timp de 3 min, menţinut 1 min, 2 min reechilibrare, 1 ml/min rata fluxului
UV: 210nm - 450nm DAD
Temperatura: 50°C

Sistemul 3
A: 0.1 % acid formic în apă
B: 0.1 % acid formic in acetonitril
Coloană: Phenomenex faza C18 20 x 4.0mm cu dimensiunea particulelor 3 microni
Gradient: 98-2% A timp de 1.5min, menţinut 0.3 min, 0.2 reechilibrare, 1.8 ml/min rata fluxului
UV: 210nm - 450nm DAD
Temperatura: 75°C

Sistemul 4
A: 0.1 % acid formic în apă
B: 0.1 % acid formic in 70% MeOH:30% IPA
Coloană: Phenomenex faza C18 20 x 4.0mm cu dimensiunea particulelor 3 microni
Gradient: 98-10% A timp de 1.5min, menţinut 0.3 min, 0.2 reechilibrare, 2 ml/min rata fluxului

UV: 210nm - 450nm DAD
Temperatura: 75°C

Sistemul 5
A: 0.05 % acid formic în apă
B: 0.05% acid formic in acetonitril
Coloană: Phenomenex Gemini faza C18, 50 x 4.60 mm cu dimensiunea particulelor 3 microni.
Gradient: 5% B până la 95% B timp de 3.5 minute. Menţinut până la 4.5 minute. 2.0 ml/min rata fluxului
UV: 200 nm- 400 nm DAD
Temperatura: 40°C.

Sistemul 6
A: apă
B : acetonitril
D: 1.0% acid formic in acetonitril
Coloană: XBridge C18 2.1 x 30 mm cu dimensiunea particulelor 5 microni
Gradient: 5% B până la 95% B timp de 2.3 minute. Menţinut până la 3.5 minute. 1.0 ml/min rata fluxului
UV: 215 nm-350 nm DAD
Temperatura: 25°C.

Sistemul 7
A: 10 mM acetat de amoniu în apă (tampon bazic)
B: Acetonitril
Coloană: Xbridge C18 4.6x50 mm cu dimensiunea particulelor 5 microni
Gradient: de la 90% [tampon] şi 10% [MeCN] până la 70% [tampon] şi 30% [MeCN] în 1.5 min, ulterior până la 10% [tampon] şi 90% [MeCN] în 3.0 min, menţinut pentru 4 min şi înapoi până la condiţiile iniţiale în 5 min),
1.2 ml/min rata fluxului
UV: 220nm
Temperatura: 25°C

Sistemul 8
A: 0.1% acid formic în apă (v/v) [tampon]
B: 0.1% acid formic in acetonitril (v/v) [MeCN]
Coloană: Phenomenex Gemini-NX C18 4.6 X 50 mm cu dimensiunea particulelor 3 microni
Gradient: de la 95% [tampon] şi 5% [MeCN] până la 0% [tampon] şi 100% [MeCN] de la 0.0 - 4.1 min, menţinut de la 4.1 -4.5 min şi ulterior înapoi până la condiţiile iniţiale timp de 4.5-5.0 min, 1.5 ml/min rata fluxului
UV: 200nm - 450nm DAD
Temperatura: 60°C

Sistemul 9
A: 0.05% acid formic în apă (tampon acid)
B: Acetonitril
Column: Gemini C18 4.6 X 50 mm cu dimensiunea particulelor 5 microni
Gradient: de la 90% [tampon] şi 10% [MeCN] până la 70% [tampon] şi 30% [MeCN] in 1.5 min, ulterior până la 10% [tampon] şi 90% [MeCN] în 3.0 min, menţinut pentru 4 min şi ulterior inapoi până la condiţiile iniţiale în 5 min), 1.2 ml/min rata fluxului
UV: 220nm
Temperatura: 25°C

Sistemul 10
A: 20 mM formiat de amoniu în apă (tampon bazic)
B: Acetonitril
Coloană: Gemini-NX 5µm C18 110A 50 × 4.6 mm coloană
Gradient: 5-95% A timp de 3.5 min, menţinut 1 min, 95-5% A timp de 0.1 min, 2 ml/min rata fluxului

UV: 210 nm – 450 nm DAD 2 ml/min rata fluxului
UV: 260nm
Temperatura: 40°C

Sistemul 11
A: 20 mM formiat de amoniu în apă (tampon bazic)
B: Acetonitril
Coloană: XBridge C18 5µm 50 × 4.6 mm coloană
Gradient: 5-95% A timp de 3.5 min, menţinut 1 min, 95-5% A timp de 0.1 min, 2 ml/min rata fluxului
UV: 210 nm – 450 nm DAD 2 ml/min rata fluxului
Temperatura: 25°C

Sistemul 12
A: 0.05% acid formic în apă (tampon acid)
B: 0.05% acid formic in acetonitril
Coloană: Gemini-NX 5µm C18 110A 50 × 4.6 mm coloană
5-95% A timp de 3.5 min, menţinut 1 min, 95-5% A timp de 0.1 min, 2 ml/min rata fluxului
UV: 210 nm – 450 nm DAD 2 ml/min rata fluxului
Temperatura: 40°C

Sistemul 13
A: 0.05% acid formic în apă (tampon acid)
B: 0.05% acid formic in acetonitril
Coloană: XBridge C18 5µm 50 × 4.6 mm coloană
5-95% A timp de 3.5 min, menţinut 1 min, 95-5% A timp de 0.1 min, 2 ml/min rata fluxului
UV: 210 nm – 450 nm DAD 2 ml/min rata fluxului
Temperatura: 25°C

Sistemul 14
A: 0.1% acid formic în apă (v/v)
B: 0.1% acid formic in acetonitril (v/v)
Coloană: Acid: Waters Acquity UPLC BEH, 2.1mmx50mm, C18, 1.7µm
Profilurile gradientului: flux -1.25ml/min
Parcursul 1.5 min: condiţii iniţiale: A-95%:B-5%; menţinut iniţial timp de 0.0-0.1min; Accelerare liniară până la A-5%:B-95% timp de 0.1-1.0min; menţinut la A-5%:B-95% timp de 1.0-1.1min; întoarcere la condiţiile iniţiale 1.1-1.5min
Temperatura: 60°C

Sistemul 15
Coloană: Waters simetrică 2.1*50mm 5µm
Faza mobilă: de la 0% MeCN (0.1%TFA) în apă (0.1%TFA) până la 60% MeCN (0.1%TFA) în apă (0.1%TFA)
Lungime de undă: 220nm

Sistemul 16
A: 0.0375% TFA în apă
B: 0.01875% TFA in MeCN
Coloană: Welch XB-C18 2.1?50mm 5µm
Gradient: de la 99% [A] şi 1% [B] până la 95% [A] şi 5% [B] în 1 min, ulterior până la 100% [B] în 4.0 min şi în final înapoi la condiţiile iniţiale în 4.30 min, 0.8 ml/min rata fluxului
UV: API-ES
Temperatura 50°C

CLÎP preparativă:

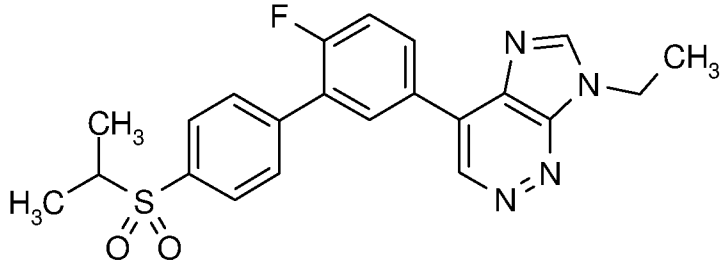
In cazul, in care compuşii sunt analizaţi solitar prin CLÎP preparativă, se utilizează 2 metode, prezentate in continuare:

Metoda 1 condiţii acide

Coloană Gemini NX C18, 5um 21.2 x 100mm
Temperatura ambientală
Detectare ELSD-MS
Faza mobilă A 0.1% acid formic în apă
Faza mobilă B 0.1% acid formic in acetonitril
Gradient iniţial 0%B, 1 min - 5%B; 7 min – 98% B; 9 min – 98% B; 9.1 min – 5% B; 10 min -5% B
Rata fluxului 18 ml/min
Volumul injectat 1000 µl

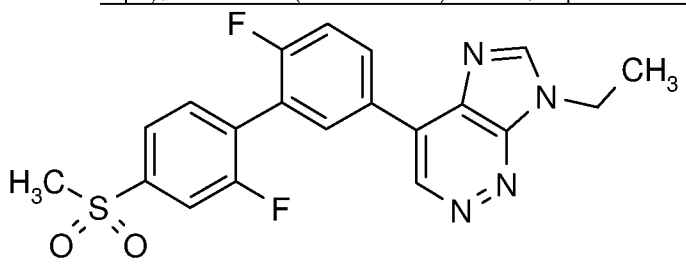
Metoda 2 condiţii bazice
Coloană Gemini NX C18, 5um 21.2 x 100mm
Temperatura ambientală
Detectare ELSD-MS
Faza mobilă A 0.1% dietilamină în apă
Faza mobilă B 0.1% dietilamină în acetonitril
Gradient iniţial 0%B, 1 min - 5%B; 7 min – 98% B; 9 min – 98% B; 9.1 min – 5% B; 10 min -5% B
Rata fluxului 18 ml/min
Volumul injectat 1000 µl

Exemplul 1
7-Etil-4-[6-fluor-4'-(propan-2-ilsulfonil)bifenil-3-il]-7*H*-imidazo[4,5-*c*]piridazină



La o soluţie de 7-etil-4-(4-fluor-3-iodfenil)-7*H*-imidazo[4,5-*c*]piridazină (**Prepararea 10**, 41 mg, 0.11 mmol) şi acid 4-(izopropilsulfonil)fenilboric (38 mg, 0.17 mmol) in dioxan anhidru (2.0 ml) se adaugă Na_2CO_3 apos (1M soluţie , 0.56 ml, 0.56 mmol) şi soluţia se degazează. Se adaugă tetrakis(trifenilfosfin)paladiu(0) (6.9 mg, 0.0060 mmol) şi amestecul de reacţie se încălzeşte până la 100°C timp de 2 ore. Amestecul de reacţie se lasă să se răcească până la temperatura camerei, apoi se adaugă EtOAc (10 ml) şi apă (10 ml). Straturile se separă şi stratul organic se usucă deasupra $MgSO_4$ anhidru, se filtrează şi se evaporă *în vid*. Reziduul se purifică prin CLÎP preparativă (Metoda 1), se obţine compusul din titlu cu un randament de 64%, 29.7 mg.
CLSM (Sistemul 6) Rt= 1.47 minute MS m/z 425 $[M+H]^+$

Exemplul 2
4-[2',6-Difluor-4'-(metilsulfonil)bifenil-3-il]-7-etil-7*H*-imidazo[4,5-*c*]piridazină



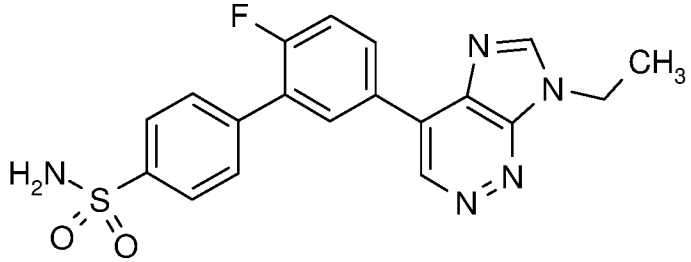
Se prepară prin Metoda descrisă anterior pentru **Exemplul 1,** utilizand 4-(3-iod-4-fluorfenil)-7-etil-7*H*-imidazo[4,5-*c*]piridazină (**Prepararea 11**, 50 mg, 0.16 mmol) şi acidul 2-fluor-4-(metilsulfonil)fenilboric (68 mg, 0.31 mmol). Produsul brut se purifică prin cromatografie pe coloană de silica gel eluare cu EtOAc, se obţine compusul din titlu ca o substanţă solidă albă cu un randament de 83%, 53.8 mg.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 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).

CLSM (Sistemul 5) Rt =1.19 minute MS m/z 415 $[M+H]^+$

Exemplul 3

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

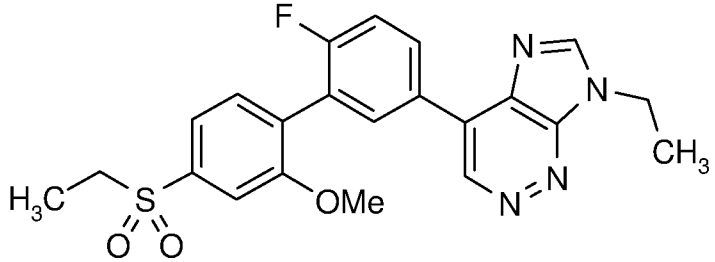


Se prepară prin Metoda descrisă anterior pentru **Exemplul 1** utilizand 7-etil-4-(4-fluor-3-iodfenil)-7*H*-imidazo[4,5-*c*]piridazină (**Prepararea 10**) şi 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzensulfonamidă (**Prepararea 80**), se obţine compusul din titlu cu un randament de 57%, 24.8 mg.

CLSM (Sistemul 6) Rt = 1.27 minute MS m/z 398 $[M+H]^+$

Exemplul 4

7-Etil-4-[4'-(etilsulfonil)-6-fluor-2'-metoxibifenil-3-il]-7H-imidazo[4,5-*c*]piridazină



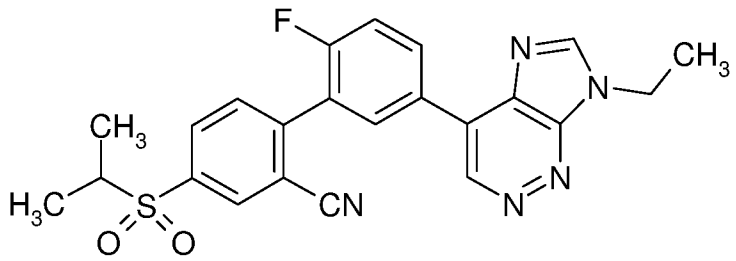
O soluţie agitată de 7-etil-4-(4-fluor-3-iodfenil)-7H-imidazo[4,5-*c*]piridazină (**Prepararea 10**, 100 mg, 0.27 mmol), 2-(4-etilsulfonil-2-metoxifenil)-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan (**Prepararea 21**, 88 mg, 0.27 mmol) şi carbonat de cesiu (177 mg, 0.54 mmol) în dioxan (5 ml) şi apă (1 ml) se degazează cu argon timp de 10 minute, urmată de adiţia diclorurii de 1,1'-bis(di-*tert*-butilfosfin)ferocen paladiu (4.4 mg, 0.005 mmol). Amestecul format se încălzeşte la 100°C timp de 16 ore, se răceşte până la temperatura camerei şi se diluează cu EtOAc (15 ml). Stratul organic se spală cu apă (10 ml) şi o soluţie salină saturată (10 ml) apoi se usucă deasupra Na_2SO_4, se filtrează şi se concentrează în vid. Purificarea prin cromatografie pe coloană de silica gel eluare cu CH_2Cl_2:MeOH 98:2, se obţine compusul din titlu ca o substanţă solidă aproape albă cu un randament de 13%, 15 mg.

^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$): δ ppm1.36 (t, 3H), 1.68 (t, 3H), 3.18 (q, 2H), 3.90 (s, 3H), 4.58 (q, 2H), 7.35 (t, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.54-7.60 (m, 2H), 8.21 (dd, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.27-8.29 (m, 1H), 9.35 (s, 1H).

CLSM (Sistemul 7) Rt = 2.94 minute MS m/z = 441 $[M+H]^+$

Exemplul 5

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



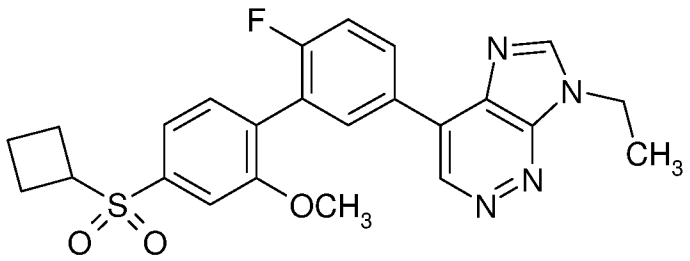
A soluţie de 6-(3-brom-4-fluorfenil)-9-etil-9H-imidazo[4,5-c]piridazină (**Prepararea 11**, 58 mg, 0.18 mmol), bis(pinacolat)dibor (69 mg, 0.27 mmol) şi acetat de potasiu (35 mg, 0.35 mmol) în dioxan (5.0 ml) la temperatura camerei se purjează cu azot gazos timp de 30 minute. La amestecul de reacţie se adaugă [1,1′-bis(difenilfosfin)ferocen]diclorpaladiu(II) (15 mg, 0.02 mmol), care se purjează cu azot gazos timp de încă 10 minute. Amestecul de reacţie se încălzeşte condus in reflux la 110°C timp de 3 ore. Amestecul de reacţie se răceşte până la 40°C, se adaugă 2-brom-5-(izopropilsulfonil)benzonitril, (**Prepararea 25,** 60 mg, 0.21 mmol), carbonat de sodiu (74 mg, 0.70 mmol) in H_2O (0.3 ml) şi [1,1′-bis(difenilfosfin)ferocen]diclorpaladiu(II) (16.0 mg, 0.02 mmol) şi amestecul de reacţie se purjează cu azot gazos timp de 30 minute. Amestecul de reacţie se încălzeşte la 110°C timp de 16 ore. Amestecul de reacţie se filtrează printr-un filtru celite, eluare cu EtOAc (20 ml). Filtratul se spală cu apă (20 ml), o soluţie salină saturată (10 ml), se usucă deasupra Na_2SO_4 şi se concentrează sub presiune redusă cu obţinerea unui ulei brun întunecat. Uleiul se purifică prin cromatografie pe coloană de silica gel, eluare cu EtOAc, se obţine compusul din titlu ca un ulei galben pal. Materialul ulterior se purifică prin cromatografie pe coloană de silica gel, eluare cu EtOAc:CH_2Cl_2:MeOH 1:1:0.1, urmată de eluare printr-un cartuş SCX-2, utilizand CH_2Cl_2, MeOH şi NH_3/MeOH. Compusul din titlu se obţine sub formă de o substanţă solidă aproape albă, randamentul 26%, 21 mg.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 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, 1H) 8.33-8.43 (m, 4H) 9.45 (s, 1H).

CLSM (Sistemul 12) Rt = 2.46 minute MS m/z 450 $[M+H]^+$

Exemplul 6

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



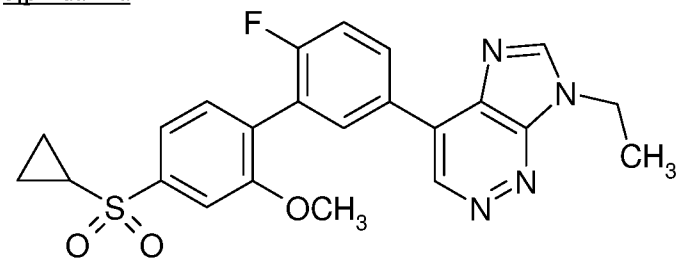
Un amestec de 6-(3-brom-4-fluorfenil)-9-etil-9H-imidazo[4,5-c]piridazină (**Prepararea 11,** 50 mg, 0.156 mmol), 2-(4-(ciclobutilsulfonil)-2-metoxifenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan (**Prepararea 30,** 82 mg, 0.233 mmol) şi carbonat de sodiu (50 mg, 0.468 mmol) în dioxan (2.5 ml) şi apă (0.5 ml) se purjează cu azot timp de 10 minute. Se adaugă tetrakis(trifenilfosfin)paladiu(0) (18 mg, 0.02 mmol) şi amestecul de reacţie se încălzeşte la 98°C timp de 16 ore. Amestecul se diluează cu CH_2Cl_2 (30 ml), se spală cu apă (10 ml), se usucă deasupra Na_2SO_4 şi se concentrează în vid. Guma formată se purifică prin cromatografie pe coloană de silica gel, eluare cu EtOAc, urmată de CLÎP preparativă, se obţine compusul din titlu ca o substanţă solidă albă cu un randament de 44%, 32 mg.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 1.70 (t, 3H), 2.05(m, 2H), 2.27 (m, 2H), 2.65 (m, 2H), 2.82-2.95, (m, 4H), 4.61 (q, 2H), 6.38 (m, 1H), 6.42-6.58 (m, 3H), 8.25 (m, 1H), 8.33 (m, 1H), 8.42 (s, 1H), 9.42 (s, 1H).

CLSM (Sistemul 11) Rt = 2.88 minute MS m/z 467 $[M+H]^+$

Exemplul 7

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



Etapa 1

La o soluţie degazată de 1-brom-4-(ciclopropilsulfonil)-2-metoxibenzen (**Prepararea 33**, 85 mg, 0.29 mmol), bis(pinacolat)dibor (111 mg, 0.44 mmol) şi acetat de potasiu (86 mg, 0.88 mmol) in dioxan (2 ml) se adaugă diclorură de 1,1'-bis(difenilfosfin)ferocen-paladiu(II) (24 mg, 0.03 mmol). Amestecul format se agită la 100°C timp de 3 ore.

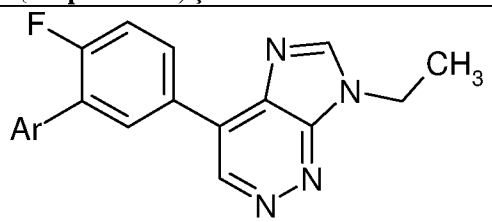
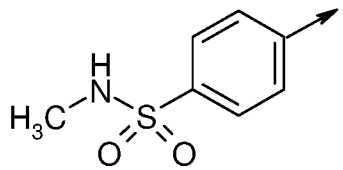
Etapa 2

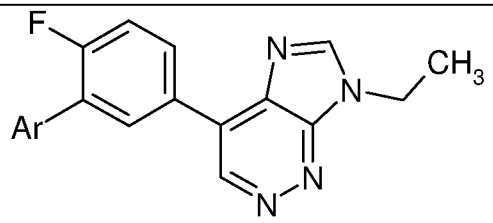
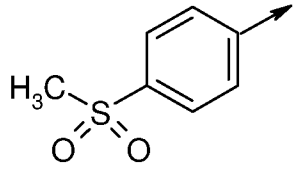
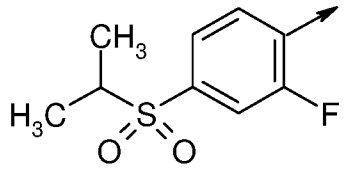
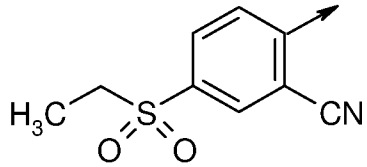
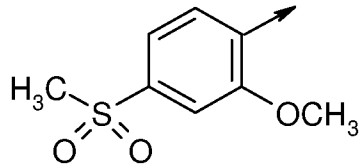
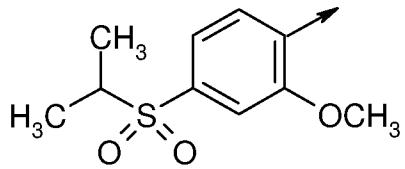
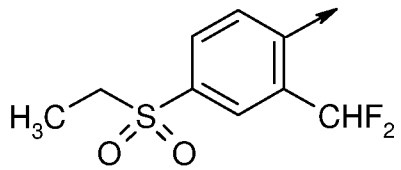
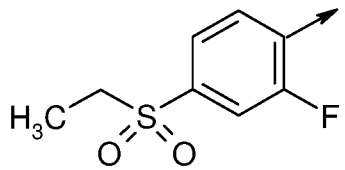
După răcire până la temperatura camerei, se adaugă 6-(3-brom-4-fluorfenil)-9-etil-9H-imidazo[4,5-c]piridazină (**Prepararea 11**, 84 mg, 0.26 mmol), carbonat de sodiu (96 mg, 0.88 mmol) şi apă (0.5 ml) şi amestecul format se degazează şi se purjează cu azot gazos, urmată de adiţia tetrakis(trifenilfosfin)paladiu(0) (34 mg, 0.03 mmol). După agitare la 90?C timp de 15 ore, amestecul se răceşte până la temperatura camerei şi se lasă să stea 16 ore. Se adaugă apă (3 ml) şi acetat de etil (3 ml) şi amestecul format se trece printr-un strat subţire de Arbocel, apoi se partiţionează. Stratul apos se extrage cu acetat de etil (2x3 ml) şi straturile organice combinate se usucă deasupra $MgSO_4$ apoi se concentrează în vid. Purificarea prin cromatografie pe coloană de silica gel, eluare cu 1:39:60 MeOH/EtOAc/CH_2Cl_2, rezultă cu o substanţă solidă brună, care se triturează cu metanol, se obţine compusul din titlu sub formă de o substanţă solidă aproape albă cu un randament de 37%, 49 mg,

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 1.15 (m, 2H), 1.41 (m, 2H), 1.71 (t, 3H), 2.54 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 4.59 (q, 2H), 7.40 (t, 1H), 7.53 (m, 2H), 7.60 (m, 1H), 8.30 (m, 1H), 8.36 (m, 1H), 8.47 (s, 1H), 9.46 (s, 1H).

CLSM (Sistemul 12): Rt = 2.51 minute MS m/z 453 $[M+H]^+$

Exemplele 8-15 se prepară prin Metoda descrisă anterior pentru **Exemplul 7,** utilizand fie **Etapa 1** şi **Etapa 2** combinate sau doar **Etapa 2** cum e descrisă, utilizând 6-(3-brom-4-fluorfenil)-9-etil-9H-imidazo[4,5-c]piridazină (**Prepararea 11**) sau 4-clor-7-etil-7H-imidazo[4,5-c]piridazină (**Prepararea 8**) şi o aril bromură sau ester boric potrivit cum e descris.

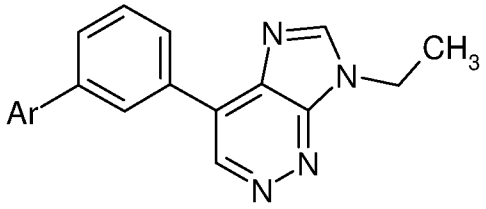
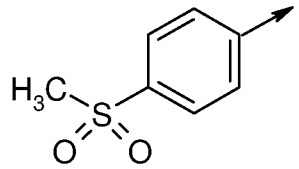
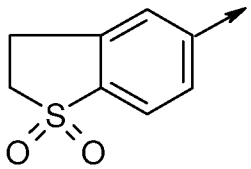
Exemplul	
	
8	5'-(7-Etil-*7H*-imidazo[4,5-*c*]piridazin-4-il)-2'-fluor-*N*-metilbifenil-4-sulfonamidă Ar =  Utilizand 4-brom-N-metilbenzensulfonamidă. CLSM (Sistemul 16): Rt = 2.73 min MS m/z 412 $[M+H]^+$
9	7-Etil-4-[6-fluor-4'-(metilsulfonil)bifenil-3-il]-*7H*-imidazo[4,5-*c*]piridazină

Exemplul	
	 Ar =  Utilizand 4-bromfenilmetilsulfonă CLSM (Sistemul 16): Rt = 2.70 min MS m/z 397 $[M+H]^+$
10	4-(2',6-Difluor-4'-(izopropilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-3-il)-7-etil-7H-imidazo[4,5-c]piridazină Ar =  Utilizand 1-brom-2-fluor-4-(izopropilsulfonil)benzen (**Prepararea 34**) CLSM (Sistemul 11): Rt = 2.60 min MS m/z 443 $[M+H]^+$
11	5'-(7-Etil-7H-imidazo[4,5-c]piridazin-4-il)-4-(etilsulfonil)-2'-fluor-[1,1'-bifenil]-2-carbonitril Ar =  Utilizand 4-(etilsulfonil)-2'-fluor-5'-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxabor-2-il)-[1,1-bifenil]-2-carbonitril (**Prepararea 79**) şi **Etapa 2** CLSM (Sistemul 13): Rt = 2.42 min MS m/z 436 $[M+H]^+$
12	7-Etil-4-(6-fluor-2'-metoxi-4'-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-3-il)-7H-imidazo[4,5-c]piridazină Ar =  Utilizand 2-(6-fluor-2'-metoxi-4'-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-3-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaboronal (**Prepararea 18**) şi **Etapa 2** CLSM (Sistemul 11): Rt = 2.18 min MS m/z 427 $[M+H]^+$
13	7-Etil-4-(6-fluor-4'-(izopropilsulfonil)-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-3-il)-7H-imidazo[4,5-c]piridazină Ar =  Utilizand 2-(6-fluor-4'-(izopropilsulfonil)-2'-metoxi-[1,1-bifenil]-3-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan (**Prepararea 38**) şi **Etapa 2** CLSM (Sistemul 11): Rt = 2.44 min MS m/z 455 $[M+H]^+$
14	4-(2'-(Difluormetil)-4'-(etilsulfonil)-6-fluor-[1,1'-bifenil]-3-il)-7-etil-7H-imidazo[4,5-c]piridazină Ar =  Utilizand 1-brom-2-(difluormetil)-4-(etilsulfonil)benzen (**Prepararea 52**) CLSM (Sistemul 12): Rt = 2.54 min MS m/z 461 $[M+H]^+$
15	4-(4'-Etansulfonil-6,2'-difluor-bifenil-3-il)-7-etil-7H-imidazo[4,5-c]piridazină Ar =  Utilizand 2-[4-(etilsulfonil)-2-fluorfenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan (**Prepararea 45**) şi **Etapa 2**. CLSM (Sistemul 7) Rt = 3.05 min MS m/z 429 $[M+H]^+$

Exemplele 16 şi **17** se prepară prin Metoda descrisă anterior pentru **Etapa 2 Exemplul 7**, utilizand acid 3-(7-etil-7H-imidazo[4,5-c]piridazin-4-il)benzen boric (**Prepararea 63**), carbonat de cesiu, în calitate de bază, şi o aril bromură potrivită cum se descrie. Reziduurile brute se purifică

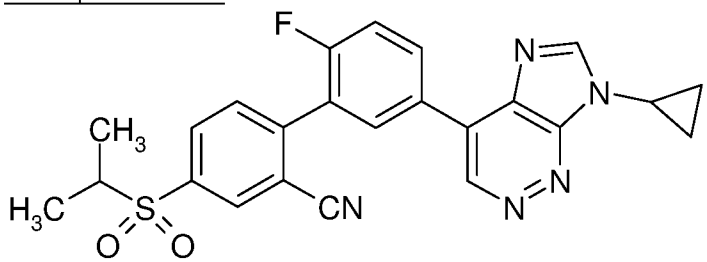
prin CLÎP preparativă (Metoda 1), eluare între 33-67% organic, cu un gradient de timp de 10 minute.

CLSM, condiţii utilizate: Sistemul 16

Exemplul	
	
16	7-Etil-4-[4'-(metilsulfonil)bifenil-3-il]-*7H*-imidazo[4,5-*c*]piridazină Ar =  Utilizand 4-bromfenilmetilsulfonă CLSM Rt = 2.55 min MS m/z 379 $[M+H]^+$
17	4-[3-(1,1-dioxid-2,3-dihidro-1-benzotiofen-5-il)fenil]-7-etil-*7H*-imidazo[4,5-*c*]piridazină Ar =  Utilizand 5-brom-2,3-dihidrobenzo[b]tiofen-1,1-dioxid [31] CLSM Rt = 2.56 min MS m/z 391 $[M+H]^+$

Exemplul 18

5'-(7-ciclopropil-7H-imidazo[4,5-c]piridazin-4-il)-2'-fluor-4-(izopropilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-2-carbonitril



Etapa 1

O soluţie de 6-(3-brom-4-fluorfenil)-9-ciclopropil-9H-imidazo[4,5-c]piridazină (**Prepararea 84,** 50.0 mg, 0.150 mmol), bis(pinacolat)dibor (57.0 mg, 0.23 mmol), acetat de potasiu (29.0 mg, 0.30 mmol) în dioxan (3.5 ml) la temperatura camerei se purjează cu azot timp de 30 minute. La amestecul de reacţie se adaugă [1,1′-bis(difenilfosfin)ferocen]diclorpaladiu(II) (11.0 mg, 0.02 mmol), care se purjează apoi cu azot timp de 20 minute. Amestecul de reacţie se încălzeşte condus în reflux timp de 62 ore.

Etapa 2

Amestecul de reacţie se răceşte până la temperatura camerei şi se adaugă 2-brom-5-(izopropilsulfonil)benzonitril (**Prepararea 25**, 48.0 mg, 0.165 mmol), carbonat de sodiu (56.0 mg, 0.530 mmol) în apă (0.2 ml). Amestecul se purjează cu azot timp de 20 minute. Se adaugă [1,1′-bis(difenilfosfin)ferocen]diclorpaladiu(II) (11.0 mg, 0.0150 mmol) şi amestecul se purjează cu azot timp de 10 minute şi se încălzeşte până la 110°C. Amestecul de reacţie se răceşte până la temperatura camerei peste 1.5 ore, se filtrează prin celite şi se concentrează în vid. Reziduul se purifică utilizând cromatografia pe coloană de silica gel, eluare cu EtOAc/heptani de la 1:1 până la 1:0, se obţine o soluţie oranj, care se cristalizează după concentrare. Substanţa solidă se spală cu EtOAc (3x5 ml), inainte de diluare in acetonitril şi se concentrează în vid de 3 ori. Compusul din titlu se obţine sub formă de o substanţă solidă aproape albă cu un randament de 13%, 10 mg.

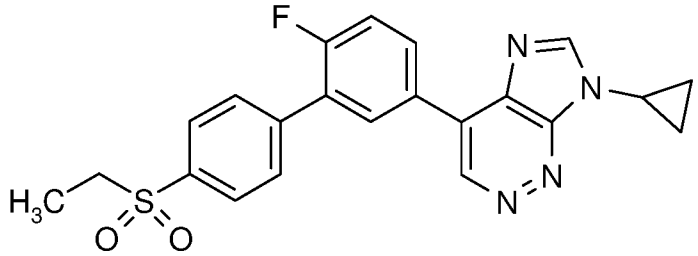
^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 1.25 (br s, 2H), 1.30–1.39 (m, 8H), 3.29 (m, 1H), 3.70 (br s, 1H), 7.48 (t, 1H), 7.84 (d, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.32–8.45 (m, 3H), 9.49 (s, 1H).

^{19}F RMN (376 MHz, $CDCl_3$ cu picătură de CD_3OD): δ -111.27 ppm.

CLSM (Sistemul 13): Rt = 2.59 minute MS m/z 462 $[M+H]^+$

Exemplul 19

7-Ciclopropil-4-[4'-(etilsulfonil)-6-fluorbifenil-3-il]-7H-imidazo[4,5-*c*]piridazină

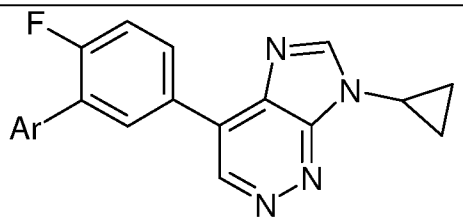
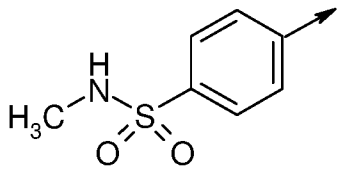
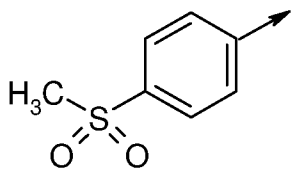


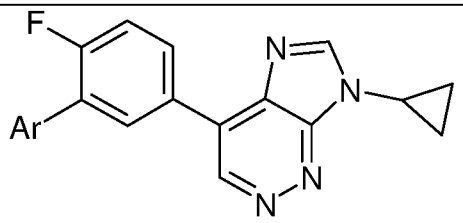
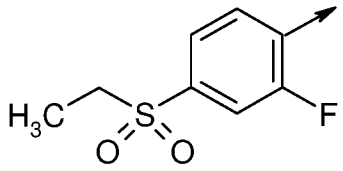
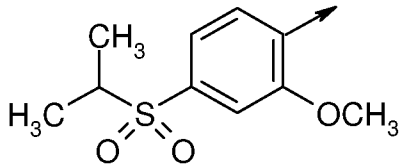
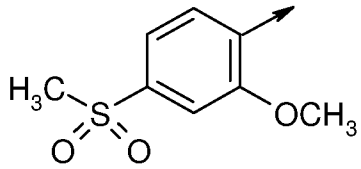
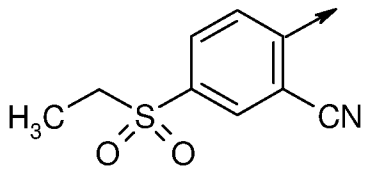
Reacţia acidului 4-etilsulfonilfenil boric (19 mg, 0.09 mmol) şi 6-(3-brom-4-fluorfenil)-9-ciclopropil-9H-imidazo[4,5-c]piridazinei (**Prepararea 84**, 25 mg, 0.075 mmol) se conduce cum e descris in **Exemplul 18,** se obţine compusul din titlu sub formă de o substanţă solidă galben pală cu un randament de 38%, 12 mg.

^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$): δ ppm 1.24-1.35 (m, 7H), 3.17 (q, 2H), 3.69-3.72 (m, 1H), 7.40 (t, 1H), 7.83 (d, 2H), 8.01 (d, 2H), 8.18-8.20 (m, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.37 (dd, 1H), 9.39 (s, 1H).

CLSM (Sistemul 7): Rt = 2.99 minute MS m/z 423 $[M+H]^+$

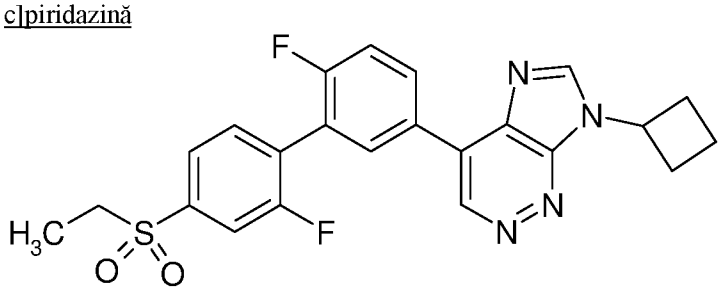
Exemplele 20-25 se prepară prin Metoda descrisă anterior pentru **Exemplul 18**, utilizand 6-(3-brom-4-fluorfenil)-9-ciclopropil-9H-imidazo[4,5-c]piridazină (**Prepararea 84**) sau 6-(3-iod-4-fluorfenil)-9-ciclopropil-9H-imidazo[4,5-c]piridazină (**Prepararea 94**) sau un compus alternativ cum e descris şi un acid boric as un ester potrivit cu e descris.

Exemplul	
20	5'-(7-Ciclopropil-7H-imidazo[4,5-c]piridazin-4-il)-2'-fluor-[1,1'-bifenil]-4-sulfonamidă Ar =  Utilizand 4-brom-N-metilbenzensulfonamidă CLSM (Sistemul 11) Rt = 2.32 min MS m/z = 410 $[M+H]^+$
21	7-Ciclopropil-4-(6-fluor-4'-(metilsulfonil)bifenil-3-il)-7H-imidazo[4,5-c]piridazină Ar =  Utilizand 6-(3-clor-4-fluorfenil)-9-ciclopropil-9H-imidazo[4,5-c]piridazină (**Prepararea 92**) şi 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzensulfonamidă (**Prepararea 80**) şi Etapa 2, utilizand acetat de paladiu, cataCXium A şi fluorură de cesiu in metanol CLSM (Sistemul 14): Rt = 0.74 min MS m/z 409 $[M+H]^+$

Exemplul	
	
22	7-Ciclopropil-4-(4'-(etilsulfonil)-2',6-difluor-[1,1'-bifenil]-3-il)-7H-imidazo[4,5-c]piridazină Ar =  Utilizand 2-[4'-(etilsulfonil)-2',6-difluorbifenil-3-il]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan (**Prepararea 47**) şi 4-clor-7-ciclopropil-7H-imidazo[4,5-c]piridazină (**Prepararea 91**) şi **Etapa 2** CLSM (Sistemul 13): Rt = 2.55 min MS m/z 441 $[M+H]^+$
23	7-Ciclopropil-4-(6-fluor-4'-(izopropilsulfonil)-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-3-il)-7H-imidazo[4,5-c]piridazină Ar =  Utilizand 2-(4-(izopropilsulfonil)-2-metoxifenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan (**Prepararea 36**) şi **Etapa 2**. CLSM (Sistemul 13): Rt = 2.62 min MS m/z 467 $[M+H]^+$
24	7-Ciclopropil-4-(6-fluor-2'-metoxi-4'-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-3-il)-7H-imidazo[4,5-c]piridazină Ar =  Utilizand 2-(6-fluor-2'-metoxi-4'-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-3-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan (**Prepararea 18**) şi 4-clor-7-ciclopropil-7H-imidazo[4,5-c]piridazină (**Prepararea 91**) şi **Etapa 2**. CLSM (Sistemul 13): Rt = 2.42 min MS m/z 439 $[M+H]^+$
25	5'-(7-Ciclopropil-7H-imidazo[4,5-c]piridazin-4-il)-4-(etilsulfonil)-2'-fluor-[1,1'-bifenil]-2-carbonitril Ar =  Utilizand 2-brom-5-(etilsulfonil)benzonitril (**Prepararea 75**). CLSM (Sistemul 13): Rt = 2.45 min MS m/z 448 $[M+H]^+$

Exemplul 26

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



O soluţie de 2-(4'-(etilsulfonil)-2',6-difluor-[1,1'-bifenil]-3-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan (**Prepararea 83**, 64 mg, 0.16) în dioxan (2.5 ml) se adaugă la 6-clor-9-ciclobutil-9H-imidazo[4,5-c]piridazină (**Prepararea 99**, 33 mg, 0.16 mmol), tetrakis(trifenilfosfin)paladiu(0) (18 mg, 0.016 mmol), carbonat de sodiu (50 mg, 0.471 mmol) şi apă (0.5 ml). Prin soluţie timp de 10 minute se barbotează azot gazos şi amestecul de reacţie se încălzeşte până la 80°C şi se agită timp de 18 ore. Amestecul de reacţie se răceşte, se diluează cu EtOAc (10 ml), se filtrează prin celite, se spală cu EtOAc (10 ml). Straturile organice se spală cu apă (10 ml) şi o soluţie salină saturată (10 ml), se usucă deasupra $MgSO_4$, se filtrează şi solventul se elimină *în vid*. Materialul brut se trece printr-un cartuş SCX-2, spălat în primul rând cu MeOH şi apoi cu 25% 7M NH_3 (in

MeOH) în MeOH (50 ml). Reziduul se purifică ulterior prin CLÎP preparativă (Sistemul X), se obţine compusul din titlu sub formă de o substanţă solidă aproape albă cu un randament de 15%, 11 mg.

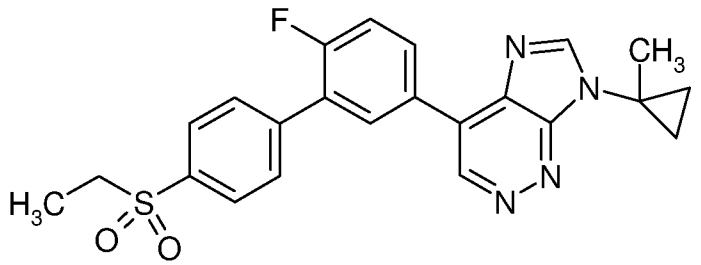
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 1.18 (t, 3H), 1.92-2.00 (m, 2H), 2.56 (m, 2H), 2.82 (m, 2H), 3.46 (q, 2H), 5.33 (m, 1H), 7.66 (m, 1H), 7.92 (m, 3H), 8.62 (m, 2H), 9.02 (s, 1H), 9.61 (s, 1H).

^{19}F RMN (376 MHz, DMSO-d_6): δ -111.4 (m, 1F), -112.6 (m, 1F) ppm.

CLSM (Sistemul 13): Rt = 2.77 min; m/z = 455 $[M+H]^+$

Exemplul 27

4-[4'-(Etilsulfonil)-6-fluorbifenil-3-il]-7-(1-metilciclopropil)-7H-imidazo[4,5-*c*]piridazină



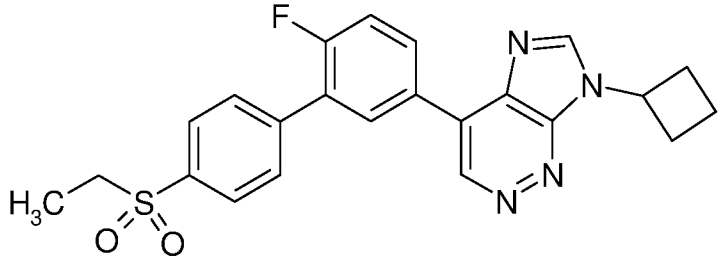
Se prepară conform Metodei descrise pentru **Exemplul 26,** utilizand 4-clor-7-(1-metilciclopropil)-7H-imidazo[4,5-*c*]piridazină (**Prepararea 97**) şi 2-(4'-etilsulfonil-6-fluorbifenil-3-il)-4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolan (**Prepararea 48**), se obţine compusul din titlu sub forma unei substanţe solide aproape albe cu un randament de 32%, 20 mg

^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$): 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).

CLSM (Sistemul 7): Rt = 3.10 minute MS m/z 437 $[M+H]^+$

Exemplul 28

7-Ciclobutil-4-[4'-(etilsulfonil)-6-fluorbifenil-3-il]-7H-imidazo[4,5-*c*]piridazină



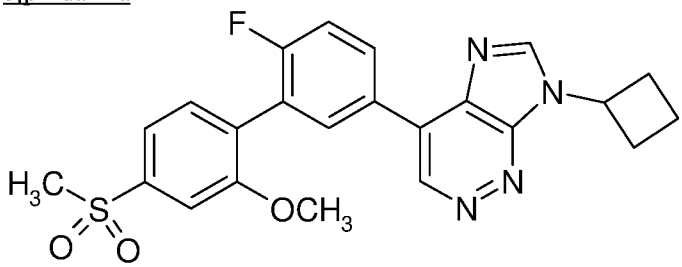
Se prepară conform Metodei descrise pentru **Exemplul 26,** utilizand 4-clor-7-ciclobutil-7H-imidazo[4,5-*c*]piridazină (**Prepararea 99**) şi 2-(4'-etilsulfonil-6-fluorbifenil-3-il)-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan (**Prepararea 48**), se obţine compusul din titlu sub forma unei substanţe solide aproape albe cu un randament de 10%, 10 mg.

^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$): 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, 1H), 7.40 (t, 1H), 7.83 (d, 2H), 8.01 (d, 2H), 8.21-8.23 (m, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.39 (d, 1H), 9.36 (s, 1H).

CLSM (Sistemul 7): Rt = 3.35 minute MS m/z 437 $[M+H]^+$

Exemplul 29

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



Se prepară conform Metodei descrise pentru **Exemplul 26** , utilizand 2-(6-fluor-2'-metoxi-4'-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-3-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan (**Prepararea 18**) şi 6-clor-9-ciclobutil-9H-imidazo[4,5-c]piridazină (**Prepararea 99**), se obţine compusul din titlu sub formă de o substanţă solidă incoloră cu un randament de 50%, 200 mg.

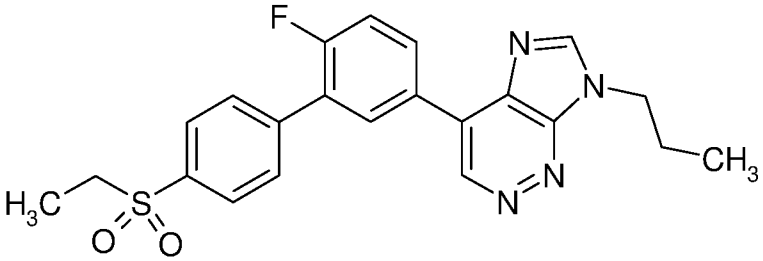
^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 2.01-2.14 (m, 2H), 2.69-2.85 (m, 4H), 3.13 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 5.31 (m, 1H), 7.36 (t, 1H), 7.55-7.57 (m, 2H), 7.64 (dd, 1H), 8.22 (dd, 1H), 8.27-8.31 (m, 1H), 8.38 (s, 1H), 9.37 (s, 1H).

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

CLSM (Sistemul 13): Rt = 2.61 minute MS m/z 453 $[M+H]^+$

Exemplul 30

4-[4'-(Etilsulfonil)-6-fluorbifenil-3-il]-7-propil-7H-imidazo[4,5-*c*]piridazină



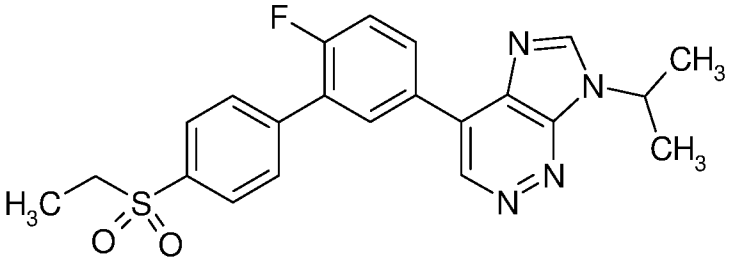
Se prepară conform Metodei descrise pentru **Exemplul 26,** utilizand 4-clor-7-propil-7H-imidazo[4,5-*c*]piridazină (**Prepararea 101**) şi 2-(4'-etilsulfonil-6-fluorbifenil-3-il)-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan (**Prepararea 48**), se obţine compusul din titlu sub forma unei substanţe solide aproape albe cu un randament de 10%, 10 mg.

^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$): 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) ppm.

CLSM (Sistemul 7): Rt = 3.27 minute MS m/z 425 $[M+H]^+$

Exemplul 31

4-[4'-(Etilsulfonil)-6-fluorbifenil-3-il]-7-(propan-2-il)-7H-imidazo[4,5-*c*]piridazină



O soluţie agitată de acid 4'-etilsulfonil-6-fluorbifenil-3-il-bor (**Prepararea 65**, 30 mg, 0.097 mmol), 4-clor-7-izopropil-7H-imidazo[4,5-*c*]piridazină (**Prepararea 6**, 15 mg, 0.077 mmol) şi fosfit de potasiu (33 mg, 0.154 mmol) în dioxan (3 ml) şi apă (0.7 ml) se degazează cu argon timp de 10 minute, urmată de adiţia triciclohexilfosfinei (1.72 mg, 0.006 mmol) şi

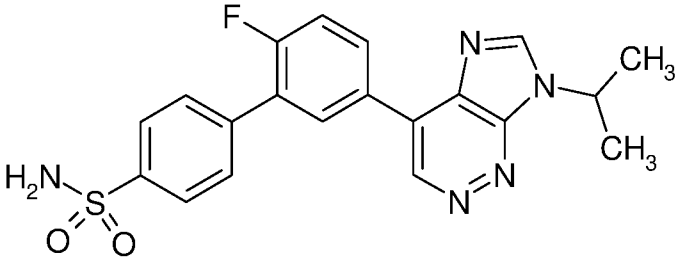
tris(dibenzilidenaceton)paladiu(0) (2.82 mg, 0.003 mmol). Amestecul format se încălzeşte la 100°C timp de 16 ore. Amestecul de reacţie se filtrează pentru eliminarea substanţelor anorganice şi filtratul se concentrează în vid pana La eliminarea substanţelor volatile. Reziduul brut se purifică prin CSS preparativă, eluare cu 2% MeOH în DCM, se obţine compusul din titlu ca o substanţă solidă aproape albă cu un randament de 27%, 9 mg.

^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$): δ ppm 1.33 (t, 3H), 1.76 (d, 6H), 3.18 (q, 2H), 5.20-5.24 (m, 1H), 7.40 (t, 1H), 7.82 (d, 2H), 8.00 (d, 2H), 8.20-8.23 (m, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 9.36 (s, 1H).

CLSM (Sistemul 9): Rt = 3.27 minute MS m/z 425 $[M+H]^+$

Exemplul 32

2'-Fluor-5'-(7-izopropil-7H-imidazo[4,5-c]piridazin-4-il)bifenil-4-sulfonamidă



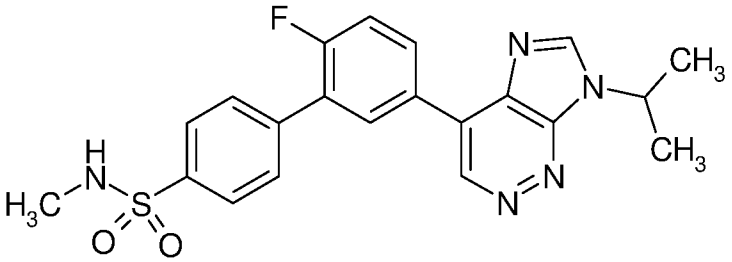
La 4-clor-7-izopropil-7H-imidazo[4,5-c]piridazină (**Prepararea 6**, 50 mg, 0.254 mmol) şi 2'-fluor-5'-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bifenil-4-sulfonamidă (**Prepararea 2**, 131 mg, 0.254 mmol) în dioxan (2.5 ml) se adaugă Na_2CO_3 (80 mg, 0.759 mmol) dizolvat in prealabil în apă (0.5 ml) şi [1,1′-bis(difenilfosfin)ferocen] diclorpaladiu(II) (7.3 mg, 0.009 mmol). Amestecul de reacţie se degazează cu azot şi se încălzeşte sub iradiere cu microunde la 90°C timp de 15 minute. După răcire se adaugă acetat de etil şi Na_2SO_4 şi amestecul se decantează şi se spală cu acetat de etil. Purificarea prin cromatografie pe coloană de silica gel, eluare cu DCM: MeOH de la 1:0 până la 9:1, rezultă cu produsul din titlu cu un randament de 50%, 57 mg.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6):δ ppm 1.68 (d, 6H), 5.13 (s, 1H), 7.46 (s, 2H), 7.62 (dd, 1H), 7.85-7.91 (m, 2H), 7.94-8.01 (m, 2H), 8.54 (s, 1H), 8.63 (dd, 1H), 8.95 (s, 1H), 9.62 (s, 1H).

CLSM Rt = 0.68 minute; MS m/z 412 $[M+H]^+$

Exemplul 33

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



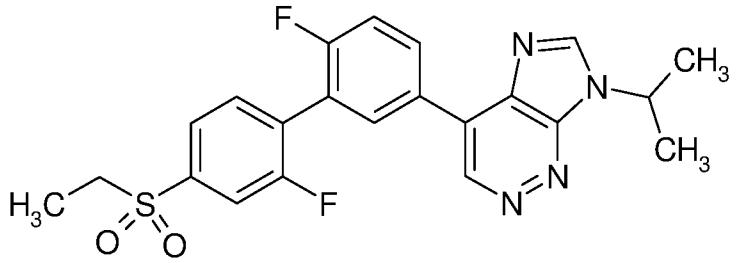
La o soluţie de 2'-fluor-*N*-metil-5'-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bifenil-4-sulfonamidă (**Prepararea 44**, 112 mg, 0.29 mmol) şi 4-clor-7-izopropil-7H-imidazo[4,5-c]piridazină (**Prepararea 6**, 54 mg, 0.27 mmol) în dioxan anhidru (1.6 ml) se adaugă soluţie apoasă de Na_2CO_3 (2M, 0.41 ml, 0.81 mmol) şi cu un flux de azot gazos se barbotează prin suspensie timp de 5 minute. Se adaugă tetrakistrifenilfosfin paladiu(0) (5.8 mg, 0.005 mmol) şi amestecul se încălzeşte sub iradiere cu microunde la 120°C timp de 12 minute. Amestecul de reacţie se răceşte şi se diluează cu EtOAc (15 ml) şi apă (30 ml). Faza organic se extrage şi stratul apos se extrage repetat cu EtOAc (2 x 15 ml). Straturile organice se combină, se spală cu o soluţie salină saturată, se usucă deasupra Na_2SO_4, se filtrează şi filtratul se evaporă în vid cu formarea unei substanţe solide maro, care se suspendă în EtOAc (2.5 ml) şi se agită la temperatura camerei timp de 18 ore. Substanţa solidă se filtrează, se clăteşte cu EtOAc (2x1 ml) şi apoi după uscare se obţine compusul din titlu sub formă de o substanţă solidă aproape albă cu un randament de 82%, 120 mg.

^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 1.79 (d, 6H), 2.75 (d, 3H), 4.52 (q, 1H), 5.24 (spt, 1H), 7.42 (dd, 1H), 7.81 (m, 2H), 7.99 (d, 2H), 8.26 (ddd, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.43 (dd, 1H), 9.42 (s, 1H).

MS m/z 426 $[M+H]^+$

Exemplul 34

4-[4'-(Etilsulfonil)-2',6-difluorbifenil-3-il]-7-(propan-2-il)-7*H*-imidazo[4,5-*c*]piridazină



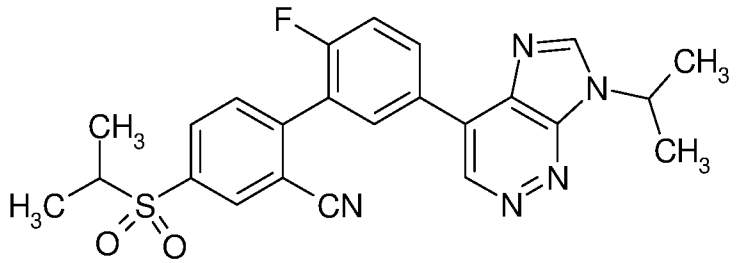
La o soluţie de 2-[4'-(etilsulfonil)-2',6-difluorbifenil-3-il]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan (**Prepararea 47**, 48 mg, 0.12 mmol) şi 4-clor-7-izopropil-7H-imidazo[4,5-c]piridazină (**Prepararea 6**, 22 mg, 0.11 mmol) in dioxan anhidru (0.56 ml) se adaugă o soluţie apoasă de Na_2CO_3 (2M, 0.17 ml, 0.34 mmol) şi cu un flux de azot se barbotează prin suspensie timp de 5 minute. Se adaugă tetrakistrifenilfosfin paladiu(0) (2.3 mg, 0.002 mmol) şi amestecul se încălzeşte sub iradiere cu microunde la 120°C timp de 15 minute. Amestecul de reacţie se răceşte, se diluează cu apă (20 ml) şi se extrage cu EtOAc (3 x 15 ml). Straturile organice se combină, se spală cu o soluţie salină saturată, se usucă deasupra Na_2SO_4, se filtrează şi filtratul se evaporă în vid, se formează o substanţă solidă bronz lipicioasă care se purifică prin cromatografie pe coloană de silica gel, eluare cu heptan:EtOAc, se obţine compusul din titlu ca o substanţă solidă de culoare cafenie cu un randament de 80%, 40 mg.

^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 1.37 (t, 3H), 1.78 (d, 6H), 3.21 (q, 2H), 5.23 (spt, 1H), 7.44 (t, 1H), 7.71 - 7.75 (m, 1H), 7.78 (dd, 1H), 7.83 (dd, 1H), 8.30 - 8.39 (m, 3H), 9.40 (s, 1H).

CLSM (Sistemul 8): Rt = 3.12 minute; MS m/z 443 $[M+H]^+$

Exemplul 35

2'-Fluor-5'-(7-izopropil-7H-imidazo[4,5-c]piridazin-4-il)-4-(izopropilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-2-carbonitril



O soluţie de 6-(3-brom-4-fluorfenil)-9-izopropil-9H-imidazo[4,5-c]piridazină (**Prepararea 87**, 50.0 mg, 0.150 mmol), bis(pinacolat) dibor (57.0 mg, 0.225 mmol), acetat de potasiu (29.0 mg, 0.300 mmol) în dioxan (3.5 ml) la temperatura camerei se purjează cu azot timp de 30 minute. La amestecul de reacţie se adaugă [1,1′-bis(difenilfosfin)ferocen]diclorpaladiu(II) (11.0 mg, 0.0150 mmol), care apoi se purjează cu azot timp de 10 minute. Amestecul de reacţie se încălzeşte în reflux timp de 62 ore. Amestecul de reacţie se răceşte până la temperatura camerei şi se adaugă 2-brom-5-(izopropilsulfonil)benzonitril (**Prepararea 25**, 48.0 mg, 0.165 mmol), carbonat de sodiu (56.0 mg, 0.530 mmol) în apă (0.2 ml), se purjează cu azot timp de 0.25 ore. Se adaugă [1,1′-bis(difenilfosfin)ferocen]diclorpaladiu(II) (11.0 mg, 0.0150 mmol) şi amestecul de reacţie se purjează cu azot timp de 10 minute şi se încălzeşte până la 110°C. Amestecul de reacţie se răceşte până la temperatura camerei peste 1.5 ore, se filtrează prin celite şi se concentrează în vid. Reziduul se purifică utilizând cromatografie pe coloană cu silica gel, eluare cu EtOAc/heptani de la 1:1 până la 0:1, se obţine o soluţie galbenă, care se cristalizează la concentrare. Substanţa

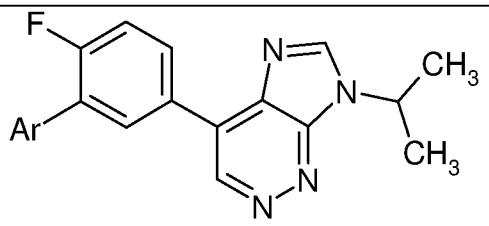
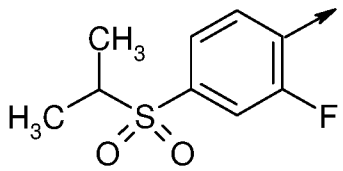
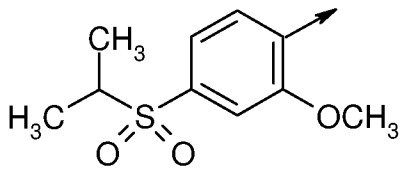
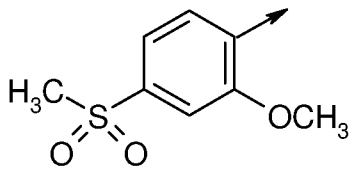
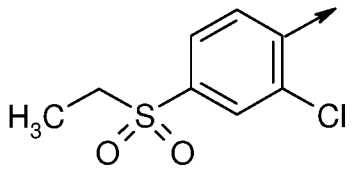
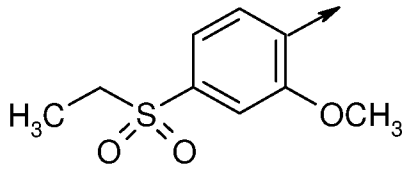
solidă se spală cu EtOAc (3 x 5 ml), fiind diluată în prealabil în acetonitril, şi se concentrează în vid. Compusul din titlu se obţine sub formă de o substanţă solidă aproape albă cu un randament de 12%, 9.1 mg.

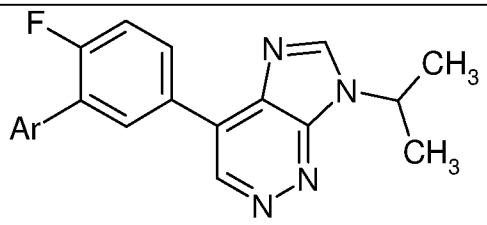
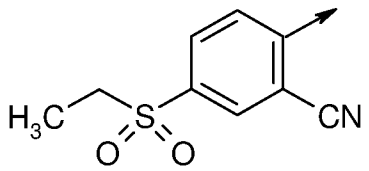
^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 1.39 (d, 6H), 1.78 (d, 6H), 3.30 (br m, 1H), 5.22 (br m, 1H), 7.50 (br s, 1H), 7.84 (br s, 1H), 8.20 (br s, 1H), 8.30-8.49 (m, 4H), 9.44 (s, 1H).

^{19}F RMN (376 MHz, $CDCl_3$): δ -111.53 ppm.

CLSM (Sistemul 13): Rt = 2.61 minute; MS m/z 464 $[M+H]^+$

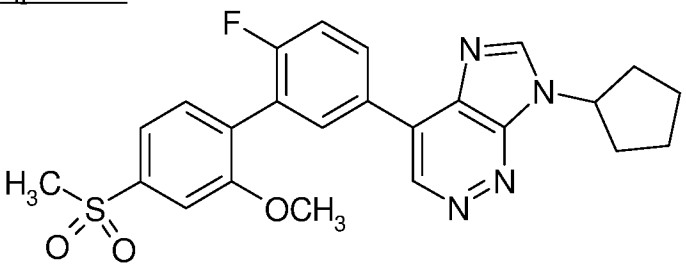
Exemplele 36-41 se prepară prin Metoda descrisă anterior pentru **Exemplul 35**, pornind de la 6-(3-brom-4-fluorfenil)-9-ciclopropil-9H-imidazo[4,5-c]piridazină (**Prepararea 87**), dacă nu se specifică altceva, şi o bromură sal acid boric potrivit cu se descrie.

Exemplul	
36	4-(2',6-Difluor-4'-(izopropilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-3-il)-7-izopropil-7H-imidazo[4,5-c]piridazină Ar =  Utilizand 1-brom-2-fluor-4-(izopropilsulfonil)benzen (**Prepararea 34**) CLSM (Sistemul 12): Rt = 2.74 min MS m/z 457 $[M+H]^+$
37	4-(6-Fluor-4'-(izopropilsulfonil)-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-3-il)-4-izopropil-4H-imidazo[4,5-c]piridazină Ar =  Utilizand 2-(4-(izopropilsulfonil)-2-metoxifenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan (**Prepararea 36**) şi **Etapa 2**. CLSM (Sistemul 13): Rt = 2.76 min MS m/z 469 $[M+H]^+$
38	4-(6-Fluor-2'-metoxi-4'-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-3-il)-7-izopropil-7H-imidazo[4,5-c]piridazină Ar =  Utilizand 4-clor-7-izopropil-7H-imidazo[4,5-c]piridazină (**Prepararea 6**) şi 2-(6-fluor-2'-metoxi-4'(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-3-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan (**Prepararea 18**) şi **Etapa 2**. CLSM (Sistemul 13): Rt = 2.51 min MS m/z 441 $[M+H]^+$
39	4-(2'-Clor-4'-(etilsulfonil)-6-fluor-[1,1'-bifenil]-3-il)-7-izopropil-7H-imidazo[4,5-c]piridazină Ar =  Utilizand 1-brom-4-(etilsulfonil)-2-clorbenzen (**Prepararea 102**). CLSM (Sistemul 13): Rt = 2.76 min MS m/z 459 $[M^{35}Cl+H]^+$
40	4-(4'-(Etilsulfonil)-6-fluor-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-3-il)-7-izopropil-7H-imidazo[4,5-c]piridazină Ar =  Utilizand 2-(4'-(etilsulfonil)-6-fluor-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-3-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolane (**Prepararea 42**) şi 4-clor-7-izopropil-7H-imidazo[4,5-c]piridazină (**Prepararea 6**) şi **Etapa 2**. CLSM (Sistemul 12): Rt = 2.66 min MS m/z 455 $[M+H]^+$

Exemplul	
	
41	4-(Etilsulfonil)-2'-fluor-5'-(7-izopropil-7H-imidazo[4,5-c]piridazin-4-il)-[1,1'-bifenil]-2-carbonitrile Ar =  Utilizand 2-brom-5-(etilsulfonil)benzonitril (**Prepararea 75**). CLSM (Sistemul 12): Rt = 2.49 min MS m/z 450 $[M+H]^+$

Exemplul 42

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



La o soluţie de 2-(6-fluor-2'-metoxi-4'-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-3-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan (**Prepararea 18,** 376 mg, 0.99 mmol) şi 6-clor-9-ciclopentil-9H-imidazo[4,5-c]piridazină (**Prepararea 13**, 200 mg, 0.90 mmol) în dioxan (20 ml) se adaugă Na_2CO_3 (286 mg, 2.70 mmol) în apă (5 ml). Soluţia formată se degazează cu azot apoi se adaugă tetrakis(trifenilfosfin)paladiu(0) (104 mg, 0.09 mmol) şi amestecul de reacţie se degazează repetat şi se încălzeşte la 110°C timp de 18 ore. Amestecul de reacţie se răceşte până la temperatura camerei, se diluează cu EtOAc (100 ml) şi se spală cu apă (150 ml). Stratul apos se extrage repetat cu EtOAc (2 x 100 ml) şi straturile organice combinate se usucă (Na_2SO_4), se filtrează şi se concentrează sub presiune redusă, se obţine produsul brut. Acest material se purifică prin cromatografie pe coloană de silica gel, eluare cu 30-60% EtOAc:heptan, urmată de eluare printr-un cartuş SCX, utilizând CH_2Cl_2 , EtOAc, TF, MeOH şi 7N amoniu în MeOH, se obţine compusul din titlu sub forma unei substanţe solide galbene cu un randament de 26%, 108 mg.

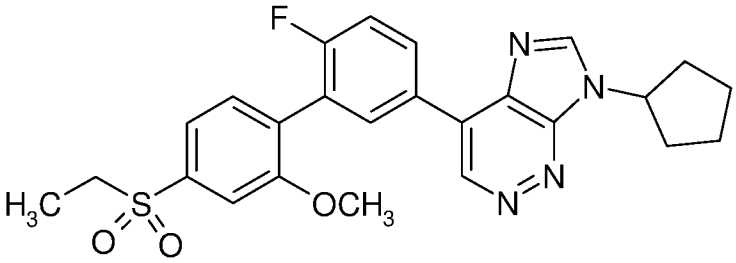
^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 1.81-1.93 (m, 2H), 1.96-2.05 (m, 2H), 2.12-2.21 (m, 2H), 2.38-2.46 (m, 2H), 3.13 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 5.25 (m, 1H), 7.36 (t, 1H), 7.55-7.57 (m, 2H), 7.64 (dd, 1H), 8.22 (dd, 1H), 8.27-8.31 (m, 1H), 8.33 (s, 1H), 9.37 (s, 1H).

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

CLSM (Sistemul 13): Rt = 2.73 minute MS m/z 467 $[M+H]^+$

Exemplul 43

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



O suspensie din 6-clor-9-ciclopentil-9H-imidazo[4,5-c]piridazină (**Prepararea 13**, 52 mg, 0.23 mmol), 2-(4'-(etilsulfonil)-6-fluor-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-3-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-

dioxaborolan (**Prepararea 42**, 100 mg, 0.24 mmol), carbonat de sodiu (2.0 M soluţie apoasă, 0.36 ml) în dioxan (6 ml) se degazează cu azot timp de 30 minute. Se adaugă tetrakis(trifenilfosfin)paladiu(0) (28 mg, 0.024 mmol) şi amestecul de reacţie se încălzeşte până la 110°C şi se agită timp de 18 ore. Amestecul de reacţie se răceşte până la temperatura camerei, se filtrează prin celite şi filtrul celite se spală cu CH_2Cl_2 (10 ml). Se adaugă apă (10 ml) şi produsul se extrage cu CH_2Cl_2 (2 x 10 ml). Stratul organic se usucă deasupra Na_2SO_4, se filtrează şi se concentrează sub vid. Reziduul se purifică utilizând cromatografie pe coloană cu silica gel, eluare cu EtOAc:heptani 8:2, urmată de eluare printr-un cartuş SCX, utilizând MeOH, EtOAc, TF, DCM şi 7N NH_3 în MeOH, se obţine compusul din titlu sub formă de un ulei galben pal cu un randament de 14%, 15.2 mg.

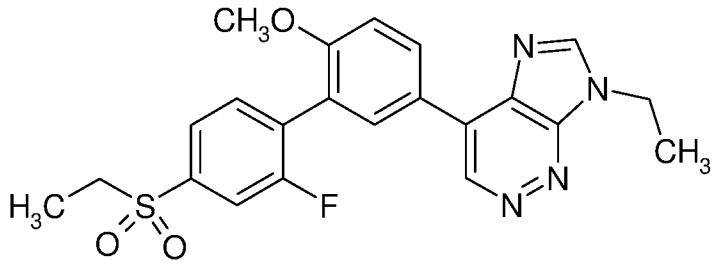
^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 1.38 (t, 3H), 1.88 (m, 2H), 2.01 (m, 2H), 1.20 (m, 2H), 2.41 (m, 2H), 3.19 (q, 2H), 3.89 (s, 3H), 5.22 (m, 1H), 7.29 (dd, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.63 (m, 2H), 8.21 (dd, 1H), 8.38 (m, 2H), 9.38 (s, 1H).

^{19}F RMN (376 MHz, $CDCl_3$): -111.3 ppm.

CLSM (Sistemul 12): Rt = 2.81 minute MS m/z 481 $[M+H]^+$

Exemplul 44

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



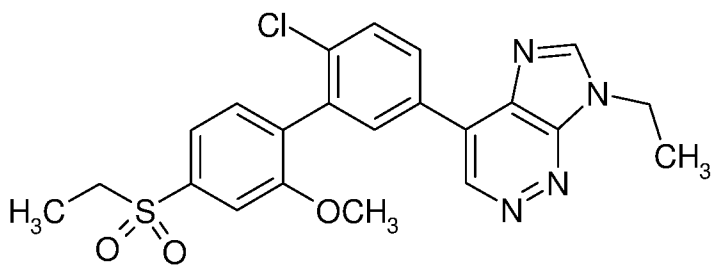
La 2-(4'-(etilsulfonil)-2'-fluor-6-metoxi-[1,1'-bifenil]-3-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan (**Prepararea 69**, 90 mg, 0.21 mmol) în dioxan (2.5 ml) şi apă (1 ml) se adaugă 4-clor-7-etil-*7H*-imidazo[4,5-*c*]piridazină (**Prepararea 8**, 40 mg, 0.21 mmol) şi carbonat de sodiu (68 mg, 0.64 mmol). Amestecul de reacţie se degazează şi se adaugă tetrakis(trifenilfosfin) paladiu(0) (25 mg, 0.02 mmol). Amestecul de reacţie ulterior se degazează şi apoi se încălzeşte până la 110°C timp de 2 ore şi apoi se răceşte până la temperatura camerei. Amestecul de reacţie se diluează cu EtOAc (40 ml) se trece prin celite şi solventul se elimină în vid. Materialul brut se purifică prin cromatografie pe coloană cu fază inversă, eluare cu un gradient de 0.1% acid formic în MeCN/apă. Reziduul format se dizolvă în DMSO (1ml) şi se purifică utilizând CLÎP preparativă, se obţine compusul din titlu sub formă de o substanţă solidă incoloră cu un randament de 26%, 24 mg.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 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, 1H), 8.33–8.36 (m, 1H) 9.37 (s, 1H).

CLSM (Sistemul 13): Rt = 2.22 minute MS m/z 441 $[M+H]^+$

Exemplul 45

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



Se prepară conform Metodei descrise pentru **Exemplul 45** utilizand 2-(6-clor-4'-(etilsulfonil)-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-3-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan (**Prepararea 56**)

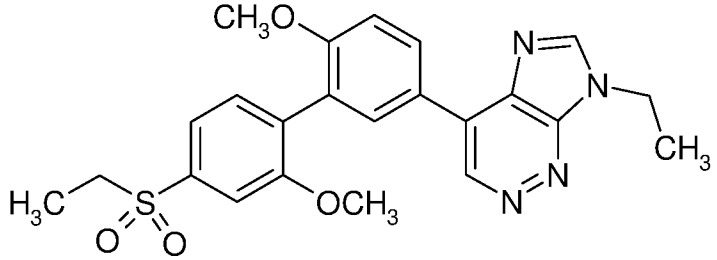
şi 4-clor-7-etil-*7H*-imidazo[4,5-*c*]piridazină (**Prepararea 8**), se obţine compusul din titlu sub forma unei substanţe solide aproape albe cu un randament de 19%, 9.9 mg.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 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, 1H), 7.68 (d, 1H), 8.14 (d, 1H), 8.24 (dd, 1H), 8.27 (s, 1H), 9.36 (s, 1H).

CLSM (Sistemul 11): Rt = 2.44 minute MS m/z 456 $[M^{35}Cl+H]^+$

Exemplul 46

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



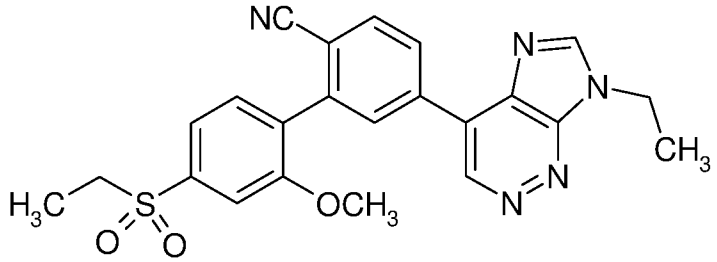
Se prepară conform Metodei descrise pentru **Exemplul 45** utilizand 2-(4'-(Etilsulfonil)-2',6-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-3-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan (**Prepararea 59**) şi 4-clor-7-etil-*7H*-imidazo[4,5-*c*]piridazină (**Prepararea 8**), se obţine compusul din titlu sub forma unei substanţe solide aproape albe cu un randament de 13%, 14.7 mg.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 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, 1H), 7.53 (m, 3H), 8.12 (d, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.35 (dd, 1H), 9.36 (s, 1H).

CLSM (Sistemul 11): Rt = 2.33 minute MS m/z 453 $[M+H]^+$

Exemplul 47

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



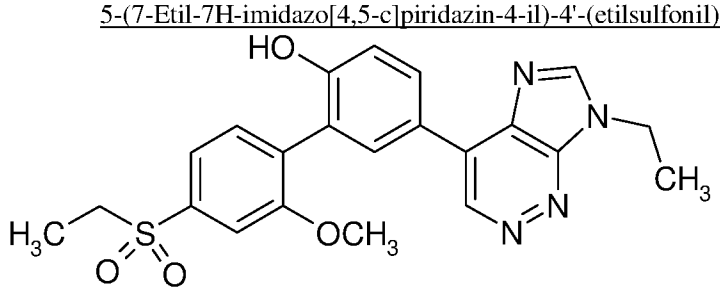
Se prepară conform Metodei descrise pentru **Exemplul 45** utilizand acid (6-cian-4'-(etilsulfonil)-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-3-il)boric (**Prepararea 67**) şi 4-clor-7-etil-*7H*-imidazo[4,5-*c*]piridazină (**Prepararea 8**), se obţine compusul din titlu ca o substanţă solidă albă cu un randament de 10%, 10.1 mg.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 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, 1H).

CLSM (Sistemul 11): Rt = 2.30 minute MS m/z 448 $[M+H]^+$

Exemplul 48

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



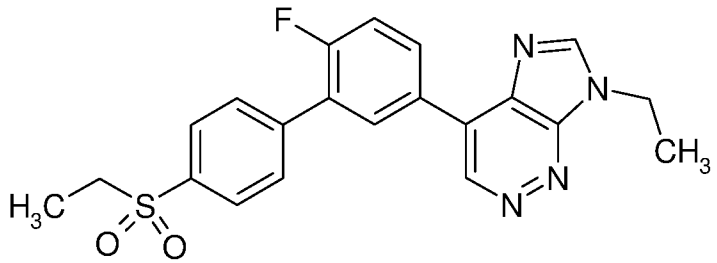
La o soluţie agitată de 4-clor-7-etil-*7H*-imidazo[4,5-*c*]piridazină (**Prepararea 8**, 80 mg, 0.44 mmol) şi 4'-(etilsulfonil)-2'-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-[1,1'-bifenil]-2-ol (**Prepararea 89**, 167 mg, 0.44 mmol) in dioxan (15 ml) şi apă (5 ml) se adaugă carbonat de sodiu (106 mg, 1.0 mmol) şi amestecul de reacţie se degazează până la adiţia tetrakis(trifenilfosfin)paladiu(0) (46 mg, 0.04 mmol). Amestecul de reacţie se încălzeşte până la 100°C timp de 18 ore. După aceasta amestecul de reacţie se lasă să se răcească până la temperatura camerei, se filtrează prin celite şi filtratul se evaporă sub presiune redusă. Materialul brut se purifică prin cromatografie pe coloană de silica gel, eluare cu CH_2Cl_2:MeOH de la 95:5 până la 9:1şi apoi ulterior se purifică prin CLÎP preparativă, se obţine compusul din titlu sub formă de o substanţă solidă incoloră cu un randament de 11%, 19 mg.

^{1}H RMN (400MHz $CDCl_3$): 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, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.64-7.69 (m, 2H), 8.22-8.25 (m., 3H), 9.37 (s, 1H).

CLSM: (Sistemul 13) Rt = 2.02 minute MS m/z 439 $[M+H]^+$

Exemplul 49

7-Etil-4-[4'-(etilsulfonil)-6-fluorbifenil-3-il]-7H-imidazo[4,5-c]piridazină



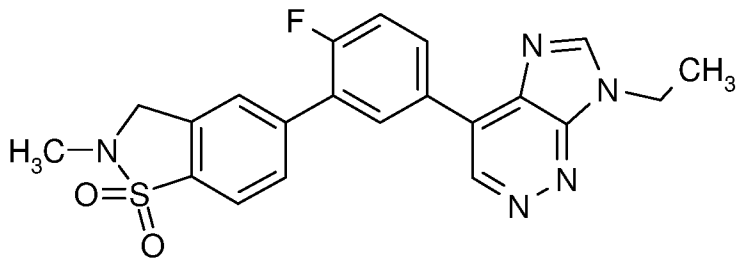
Se prepară conform Metodei descrise pentru **Exemplul 44** utilizand 4-clor-7-etil-7H-imidazo[4,5-c]piridazină (**Prepararea 8**) şi 2-(4'etilsulfonil-6-fluorbifenil-3-il)-4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolan (**Prepararea 48**). Reziduul brut se triturează cu EtOAc, urmată de recristalizare din MeCN, se obţine compusul din titlu.

^{1}H RMN (400MHz $CDCl_3$): δ ppm 1.34 (t, 3H), 1.70 (t, 3H), 3.17 (q, 2H), 4.61 (q, 2H), 7.42 (dd, 1H), 7.85 (d, 2H), 8.03 (d, 2H), 8.24 (ddd, 1H), 8.42 (dd, 1H), 9.39 (s, 1H).

CLSM Rt = 1.15 minute MS m/z 411 $[M+H]^+$

Exemplul 50

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



O soluţie de 7-etil-4-[4-fluor-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)fenil]-7H-imidazo[4,5-c]piridazină (**Prepararea 95**, 70 mg, 0.190 mmol), 5-brom-2-metil-2,3-dihidro-1,2-benzizotiazol-1,1-dioxid (**Prepararea 39,** 50 mg, 0.190 mmol), carbonat de cesiu (124 mg, 0.380 mmol) în DMF (2 ml) se degazează cu azot timp de 30 minute. Se adaugă bis(difenilfosfin)ferocen]diclorpaladiu(II) (12 mg, 0.019 mmol) şi amestecul de reacţie se încălzeşte până la 95°C timp de 18 ore. Amestecul de reacţie se răceşte şi se purifică utilizând cromatografie pe coloană cu silica gel, eluare cu 0-100% EtOAc in DCM, se obţine compusul din titlu (26 mg, 32%).

^{1}H RMN (400MHz $CDCl_3$): δ ppm 1.68 (t, 3H), 3.00 (s, 3H), 4.42 (s, 2H), 4.59 (q, 2H), 7.41 (t, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.93 (d, 1H), 8.20-8.25 (m, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.39 (d, 1H), 9.38 (s, 1H).

CLSM Rt = 2.19 minute MS m/z 424 $[M+H]^+$

Capitolul Preparări

Prepararea 1

5'-Brom-2'-fluorbifenil-4-sulfonamidă

La acidul 4-brom-1-fluor-2-iodobenzen (361 mg, 1.2 mmol) şi acid 4-sulfamoilfenilboric (240 mg, 1.20 mmol) in 4:1 dioxan/H_2O (5 ml) se adaugă Na_2CO_3 (382 mg, 3.60 mmol) şi [1,1′-bis(difenilfosfin)ferocen]diclorpaladiu(II) (34.3 mg, 0.042 mmol). Amestecul de reacţie se încălzeşte sub iradiere cu microunde la 120°C timp de 15 minute, se răceşte şi se diluează cu EtOAc şi apă. Stratul apos se extrage cu EtOAc şi straturile organice combinate se usucă deasupra Na_2SO_4. Solventul se elimină în vid şi reziduul format se purifică prin cromatografie pe coloană de silica gel, eluare cu EtOAc:heptani de la 0:1 până la 1:1, se obţine produsul dezirabil 55%, 218 mg, 55%.

CLSM Rt= 0.79 minute MS m/z 331 $[M+H]^+$

Prepararea 2

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

5'-Brom-2'-fluorbifenil-4-sulfonamida (**Prepararea 1**, 118 mg, 0.303 mmol) şi bis(pinacolat)dibor (199 mg, 0.785 mmol), KOAc (123 mg, 1.25 mmol) şi $Pd(dppf)Cl_2$ (14.7 mg, 0.018 mmol) se suspendează în dioxan (5 ml) şi DMSO (0.2 ml). Amestecul de reacţie se încălzeşte sub iradiere cu microunde la 90°C timp de 20 minute şi solvenţii se elimină sub presiune redusă. Purificarea prin cromatografie pe coloană de silica gel, eluare cu EtOAc:heptani de la 0:1 până la 1:1, rezultă cu compusul din titlu cu un randament de 81%, 110 mg.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 1.25 (s, 12H), 6.20-6.29 (m, 2H), 7.04-7.11 (m, 1H), 7.56-7.61 (m, 2H), 7.69-7.74 (m, 1H), 7.77-7.81 (m, 1H), 7.89 (d, 2H).

CLSM Rt = 0.89 minute MS m/z 378 $[M+H]^+$

Prepararea 3

3,4,5-Triclorpiridazină

4,5-Diclorpiridazin-3(2H)-ona (10.0g, 60.6 mmol) in $POCl_3$ (60 ml , 642 mmol) se agită la 110°C for 18 ore. Se adaugă toluen şi solvenţii se elimină sub presiune redusă. La reziduul format se adaugă EtOAc (200 ml) şi apă şi stratul organic se spală cu apă şi o soluţie salină saturată şi apoi se usucă deasupra $MgSO_4$. Concentrarea sub presiune redusă rezultă cu produsul dezirabil sub forma unei substanţe aproape albe cu un randament de 90%, 10 g.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 9.10 (d, 1H).

CLIP (Metoda 2): Rt = 3.35 minute

Prepararea 4

3,5-Diclorpiridazin-4-amină

Un amestec de3,4,5-triclorpiridazină (**Prepararea 3,** 500 mg, 2.73 mmol) in EtOH (5.5 ml) şi NH_4OH (5.5 ml) se încălzeşte sub iradiere cu microunde la 120°C timp de 25 minute. Concentrarea sub presiune redusă şi purificarea prin cromatografie pe coloană de silica gel, eluarea cu acetonă:diclormetan (0-15% acetonă) rezultă cu produsul din titlu cu un randament de 36%, 163 mg.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 5.11 (br s, 2H), 8.74 (s, 1H).

CLSM Rt= 0.27 minute MS m/z 164 $[M+H]^+$

Prepararea 5

5-Clor-N^3-izopropilpiridazin-3,4-diamină

HOAc (2.47 ml, 42.7 mmol) se adaugă în picături la un amestec de 3,5-diclorpiridazin-4-amină (**Prepararea 4**, 1000 mg, 6.098 mmol) şi izopropilamină (7.27 ml, 85.4 mmol) şi se răceşte până la 0°C. Substanţa solidă/suspensia formată se încălzeşte sub iradiere cu microunde la 105°C timp de 5 ore. Amestecul de reacţie se dizolvă într-o cantitate minimă de MeOH şi purifică prin cromatografie pe coloană de silica gel, eluare cu EtOAc:heptan: 10%-90%, se obţine compusul din titlu sub forma unei substanţe solide uşor maronie cu un randament de 74%, 2.52 g.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 1.22-1.25 (m, 6H), 4.37 (d, 1H), 4.91 (d, 1H), 5.06 (s, 2H), 8.29 (s, 1H).

CLSM Rt= 0.4 minute MS m/z 187 $[M^{35}Cl+H]^+$

Prepararea 6

4-Clor-7-izopropil-7H-imidazo[4,5-c]piridazină

Un amestec de 5-clor-*N*^{3}-izopropilpiridazin-3,4-diamină (**Prepararea 5**, 1020 mg, 5.47 mmol) în trietil ortoformiat (9 ml) se încălzeşte la 130°C timp de 80 minute. Solventul se elimină în vid şi reziduul se dizolvă în MeOH/DCM şi se purifică prin cromatografie pe coloană de silica gel, eluare cu EtOAc:heptan 0-63%, rezultă produsul din titlu ca o substanţă solidă albă cu un randament de 76%, 816 mg.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 1.76 (d, 6H), 5.10-5.23 (m, 1H), 8.34 (s, 1H), 9.14 (s, 1H).

CLSM Rt = 1.1 minute MS m/z 197 $[M^{35}Cl+H]^+$

Prepararea 7

5-Clor-*N*^{3}-etilpiridazin-3,4-diamină

Un amestec de 3,5-(diclorpiridazin-4-il)amină (**Prepararea 4**, 15 g, 92 mmol) şi etilamină anhidră (50 ml) se încălzeşte până la 120°C timp de 48 ore într-un tub etanş. Amestecul de reacţie se răceşte până la temperatura camerei, şi apoi se adaugă la un amestec de apă (500 ml) şi EtOAc (50 ml). Precipitatul format se separă prin filtrare şi checul de filtrare se spală cu tBME şi se usucă sub vid, se obţine compusul din titlu sub formă de o substanţă solidă aproape albă cu un randament de 51%, 8.1 g.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 1.18 (t, 3H), 3.41 (q, 2H), 6.08-6.11 (m, 3H), 8.09 (s, 1H).

Prepararea 8

4-Clor-7-etil-*7H*-imidazo[4,5-*c*]piridazină

Un amestec de 5-clor-*N*^{3}-etil-piridazin-3,4-diamină (**Prepararea 7**, 10.0 g, 58 mmol) şi trietilortoformiat (60 ml) se încălzeşte în reflux timp de 4 ore. Amestecul de reacţie se concentrează în vid şi reziduul se dizolvă în EtOAc (50 ml) şi se filtrează. Turta de filtrare se spală cu EtOAc şi apoi straturile organice se spală cu o soluţie salină saturată, se usucă deasupra Na_2SO_4 şi se concentrează în vid, se obţine compusul din titlu sub forma unei substanţe solide galbene cu un randament de 45%, 4.8g.

Prepararea 9

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

La temperatura camerei la o soluţie de 4-clor-7-etil-*7H*-imidazo[4,5-*c*]piridazină (**Prepararea 8**, 9.6 g, 52.4 mmol) în dioxan (300 ml) se adaugă acid 4-fluorbenzen boric (8.8 g, 63 mmol) şi o soluţie apoasă de Na_2CO_3 (1M, 260 ml, 262 mmol). Amestecul de reacţie se degazează şi se purjează cu azot gazos de 3 ori. Apoi se adaugă tetrakis(trifenilfosfin)paladiu(0) (1.2 g, 1.0 mmol) şi amestecul se încălzeşte în reflux timp de 4 ore. Solventul organic se elimină în vid şi amestecul apos format se filtrează. Turta de filtrare se usucă sub vid, se obţine compusul din titlu sub forma unei substanţe solide galbene cu un randament de 55%, 7g.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 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).

Prepararea 10

7-Etil-4-(4-fluor-3-iodfenil)-*7H*-imidazo[4,5-*c*]piridazină

Acidul sulfuric concentrat (10 ml) cu precauţie se adaugă la 7-etil-4-(4-fluorfenil)-*7H*-imidazo[4,5-*c*]piridazină (**Prepararea 9**, 825 mg, 2.4 mmol) înconjurat de o baie de gheaţă şi amestecul de reacţie format se agită lent la temperatura camerei până când se observă o soluţie omogenă. La aceasta se adaugă 1,3-diiod-5,5-dimetilhidantoină (1.36 g, 3.58 mmol) în porţii şi agitarea se continue timp de 5 minute. Amestecul vâscos se toarnă apoi lent în soluţie apoasă de hidroxid de sodiu (1M, 10 ml) la 0°C cu agitare. Suspensia neagră se dizolvă lent, se formează o soluţie albastră. Se adaugă CH_2Cl_2 (20 ml) şi straturile se separă. Stratul organic se spală cu o soluţie saturată apoasă de bisulfit de sodiu (20 ml), apoi se concentrează în vid. Reziduul se purifică utilizând cromatografie pe coloană cu silica gel eluare cu heptan:EtOAc de la 1:1 până la

0:100, se obţine compusul din titlu sub formă de o substanţă solidă albă cu un randament de 95%, 1.19g.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 1.70 (t, 3H), 4.58 (q, 2H), 8.19-8.23 (m, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.65 (dd, 1H), 9.32 (s, 1H).

CLSM Rt= 1.44 minute MS m/z 369 $[M+H]^+$

Prepararea 11

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

Acid sulfuric concentrat (66 g, 0.67 mol) cu precauţie se adaugă la 7-etil-4-(4-fluorfenil)-*7H*-imidazo[4,5-*c*]piridazină (**Prepararea 9**, 2.3 g, 9.5 mmol). La aceasta se adaugă 1,3-dibrom-5,5-dimetilhydantoin (2.7 g, 9.5 mmol) în porţii şi agitarea se continue la 0°C timp de 2 ore. Amestecul de reacţie se toarnă cu precauţie într-o soluţie apoasă de bisulfit de sodiu (200 ml) şi apoi se alcalinizează cu o soluţie apoasă de hidroxid de sodiu (2 M) până la pH = 8, menţinând temperatura sub 20°C. Se adaugă EtOAc (50 ml) şi straturile se separă. Stratul apos se extrage cu EtOAc (2 x 50 ml). Fazele organice combinate se spală cu o soluţie salină saturată, se usucă deasupra Na_2SO_4 şi se concentrează în vid. Reziduul se purifică prin cromatografie pe coloană de silica gel, eluare cu eter de petrol:CH_2Cl_2 1:1, urmată de triturare cu EtOAc, se obţine compusul din titlu ca o substanţă solidă albă cu un randament de 41%, 1.25g.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 1.70 (t, 3H), 4.58 (q, 2H), 7.26-7.34 (m, 1H), 8.16-8.25 (m, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.44-8.50 (m, 1H), 9.32 (s, 1H).

CLIP (Sistemul 15): Rt = 2.98 minute LRMS MS m/z 323 $[M^{81}Br+H]^+$

Prepararea 12

5-Clor-N^3-ciclopentilpiridazin-3,4-diamină

3,5-Diclorpiridazin-4-amina (**Prepararea 4**, 1 g, 6.09 mmol) se adaugă la ciclopentilamină (3.0 ml, 30.41 mmol) şi apă (1 ml) într-un recipient din oţel inoxidabil etanş. Amestecul se încălzeşte timp de 16 ore la 150°C. Amestecul de reacţie se răceşte până la temperatura camerei, apoi se evaporă în vid. Reziduul se purifică prin cromatografie pe coloană de silica gel, eluare cu EtOAc, se obţine compusul din titlu sub formă de o substanţă solidă galbenă cu un randament de 90%, 1.17 g.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 1.43 (m, 2H), 1.76 (m, 4H), 2.21 (m, 2H), 4.17 (m, 1H), 4.39 (br s, 2H), 4.48 (m, 1H), 8.39 (s, 1H).

CLSM (Sistemul 12): Rt = 1.15 minute MS m/z 213 $[M+H]^+$

Prepararea 13

4-Clor-7-ciclopentil-7H-imidazo[4,5-c]piridazină

Un amestec de 5-clor-N-3-ciclopentilpiridazin-3,4-diamină (**Prepararea 12**, 1.2 g, 5.64 mmol) şi trietilortoformiat (10 ml) se încălzeşte până la reflux timp de 1.5 ore. Amestecul de reacţie se lasă să se răcească până la temperatura camerei, se concentrează în vid şi se triturează cu EtOAc (20 ml). Substanţa solidă se filtrează şi filtratul se reduce până la uscat. Materialul brut se purifică prin cromatografie pe coloană de silica gel, eluare cu EtOAc, se obţine compusul din titlu sub forma unei substanţe solide galbene cu un randament de 51%, 902 mg.

^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 1.85 (m, 2H), 2.07 (m, 2H), 2.26 (m, 2H), 2.44 (m, 2H), 5.22 (dt, 1H), 8.82 (s, 1H), 9.19 (s, 1H).

CLSM (Sistemul 13): Rt = 1.97 minute MS m/z 223 $[M+H]^+$

Prepararea 14

1-Brom-2-fluor-4-(metilsulfonil)benzen

O soluţie de clorură de 4-brom-3-fluorbenzen sulfonil (10 g, 36.56 mmol) in TF (100 ml) se răceşte până la 0°C şi se adaugă în picături monohidrat de hidrazină (6.2 ml, 127.96 mmol). După adiţie amestecul de reacţie se lasă să se agite la temperatura camerei timp de 1 oră înainte de adiţia heptanului (500 ml). Precipitatul format se filtrează şi se redizolvă în alcool metilat industrial (200 ml). Se adaugă acetat de sodiu (18 g, 219.36 mmol), urmată de iodmetan (11.38 ml, 182.8 mmol). Amestecul de reacţie se agită în reflux timp de 18 ore. Amestecul de reacţie se răceşte până la temperatura camerei şi solventul se concentrează până la jumătate din volumul iniţial. Se adaugă apă (300 ml) şi produsul se extrage cu EtOAc (3x300 ml). Straturile organice combinate se spală cu o soluţie salină saturată (300 ml) şi se usucă (Na_2SO_4), se filtrează şi se concentrează sub presiune redusă. Reziduul brut se purifică prin cromatografie pe coloană de silica

gel, eluare de la 15% până la 35% EtOAc/heptani, se obţine compusul din titlu sub formă de o substanţă solidă incoloră cu un randament de 48%, 4.40 g.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 3.04 (s, 3H), 7.62 (dd, 1H), 7.70 (dd, 1H), 7.80 (dd, 1H).

^{19}F RMN (376 MHz, $CDCl_3$): δ -102 ppm.

CLSM (Sistemul 13): Rt = 2.50 minute MS m/z fără ionizare.

Prepararea 15

1-Brom-2-metoxi-4-(metilsulfonil)benzen

La o soluţie de 1-brom-2-fluor-4-(metilsulfonil)benzen (**Prepararea 14**, 1.5 g, 5.93 mmol) în MeOH (12 ml) se adaugă metoxid de sodiu (480 mg, 8.89 mmol) şi amestecul de reacţie se iradiază la 100°C în microunde timp de 1.5 ore. După aceasta amestecul de reacţie se stinge cu apă (50 ml) şi produsul se extrage cu EtOAc (3x50 ml). Straturile organice combinate se usucă (Na_2SO_4), se filtrează şi se concentrează sub presiune redusă. Reziduul se purifică prin cromatografie pe coloană de silica gel, eluare cu 20-40% EtOAc în heptan, se obţine compusul din titlu sub formă de o substanţă solidă incoloră cu un randament de în 53%.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 3.06 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 7.39-7.41 (m, 2H), 7.75 (d, 1H).

CLSM (Sistemul 13): Rt = 2.49 minute MS m/z fără ionizare.

Prepararea 16

2-(2-Metoxi-4-(metilsulfonil)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan

La o soluţie de 1-brom-2-metoxi-4-(metilsulfonil)benzen (**Prepararea 15,** 4.39 g, 16.56 mmol) în dioxan (100 ml) se adaugă bis(pinacolat)dibor (4.62 g, 18.21 mmol) şi acetat de potasiu (4.88 g, 49.68 mmol). Amestecul format se degazează apoi se adaugă [1,1′-bis(difenilfosfin)ferocen]-diclorpaladiu(II) (1.21 g, 1.66 mmol) şi se degazează repetat. Amestecul de reacţie se încălzeşte în reflux timp de 3 ore şi se răceşte până la temperatura camerei timp de 18 ore. La amestecul de reacţie se adaugă apă (300 ml), apoi se filtrează prin celite şi celite se spală cu EtOAc (300 ml). Fazele de filtrare se separă şi stratul organic se spală cu o soluţie salină saturată (300 ml), apoi se usucă (Na_2SO_4), se filtrează şi se concentrează sub presiune redusă. Reziduul se purifică utilizând cromatografie pe coloană de silica gel, eluare cu 20-50% EtOAc:heptan, se obţine compusul din titlu sub forma unei substanţe solide galbene cu un randament de 59%, 3.04 g.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 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, 1H).

CLSM (Sistemul 13): Rt = 2.71 minute MS m/z 330 $[M+NH_4]^+$

Prepararea 17

5'-Brom-2'-fluor-2-metoxi-4-(metilsulfonil)-1,1'-bifenil

O soluţie de 2-(2-metoxi-4-(metilsulfonil)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan (**Prepararea 16,** 3.04 g, 9.74 mmol), 5-brom-2-fluor-iodbenzen (2.66 g, 8.85 mmol) şi Na_2CO_3 (2.80, 26.55 mmol) în dioxan (60 ml) şi apă (15 ml) se degazează, se adaugă tetrakis(trifenilfosfin)paladiu(0) şi amestecul de reacţie se degazează repetat. Amestecul de reacţie se încălzeşte la 110°C timp de 3 ore, înainte de a fi răcit până la temperatura camerei, şi se concentrează sub presiune redusă. Reziduul se repartizează între apă (100 ml) şi EtOAc (100 ml). Faza organic se separă şi stratul apos se reextrage cu EtOAc (2x100 ml). Straturile organice combinate se usucă (Na_2SO_4), se filtrează şi se concentrează sub presiune redusă, se formează produsul brut. Produsul brut se purifică prin cromatografie pe coloană de silica gel eluare cu 10-30% EtOAc/heptan, se obţine compusul din titlu cu un randament de 71%, 2.25 g.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 3.11 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 7.04 (t, 1H), 7.43-7.51 (m, 4H), 7.60 (dd, 1H).

^{19}F RMN ($CDCl_3$, 376 MHz): δ -116 ppm.

CLSM (Sistemul 13): Rt = 3.10 minute MS m/z fără ionizare.

Prepararea 18

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

O soluţie de 5'-brom-2'-fluor-2-metoxi-4-(metilsulfonil)-1,1'-bifenil (**Prepararea 17**, 2.25 g, 6.26 mmol), bis(pinacolat)dibor (1.75 g, 6.89 mmol) şi acetat de potasiu (1.84 g, 18.78 mmol, 3

echiv) în dioxan (75 ml) se degazează, apoi se adaugă [1,1'-bis(difenilfosfin)ferocen]diclorpaladiu(II) (511 mg, 0.626 mmol) şi amestecul se degazează repetat. Amestecul de reacţie se încălzeşte în reflux timp de 18 ore. Amestecul de reacţie se răceşte până la temperatura camerei, se diluează cu CH_2Cl_2 (100 ml), se filtrează prin celite şi celite se spală cu CH_2Cl_2. Filtratul se concentrează sub presiune redusă, se formează materialul brut, care se purifică prin cromatografie pe coloană de silica gel, eluare cu 15% până la 30% EtOAc în heptan, se obţine compusul din titlu sub formă de un ulei incolor cu un randament cantitativ, 2.80 g.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 1.33 (s, 12H), 3.10 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 7.13 (dd, 1H), 7.46-7.49 (m, 2H), 7.58 (dd, 1H), 7.75 (dd, 1H), 7.81-7.85 (m, 1H).

^{19}F RMN (376 MHz, $CDCl_3$): δ -109 ppm.

CLSM (Sistemul 13): Rt = 3.38 minute MS m/z .

Prepararea 19

1-Brom-4-(etilsulfonil)-2-fluorbenzen

La soluţia de clorură de 4-brom-3-fluorbenzen-1-sulfonil (50 g, 0.184 mol) in TF (800 ml) la 0°C se adaugă monohidrat de hidrazină (40-50%, 41.26 g, 0.644 mol) în picături timp de 45 minute. Amestecul de reacţie se agită timp de 4 ore la temperatura camerei şi apoi solventul se elimină sub presiune redusă până la un volum mic. Se adaugă heptan (100 ml) şi substanţa solidă se filtrează şi se spală de câteva ori cu heptani. Substanţa solidă formată se dizolvă în etanol (800 ml). Se adaugă acetat de sodiu (90.56 g, 1.104 mol) şi iodură de etil (143.49 g, 0.92 mol) şi amestecul de reacţie se încălzeşte până la reflux timp de 18 ore. Amestecul de reacţie se lasă să se răcească până la temperatura camerei, solventul se elimină sub presiune redusă până la 30% din volumul iniţial. Amestecul de reacţie se diluează cu apă (500 ml) şi se extrage cu CH_2Cl_2 (3x 250 ml). Straturile organice combinate se spală cu o soluţie salină saturată (2x300 ml), se usucă deasupra Na_2SO_4, se filtrează şi se reduce până la uscare cu formare de un ulei galben. Produsul brut se absoarbe pe silica şi se purifică (utilizând cromatografia pe coloană de silica gel, eluare cu ciclohexan/EtOAc 8/2, se obţine compusul din titlu sub formă de o substanţă solidă galbenă cu un randament de 64%, 31.70 g.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 1.29 (t, 3H), 3.14 (q, 2H), 7.57-7.59 (m, 1H), 7.65 (dd, 1H), 7.89 (dd, 1H).

CLSM (Sistemul 13): Rt = 2.26 minute MS m/z fără ionizare.

Prepararea 20

1-Brom-4-(etilsulfonil)-2-metoxibenzen

Intr-un vas etanş se dizolvă 1-brom-4-(etilsulfonil)-2-fluorbenzen (**Prepararea 19**, 34.89 g, 0.131 mol) în MeOH (400 ml) şi se adaugă metoxid de sodiu (35.3 g, 0.653 mol). Amestecul de reacţie se încălzeşte la 100°C timp de 12 ore şi apoi se lasă să se răcească până la temperatura camerei. Amestecul de reacţie se diluează cu apă (750 ml) şi stratul apos se extrage cu CH_2Cl_2 (2x250 ml). Straturile organice combinate se spală cu o soluţie salină saturată (300 ml), se usucă deasupra Na_2SO_4, se filtrează şi se reduce până la uscare cu formare de o substanţă solidă. Produsul brut se purifică prin cromatografie pe coloană de silica gel, eluare cu ciclo-hexan/EtOAc gradient de la 95/5 până la 8/2, se obţine compusul din titlu sub formă de o substanţă solidă incoloră cu un randament de 75%, 27.32 g.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 1.29 (t, 3H), 3.12 (q, 2H), 3.97 (s, 3H), 7.35-7.38 (m, 2H), 7.74 (d, 1H).

CLSM (Sistemul 13): Rt = 2.26 minute MS m/z fără ionizare.

1-Brom-4-(etilsulfonil)-2-metoxibenzenul poate fi, de asemenea, preparat, conform Preparării următoare:

Etapa 1

La o suspensie răcită în prealabil de 2-brom-5-fluorphenol (5 g, 26.18 mmol) şi carbonat de potasiu (10.84 g, 78.54 mmol) in DMF (15 ml) la 0-5°C se adaugă iodură de metil (4.75 ml, 39.27 mmol) şi amestecul de reacţie format se agită la temperatura camerei timp de 16 ore. Amestecul de reacţie se repartizează între apă (20 ml) şi EtOAc (50 ml). Stratul organic se separă şi stratul apos ulterior se extrage cu EtOAc (3 x 50 ml). Straturile organice se combină, se spală cu o soluţie salină saturată (20 ml) şi se usucă deasupra Na_2SO_4, se filtrează şi se concentrează în vid, se obţine 1-brom-4-fluor-2-metoxibenzen ca un lichid incolor cu un randament de 93%, 5.00 g.

^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6): δ ppm 3.86 (s, 3H), 6.74-6.79 (m, 1H), 7.06 (dd, 1H), 7.57-7.65 (m, 1H).

Etapa 2

La temperatura camerei la o soluţie de 1-brom-4-fluor-2-metoxibenzen (5.00 g, 24.39 mmol) in DMF (15 ml) se adaugă etantiolat de sodiu (2.66 g, 31.71mmol) şi amestecul de reacţie format se agită timp de 72 ore. Amestecul de reacţie se distribuie între apă (20 ml) şi EtOAc (50 ml). Stratul organic se separă şi stratul apos ulterior se extrage cu EtOAc (3 x 50 ml). Straturile organice se combină şi se spală cu o soluţie salină saturată (20 ml), apoi se usucă deasupra Na_2SO_4, se filtrează şi se concentrează în vid. Materialul brut se purifică prin cromatografie pe coloană de silica gel, eluare cu hexane:EtOAc 98:2, se obţine 1-brom-4-etiltio-2-metoxibenzen ca un lichid incolor cu un randament de 17%, 1.00 g.

^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6): δ 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.

Etapa 3

La temperatura camerei la o soluţie de 1-brom-4-etiltio-2-metoxibenzen (1.00 g, 4.05 mmol) în acid acetic (60 ml) se adaugă perborat monohidrat de sodiu (889 mg, 8.91 mmol) şi amestecul de reacţie format se agită timp de 16 ore. Amestecul de reacţie se concentrează în vid şi materialul brut se distribuie între apă (20 ml) şi CH_2Cl_2 (50 ml). Stratul organic se separă, se spală cu o soluţie salină saturată (20 ml), apoi se usucă deasupra Na_2SO_4, se filtrează şi se concentrează, se obţine produsul din titlu ca un lichid incolor cu un randament de 88%, 900 mg.

^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6): δ 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).

Prepararea 21

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

O suspensie din 1-brom-4-(etilsulfonil)-2-metoxibenzen (**Prepararea 20**, 2.00 g, 7.17 mmol), bis(pinacolat)dibor (3.16 g, 10.75 mmol), bis(difenilfosfin)ferocen]diclorpaladiu(II) (293 mg, 0.359 mmol) şi acetat de potasiu (1.76 g, 17.93 mmol) în dioxan (40 ml) se degazează cu azot timp de 20 minute şi se plasează pe o placă încălzită în prealabil la 100°C. Amestecul de reacţie se agită la 100°C timp de 18 ore. Amestecul de reacţie se răceşte până la temperatura camerei, se filtrează prin celite şi se spală cu EtOAc (50 ml). Se adaugă apă (75 ml) şi produsul se extrage cu EtOAc (2x50 ml), se usucă deasupra Na_2SO_4, se filtrează şi se concentrează sub vid. Reziduul se purifică utilizând cromatografie pe coloană cu silica gel, eluare cu 15-65% tBME in heptani, se obţine compusul din titlu sub formă de o substanţă solidă incoloră cu un randament de 42%, 985 mg.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 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).

Prepararea 22

Acid 2-brom-5-(clorsulfonil)benzoic

Acidul 2-brombenzoic (10.2 g, 50.8 mmol) se adaugă în câteva porţii la acidul clorsulfonic (50 ml) la 0°C şi soluţia format se menţine la această temperatură timp de 15 minute. Amestecul apoi se încălzeşte la 115°C timp de 16 ore. Amestecul de reacţie se răceşte până la temperatura camerei şi cu precauţie se adaugă în picături pe gheaţă. Suspensia formată se lasă să atingă temperatura camerei şi se filtrează. Substanţa solidă se usucă în vid la 40°C timp de 16 ore. Te compusul din titlu se obţine sub formă de o substanţă solidă bej cu un randament de 85%, 12.8 g.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 8.01 (m, 1H) 8.60 (s, 1H).

CLSM (Sistemul 13): Rt = 2.26 minute MS m/z fără ionizare.

Prepararea 23

Acid 2-Brom-5-(izopropilsulfonil)benzoic

Hidratul de hidrazină (3.29 ml, 66.9 mmol) se adaugă în picături la o soluţie de acid 2-brom-5-(clorsulfonil)benzoic (**Prepararea 22,** 10.0 g, 33.4 mmol) in TF (100 ml) la 0°C. Cand adiţia este completă amestecul se lasă să se încălzească până la temperatura camerei şi substanţa solidă se colectează prin filtrare. Substanţa solidă se spală cu heptan (3 x 20 ml) şi se usucă în vid la 50°C timp de 18 ore. Substanţa solidă se dizolvă în EtOH (100ml) şi NaOAc (16.4 g, 198 mmol) şi se adaugă 2-iodpropan (16.7 ml, 165 mmol). Amestecul se încălzeşte până la reflux timp de 16 ore, se răceşte până la temperatura camerei şi solventul se evaporă sub presiune redusă, se

formează o substanţă solidă aproape albă. Substanţa solidă se distribuie între EtOAc (50 ml) şi 1M NaOH (100 ml). Stratul apos se separă, se acidulează până la pH=1 cu 2M HCl şi se extrage cu EtOAc (3x50 ml). Extractele combinate cu EtOAc se usucă deasupra $MgSO_4$ şi solventul se evaporă sub presiune redusă, se formează un ulei oranj. Uleiul se purifică prin cromatografie pe coloană de silica gel, eluare cu $MeOH/CH_2Cl_2$/AcOH 5:95.5:0.5, urmată de o cromatografie ulterioară, eluare cu heptani/EtOAc 4:1, se obţine compusul din titlu ca o substanţă solidă albă cu un randament de 8%, 0.78 g.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 1.34 (d, 6H) 3.24 (m, 1H) 7.86 (d, 1H) 7.92 (d, 1H) 8.45 (s, 1H).

CLSM (Sistemul 12): Rt = 1.88 minute MS m/z = 307 $[M+H]^+$

Prepararea 24

2-Brom-5-(izopropilsulfonil)benzamidă

Acidul 2-brom-5-(izopropilsulfonil)benzoic (**Prepararea 23**, 623 mg, 2.03 mmol) şi HATU (925 mg, 2.44 mmol) se dizolvă în DMF (10 ml) şi la amestec se adaugă în picături diizopropiletilamină (1.74 ml, 10.0 mmol). Amestecul se agită timp de 1 oră şi apoi se distribuie între apă (50 ml) şi EtOAc (25 ml). Stratul apos se extrage cu EtOAc (2x10 ml) şi extractele organice combinate se spală cu o soluţie salină saturată (20 ml) şi se usucă ($MgSO_4$). Solventul se elimină sub presiune redusă, se formează o substanţă solidă galben pală. Acest material se purifică prin cromatografie pe coloană de silica gel, eluare cu $MeOH/CH_2Cl_2$ 3:97, se obţine compusul din titlu ca o substanţă solidă albă cu un randament de 59%, 362 mg.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 1.15 (d, 6H) 3.50 (m, 1H) 7.76 (m, 3H) 7.94 (dd, 1H) 8.08 (s, 1H).

CLSM (Sistemul 12): Rt = 1.64 minute MS m/z 306, 308 $[M^{79}Br+H]^+$

Prepararea 25

2-Brom-5-(izopropilsulfonil)benzonitril

Trietilamina (0.23 ml, 1.65 mmol) se adaugă la o soluţie de 2-brom-5-(izopropilsulfonil)benzamidă (**Prepararea 24**, 338 mg, 1.11 mmol) în TF (10 ml), urmată de anhidridă trifluoracetică (0.18 ml, 1.32 mmol). Amestecul de reacţie se agită la temperatura camerei timp de 1 oră, se diluează cu EtOAc (30 ml) şi se spală cu 2M $NaHCO_3$ (20 ml), o soluţie salină saturată (20 ml) şi stratul organic se usucă ($MgSO_4$). Solventul se evaporă sub presiune redusă, se formează o substanţă solidă incoloră, randamentul 86%, 273 mg.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 1.32 (d, 6H) 3.22 (m, 1H) 7.92 (m, 2H) 8.15 (t, 1H).

CLSM (Sistemul 12): Rt = 2.45 minute MS m/z fără ionizare.

Prepararea 26

4-Brom-3-fluorbenzentiol

O soluţie agitată răcită cu gheaţă de trifenilfosfină (23.0 g, 87.7 mmol) în CH_2Cl_2 (50 ml) şi DMF (1.6 ml) se tratează cu a soluţie de clorură de 4-brom-3-fluorbenzen-1-sulfonil (8.00 g, 29.2 mmol) in CH_2Cl_2 (50 ml) şi se agită la temperatura camerei timp de 16 ore. Amestecul se spală cu 1N HCl apos (80 ml) şi se concentrează în vid. Substanţa solidă formată se diluează cu 1N NaOH apos (160 ml), substanţa solidă se filtrează şi filtratul se spală cu 2-metoxi-2-metilpropan (3 x 150 ml) şi se acidulează până la pH 1 cu 1M HCl apos. Extragerea stratului apos cu 2-metoxi-2-metilpropan (3x100 ml), urmată de uscare deasupra sulfatului de sodiu şi concentrare în vid rezultă cu compusul din titlu ca un ulei galben cu un randament de 66%, 3.97 g.

^{1}RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 3.53 (s, 1H), 6.92 (m, 1H), 7.04 (m, 1H), 7.39 (m, 1H).

CLSM (Sistemul 13): Rt = 3.17 minute MS m/z fără ionizare.

Prepararea 27

(4-Brom-3-fluorfenil)(ciclobutil)sulfan

Un amestec agitat de 4-brom-3-fluorbenzentiol (**Prepararea 26**, 400 mg, 1.93 mmol), carbonat de cesiu (691 mg, 2.12 mmol) şi bromciclobutan (287 mg, 2.12 mmol) în DMSO (8 ml) se încălzeşte la 70°C timp de 19 ore. Amestecul se răceşte până la temperatura camerei, se toarnă în apă (30 ml) şi se extrage cu 2-metoxi-2-metilpropan (30 ml), se spală cu apă (30 ml), se usucă deasupra sulfatului de sodiu şi se concentrează în vid. Se formează compusul din titlu sub forma unui ulei incolor cu un randament de 95%, 480 mg.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 1.75-1.90 (m, 6H), 3.63 (m, 1H), 6.61 (m, 1H), 6.70 (m, 1H), 7.17 (m, 1H) ppm.

Prepararea 28

1-Brom-4-(ciclobutilsulfonil)-2-fluorbenzen

Acidul 3-clorbenzoperoxoic (1.12 g, 4.55 mmol) se adaugă în porţii la o soluţie răcită cu gheaţă de (4-brom-3-fluorfenil)(ciclobutil)sulfan (**Prepararea 27,** 475 mg, 1.82 mmol) in CH_2Cl_2 (10 ml) şi amestecul se agită la temperatura camerei timp de 16 ore. Precipitatul format se filtrează şi filtratul se spală cu 1N hidroxid de sodiu apos (3 x 10 ml), se usucă deasupra Na_2SO_4 şi se concentrează în vid, se formează o substanţă solidă. Acest material se purifică prin cromatografie pe coloană de silica gel, eluare cu CH_2Cl_2/heptani 1:1 până la 3:1 şi substanţa solidă formată se triturează cu heptan (5 x 2 ml) şi se usucă în *vid, se obţine* compusul din titlu ca o substanţă solidă albă cu un randament de 55%, 410 mg.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 2.02 (m, 2H), 2.22 (m, 2H), 2.58 (m, 2H), 3.81 (m, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.63 (m, 1H), 7.78 (m, 1H).

Prepararea 29

1-Brom-4-(ciclobutilsulfonil)-2-metoxibenzen

Sodiul (235 mg, 10.2 mmol) se adaugă la MeOH (6 ml) sub o atmosferă de azot şi amestecul se agită până tot sodiul este epuizat. Se adaugă 1-brom-4-(ciclobutilsulfonil)-2-fluorbenzen (**Prepararea 28**, 300 mg, 1.02 mmol) şi amestecul se agită la 60°C timp de 10 ore. Se adaugă 2% bicarbonat de sodiu apos (36 ml)şi amestecul se extrage cu EtOAc (2x36 ml), straturile organice se usucă deasupra sulfatului de sodiu şi apoi se concentrează în vid. Reziduul format se purifică prin cromatografie pe coloană de silica gel, eluare cu CH_2Cl_2/EtOAc 3:1, se obţine compusul din titlu ca o substanţă solidă albă cu un randament de 87%, 270 mg.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 2.03 (m, 2H), 2.20 (m, 2H), 2.57(m, 2H), 3.81 (m, 1H), 3.96, (m, 3H), 7.34 (m, 2H), 7.71 (m, 1H).

CLSM (Sistemul 11): Rt = 3.07 minute MS m/z fără ionizare.

Prepararea 30

2-(4-(Ciclobutilsulfonil)-2-metoxifenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan

Un amestec de 1-brom-4-(ciclobutilsulfonil)-2-metoxibenzen (**Prepararea 29,** 345 mg, 1.13 mmol), bis(pinacolat)dibor (316 g, 1.24 mmol) şi acetat de potasiu (332 mg, 2.26 mmol) în dioxan (6 ml) se purjează cu azot timp de 10 minute şi apoi se tratează cu diclorură de 1,1'-bis(difenilfosfin)ferocen-paladiu(II) (92 mg, 0.11 mmol). Amestecul de reacţie se agită la 80°C timp de 90 minute. Apoi se adaugă [1,1'-bis(difenilfosfin)ferocen]diclorpaladiu(II) (300 mg, 0.04 mmol) şi bis(pinacolat)dibor (115 mg, 0.45 mmol) şi amestecul de reacţie se agită la 115°C timp de 6 ore. Amestecul se filtrează prin Arbocel şi se evaporă cu formarea unei răşini. Acest material se triturează cu heptan (15 ml), se formează o substanţă solidă neagră, care se izolează prin filtrare şi triturarea apoi se repetă. Substanţă solidă formată se agită apoi în heptani (20 ml) la 70°C timp de 30 minute, apoi se filtrează şi se usucă în vid, se formează compusul din titlu sub forma unei substanţe solide de culoare neagră cu un randament de 94%, 375 mg.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 1.37 (s, 12H), 1.98 (m, 2H), 2.15(m, 2H), 2.55 (m, 2H), 3.78, (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 7.30 (d, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.78 (m, 1H).

CLSM (Sistemul 11): Rt = 3.25 minute MS m/z fără ionizare.

Prepararea 31

(4-Brom-3-fluorfenil)(ciclopropil)sulfan

Un amestec agitat de 4-brom-3-fluorbenzentiol (**Prepararea 26**, 400 mg, 1.93 mmol), *terţ*-butoxid potasiu (238 mg, 2.12 mmol) şi bromciclopropan (701 mg, 5.80 mmol) în DMSO (10 ml) se încălzeşte la 90°C timp de 16 ore. Adiţional se adaugă *terţ*-butoxid potasiu (43 mg, 0.386 mmol) şi bromciclopropan (467 mg, 3.86 mmol) şi încălzirea continue la 90°C timp de 30 ore. Amestecul se răceşte până la temperatura camerei şi toarnă în 2-metoxi-2-metilpropan (30 ml). Amestecul se spală cu apă (2x30 ml), se usucă deasupra Na_2SO_4, se concentrează în vid şi se purifică prin cromatografie pe coloană de silica gel, eluare cu heptani, se obţine compusul din titlu sub forma unui ulei incolor cu un randament de 27%, 130 mg.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 0.71-1.90 (m, 2H), 1.12 (m, 2H), 2.16 (m, 1H), 6.98 (m, 1H), 7.15 (m, 1H), 7.42 (m, 1H).

Prepararea 32

1-Brom-4-(ciclopropilsulfonil)-2-fluorbenzen

Acidul 3-clorbenzoperoxoic (307 mg, 1.25 mmol) se adaugă în porţii la o soluţie răcită cu gheaţă de (4-brom-3-fluorfenil)(ciclopropil)sulfan (**Prepararea 31**, 123 mg, 0.50 mmol) in CH_2Cl_2 (3 ml) şi se agită la temperatura camerei timp de 5 ore. Precipitatul format se filtrează şi filtratul se concentrează în vid cu formarea unei substanţe solide. Această substanţă solidă se dizolvă în EtOAc (10 ml), se spală cu 1M hidroxid de sodiu apos (8 ml), se usucă deasupra Na_2SO_4 şi se concentrează în vid cu formarea unei pulberi albe. Acest material se triturează cu heptan (10 ml), se filtrează şi se usucă sub vid, se obţine compusul din titlu ca o substanţă solidă albă cu un randament de 83%, 115 mg.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 1.09 (m, 2H), 1.38 (m, 2H), 2.47 (m, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.66 (m, 1H), 7.78 (m, 1H).

Prepararea 33

1-Brom-4-(ciclopropilsulfonil)-2-metoxibenzen

Sodiul (95 mg, 4.12 mmol) se adaugă în porţii la MeOH (2 ml). După agitare la temperatura camerei timp de 1 oră, această soluţie se adaugă în picături la o suspensie din 1-brom-4-(ciclopropilsulfonil)-2-fluorbenzen (**Prepararea 32**, 115 mg, 0.41 mmol) în MeOH (2 ml) şi amestecul format se agită la 60°C timp de 16 ore. După răcire până la temperatura camerei, se adaugă apă (10 ml) şi CH_2Cl_2 (10 ml) şi amestecul format partiţionează. Stratul apos se extrage cu CH_2Cl_2 (2 × 10 ml) şi straturile organice combinate se spală cu o soluţie salină saturată (20 ml), se usucă deasupra $MgSO_4$ şi se concentrează în vid. Purificarea prin cromatografie pe coloană de silica gel, eluare cu heptani/CH_2Cl_2 1:2, rezultă cu compusul din titlu sub formă de o substanţă solidă incoloră cu un randament de 73%, 88 mg.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 1.05 (m, 2H), 1.35 (m, 2H), 2.46 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 7.36 (m, 2H), 7.73 (d, 1H).

CLSM (Sistemul 13): Rt = 2.76 minute MS m/z fără ionizare.

Prepararea 34

1-Brom-2-fluor-4-(izopropilsulfonil)benzen

La o soluţie de clorură de 4-brom-3-fluorbenzen-1-sulfonil (5.40 ml, 36.5 mmol) in TF (150 ml) la 0°C se adaugă monohidrat de hidrazină (6.20 ml, 63.9 mmol) în picături sub o atmosferă de azot. Amestecul de reacţie se agită timp de 1.5 ore. Solventul se elimină în vid şi se înlocuieşte cu heptani (150 ml) şi precipitatul format se colectează prin filtrare. Substanţa solidă se dizolvă în alcool metilat industrial (150 ml) şi la această soluţie se adaugă acetat de sodiu (17.9 g, 218 mmol) şi 2-brompropan (17.2 ml, 183 mmol). Amestecul de reacţie format se agită la 85°C timp de 16 ore sub o atmosferă de azot. Amestecul de reacţie se răceşte până la temperatura camerei şi se stinge cu apă (300 ml), apoi se extrage cu CH_2Cl_2 (3x300 ml). Extractele organice combinate se spală cu o soluţie salină saturată (300 ml), se usucă deasupra $MgSO_4$, se filtrează şi se evaporă în vid. Materialul brut se purifică prin cromatografie pe coloană de silica gel, eluare cu EtOAc:heptani 20/80, se obţine compusul din titlu sub formă de o substanţă solidă incoloră cu un randament de 12%, 1.19 g.

^{1}H RMN (400MHz $CDCl_3$): 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, 1H).

CLSM (Sistemul 12): Rt = 2.71 minute MS m/z fără ionizare.

Prepararea 35

1-Brom-4-(izopropilsulfonil)-2-metoxibenzen

La dioxan (5 ml) şi MeOH (0.216 ml) se adaugă a soluţie de *terţ*-butoxid de potasiu (1M în TF, 5.16 ml) şi amestecul se agită timp de 15 minute. La amestec se adaugă 1-brom-2-fluor-4-(izopropilsulfonil)benzen (**Prepararea 34**, 500 mg, 1.78 mmol) şi amestecul de reacţie se agită timp de 16 ore la 60°C. Amestecul de reacţie răcit se stinge cu apă (15 ml), şi se extrage cu EtOAc (3x15 ml). Extractele organice combinate se usucă deasupra $MgSO_4$, se filtrează şi se evaporă în vid. Materialul brut se purifică prin cromatografie pe coloană de silica gel, eluare cu EtOAc/heptani 33/67- 100/0, se obţine compusul din titlu sub formă de o substanţă solidă incoloră cu un randament de 75%.

1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 1.31 (d, 6H), 3.20 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 7.32-7.35 (m, 2H), 7.74 (d, 1H).

Prepararea 36

2-(4-(Izopropilsulfonil)-2-metoxifenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan

La o soluţie de 1-brom-4-(izopropilsulfonil)-2-metoxibenzen (**Prepararea 35**, 858 mg, 2.93 mmol) se adaugă acetat de potasiu (862 mg, 8.78 mmol) şi bis(pinacolat)dibor (817 mg, 3.22 mmol) şi amestecul de reacţie se degazează cu azot timp de 30 minute. Se adaugă diclorură de 1,1'-bis(difenilfosfin)ferocen paladiu (119 mg, 0.15 mmol) şi amestecul de reacţie se agită la 110°C timp de 16 ore sub o atmosferă de azot. Amestecul de reacţie răcit se filtrează prin celite, apoi se concentrează în vid. Reziduul se purifică prin cromatografie pe coloană de silica gel, eluare cu EtOAc:heptani (0:100-50:50-100:0), se obţine compusul din titlu sub formă de o substanţă solidă aproape albă (1.30 g).

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 1.28 (d, 6H), 1.37 (s, 12H), 3.18 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 7.30 (d, 1H), 7.43 (dd, 1H), 7.81 (d, 1H).

Prepararea 37

5'-Brom-2'-fluor-4-(izopropilsulfonil)-2-metoxi-1,1'-bifenil

La o soluţie de 2-(4-(izopropilsulfonil)-2-metoxifenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan (**Prepararea 36**, 374 mg, 1.10 mmol) şi 5-brom-2-fluoriodbenzen (300 mg, 1.00 mmol) în dioxan (6 ml) şi apă (2.5 ml) se adaugă carbonat de sodiu (317 mg, 3.00 mmol). Amestecul se degazează cu azot timp de 20 minute, se adaugă tetrakis(trifenilfosfin)paladiu(0) (58.0 mg, 0.05 mmol) şi amestecul de reacţie se agită la 100°C sub o atmosferă de azot timp de 12 ore. Amestecul de reacţie răcit se diluează cu apă (10 ml) şi se extrage cu EtOAc (3x10 ml). Extractele organice combinate se usucă deasupra $MgSO_4$, se filtrează şi se evaporă în vid. Materialul brut se purifică prin cromatografie pe coloană de silica gel, eluare cu EtOAc/ciclohexan 25/75, se obţine compusul din titlu ca un ulei galben cu un randament de 69%, 0.27 g.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 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).

CLSM: (Sistemul 11): Rt = 2.79 minute MS m/z 406 $[M^{81}Br+NH_4]^+$

Prepararea 38

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

La o soluţie de 5'-brom-2'-fluor-4-(izopropilsulfonil)-2-metoxi-1,1'-bifenil (**Prepararea 37**, 267 mg, 0.69 mmol) şi bis(pinacolat)dibor (193 mg, 0.76 mmol) în dioxan (10 ml) se adaugă acetat de potasiu (202 mg, 2.07 mmol) şi amestecul de reacţie se degazează cu azot timp de 20 minute. Se adaugă diclorură de 1,1'-bis(difenilfosfin)ferocen paladiu (28.0 mg, 0.03 mmol) şi amestecul de reacţie se agită la 110°C timp de 14 ore sub o atmosferă de azot. Amestecul de reacţie răcit se filtrează prin celite apoi se concentrează în vid. Fără purificare ulterioară materialul se utilizează direct în Etapa următoare. Compusul din titlu se obţine sub forma unui ulei intunecat in randament cantitativ, 299 mg.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 1.26 (s, 12H), 1.35 (d, 6H), 3.24 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 7.14 (dd, 1H), 7.42-7.55 (m, 3H), 7.76 (dd, 1H), 7.84 (m, 1H).

CLSM (Sistemul 11): Rt = 2.98 minute MS m/z 452 $[M+NH_4]^+$

Prepararea 39

5-Brom-2-metil-2,3-dihidro-1,2-benzisotiazol-1,1-dioxid

La o suspensie de 5-brom-2,3-dihidro-1,2-benzisotiazol-1,1-dioxid (200 mg, 0.92 mmol) şi carbonat de potasiu (128 mg, 0.92 mmol) în EtOH (2 ml) se adaugă iodmetan (0.2 ml, 3.2 mmol) şi amestecul de reacţie se agită la temperatura camerei timp de 18 ore, apoi se încălzeşte până la 50°C timp de 2 ore. Amestecul de reacţie se răceşte, se concentrează în vid şi se diluează cu DCM (20 ml). Soluţia se spală cu apă (20 ml), se usucă deasupra Na_2SO_4 şi se concentrează in vid, se obţine compusul din titlu ca o substanţă solidă albă (1.75 g, 83%).

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 2.98 (s, 3H), 4.34 (s, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.70 (s, 2H).

CLSM Rt = 2.54 minute MS m/z 262 $[M^{79}Br+H]^+$

Prepararea 40

Etil (3,5-diclorpiridazin-4-il)imidoformiat

La o suspensie agitată din 3,5-diclor-4-aminopiridazină (5 g, 31 mmol) în trietil ortoformiat (205 ml) se adaugă piridiniu *para*-toluensulfonat (387 mg, 1.5 mmol) şi soluţia formată se încălzeşte la 100°C timp de 16 ore. Amestecul de reacţie se răceşte până la temperatura

camerei, apoi se evaporă în vid şi reziduul brut se purifică prin cromatografie pe coloană de silica gel, eluare cu hexan:EtOAc (80:20), se obţine compusul din titlu sub formă de ulei brun deschis cu un randament de 60%, 4 g.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 1.34 (t, 3H), 4.36 (q, 2H), 8.17 (s, 1H), 9.28 (s, 1H).

CLSM (Sistemul 7): Rt = 2.92 minute MS m/z 220 $[M+H]^+$

Prepararea 41

5'-Brom-4-(etilsulfonil)-2'-fluor-2-metoxi-1,1'-bifenil

O suspensie din 4-brom-1-fluor-2-iodbenzen (420 mg, 1.39 mmol), 2-(4-(etilsulfonil)-2-metoxifenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan (**Prepararea 21**, 500 mg, 1.53 mmol), 2M soluţie apoasă de carbonat de sodiu (2.5 ml) şi dioxan (10 ml) se degazează cu azot timp de 30 minute. Se adaugă tetrakis(trifenilfosfin)paladiu(0) (80 mg, 0.07 mmol) şi amestecul de reacţie se încălzeşte până la 110°C şi se agită timp de 1 oră. Amestecul de reacţie se răceşte până la temperatura camerei, se diluează cu apă (10 ml), se extrage cu EtOAc (2x10 ml), se usucă deasupra Na_2SO_4, se filtrează şi se concentrează sub vid. Reziduul se purifică utilizând cromatografie pe coloană de silica gel, eluare cu heptani/EtOAc 7/3, se obţine compusul din titlu sub formă de o substanţă solidă galben pală cu un randament de 73%, 418 mg.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 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, 1H).

CLSM (Sistemul 12): Rt = 3.21 minute MS m/z fără ionizare.

Prepararea 42

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

O suspensie din 5'-brom-4-(etilsulfonil)-2'-fluor-2-metoxi-1,1'-bifenil (**Prepararea 41**, 400 mg, 1.07 mmol), bis(pinacolat)dibor (300 mg, 1.18 mmol), bis(difenilfosfin)ferocen]diclorpaladiu(II) (87.4 mg, 0.107 mmol) şi acetat de potasiu (315 mg, 3.21 mmol) în dioxan (20 ml) se degazează cu azot timp de 20 minute şi se plasează pe placă încălzită în prealabil la 100°C. Amestecul de reacţie se agită la 100°C timp de 18 ore, se răceşte până la temperatura camerei, se filtrează prin celite şi se spală cu CH_2Cl_2 (10 ml). Se adaugă apă (20 ml) şi stratul apos se extrage cu CH_2Cl_2 (2x10 ml). Straturile organice combinate se usucă deasupra Na_2SO_4, se filtrează şi se concentrează sub vid. Reziduul se purifică utilizând cromatografie pe coloană cu silica gel, eluare cu heptani:EtOAc 8:2, se obţine compusul din titlu sub formă de o substanţă solidă galben pală cu un randament de 93%, 391 mg.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 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 (Sistemul 12): Rt = 3.49 minute

Prepararea 43

5'-Brom-2'-fluor-*N*-metilbifenil-4-sulfonamidă

La o soluţie de 4-brom-1-fluor-2-iodbenzen (207 mg, 0.69 mmol) in dioxan anhidru (3.4 ml) se adaugă acid [4-(metilsulfamoil)fenil]boric (148 mg, 0.69 mmol) şi o soluţie apoasă de Na_2CO_3 (2M, 1.03 ml, 2.06 mmol). Cu un flux de azot gazos se barbotează prin amestecul de reacţie timp de 6 minute. Se adaugă tetrakistrifenilfosfin paladiu(0) (24 mg, 0.021 mmol) şi amestecul se încălzeşte sub iradiere cu microunde la 120°C timp de 12 minute. Amestecul de reacţie se răceşte, se diluează cu EtOAc, se tratează cu Na_2SO_4 anhidru şi se filtrează, substanţele solide se spală cu EtOAc până la eluarea completă a compusului. Filtratul se evaporă în vid. Reziduul se purifică prin cromatografie pe coloană de silica gel, eluare cu heptan:EtOAc de la 100:0 până la 60:40, se obţine compusul din titlu sub forma unui reziduu transparent incolor cu un randament de 67%, 159 mg.

^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 2.74 (d, 3H), 4.38 (q, 1H), 7.10 (dd, 1H), 7.51 (ddd, 1H), 7.59 (dd, 1H), 7.66 - 7.71 (m, 2H), 7.93 - 7.98 (m, 2H).

CLSM (Sistemul 8) Rt = 3.40 minute MS m/z 344 $[M+H]^+$

Prepararea 44

2'-Fluor-*N*-metil-5'-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bifenil-4-sulfonamidă

5'-Brom-2'-fluor-*N*-metilbifenil-4-sulfonamida (**Prepararea 43**, 157 mg, 0.46 mmol), bis(pinacolat)diborul (128 mg, 0.50 mmol) şi acetatul de potasiu (134 mg, 1.37 mmol) se

suspendează în dioxan anhidru cu conţinut de 1% dimetilsulfoxid (v/v) (2.30 ml) într-o fiolă cu microunde şi cu un flux de azot gazos se barbotează prin suspensie timp de 5 minute. Apoi se adaugă diclor[1,1′-bis(difenilfosfin)-ferocen]paladiu(II) (19 mg, 0.023 mmol), fiola se etanşează şi amestecul roşu se încălzeşte la 100°C timp de 18 ore. Amestecul de reacţie se răceşte şi se diluează cu EtOAc (30 ml) şi apă (30 ml) şi se filtrează printr-un tampon celite. Faza organic se extrage şi stratul apos se extrage cu repetat cu EtOAc (2 x 10 ml). Fazele organice se combină, se spală cu o soluţie salină saturată (10 ml), se usucă deasupra Na_2SO_4, se filtrează şi filtratul se evaporă în vid. Reziduul se purifică utilizând cromatografie pe coloană cu silica gel, eluare cu heptan:EtOAc de la 100:0 până la 60:40, se obţine compusul din titlu ca o substanţă solidă de culoare cafeniu deschisă cu un randament de 86%, 153 mg.

^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 1.36 (s, 12H), 2.72 (d, 3H), 4.25 - 4.43 (m, 1H), 7.19 (dd, 1H), 7.74 (dd, 2H), 7.82 - 7.87 (m, 1H), 7.89 - 7.96 (m, 3H) .

CLSM (Sistemul 8) Rt = 3.77 minute MS m/z 392 $[M+H]^+$

Prepararea 45

2-[4-(Etilsulfonil)-2-fluorfenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan

1-Brom-4-(etilsulfonil)-2-fluorbenzenul (**Prepararea 19**, 200 mg, 0.75 mmol), bis(pinacolat)diborul (200 mg, 0.79 mmol) şi acetatul de potasiu (220 mg, 2.25 mmol) se suspendează în dimetilsulfoxid (5.0 ml) şi cu un flux de azot gazos se barbotează prin suspensie timp de 5 minute. Apoi se adaugă diclor[1,1′-bis(difenilfosfin)ferocen]paladiu(II) (18 mg, 0.022 mmol) şi amestecul se încălzeşte la 90°C timp de 16.5 ore. Amestecul de reacţie se răceşte şi se diluează cu EtOAc (30 ml) şi o soluţie salină semisaturată (10 ml). Faza organică se extrage şi stratul apos se extrage repetat cu EtOAc (10 ml). Straturile organice se combină, se usucă deasupra Na_2SO_4, se filtrează şi filtratul se evaporă în vid. Materialul format se purifică prin cromatografie pe coloană de silica gel, eluare cu heptan:EtOAc de la 100:0 până la 1:1, se obţine compusul din titlu sub forma unei substanţe solide galben deschisă cu un randament de 70%, 170 mg.

^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 1.27 - 1.30 (m, 3H), 1.39 (s, 12H), 3.13 (q, 2H), 7.58 (dd, 1H), 7.68 (dd, 1H), 7.95 (dd, 1H).

Prepararea 46

5'-Brom-4-(etilsulfonil)-2,2'-difluorbifenil

La o soluţie de 2-[4-(etilsulfonil)-2-fluorfenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan (**Prepararea 45,** 102 mg, 0.33 mmol) şi 4-brom-1-fluor-2-iodbenzen (108 mg, 0.36 mmol) in toluen (0.56 ml) şi etanol (0.14 ml) se adaugă o soluţie apoasă de Na_2CO_3 (1M, 0.55 ml, 0.55 mmol). Cu un flux de azot gazos se barbotează prin amestecul de reacţie timp de 5 minute. Apoi se adaugă diclor[1,1′-bis(difenilfosfin)ferocen]paladiu(II) (13 mg, 0.016 mmol) şi amestecul se încălzeşte la 80°C timp de 1 oră. Amestecul de reacţie se răceşte, se diluează cu apă (20 ml) şi se extrage cu EtOAc (3x20 ml). Straturile organice combinate se spală cu o soluţie salină saturată, se usucă deasupra Na_2SO_4 anhidru, se filtrează, şi filtratul se evaporă în vid. Reziduul se purifică prin cromatografie pe coloană de silica gel, eluare cu heptan:EtOAc de la 100:0 până la 70:30, se obţine compusul din titlu sub forma unei substanţe solide galben deschisă cu un randament de 57%, 67 mg.

^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 1.36 (t, 3H), 3.19 (q, 2H), 7.12 (t, 1H), 7.53-7.59 (m, 2H), 7.61 (t, 1H), 7.75 (dd, 1H), 7.80 (dd, 1H).

GCMS Rt = 5.39 minute MS m/z 361 $[M^{79}Br+H]^+$

Prepararea 47

2-[4'-(Etilsulfonil)-2',6-difluorbifenil-3-il]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan

Se prepară conform Metodei descrise pentru **Prepararea 42** utilizand 5'-brom-4-(etilsulfonil)-2,2'-difluorbifenil (**Prepararea 46**) şi bis(pinacolat)dibor, se obţine compusul din titlu sub forma unei substanţe solide galben deschisă cu un randament de 62%, 53 mg.

^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 1.34 (t, 3H), 1.36 (s, 12H), 3.18 (q, 2H), 7.21 (dd, 1H), 7.64 (m, 1H), 7.72 (dd, 1H), 7.77 (dd, 1H), 7.82 - 7.86 (m, 1H), 7.88 - 7.93 (m, 1H).

Prepararea 48

2-(4'-Etilsulfonil-6-fluorbifenil-3-il)-4,4,5,5-tetrametil[1,3,2] dioxaborolan

O soluţie de diclorură de 1,1'-bis(difenilfosfin) ferocen paladiu (314 mg, 0.38 mmol), acetat de potasiu (2.26 g, 23.1 mmol), bis(pinacolat)dibor (2.15 g, 8.46 mmol) şi 5'-brom-2'-

fluorbifenil-4-il etil sulfon (**Prepararea 49**, 2.64 g, 7.71 mmol) in dioxan anhidru (80 ml) apoi se încălzeşte la 120°C timp de 5 ore. Amestecul de reacţie se răceşte până la temperatura camerei, se filtrează prin celite şi se spală cu CH_2Cl_2 (100 ml). Filtratul se evaporă în vid, se obţine produsul brut sub formă de un ulei intunecat. Reziduul se purifică prin cromatografie pe coloană de silica gel, eluare cu heptan:EtOAc 1:1, se obţine compusul din titlu sub forma unei substanţe solide aproape albe cu un randament de 72%, 2.15 g.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 1.31 (t, 3H), 1.35 (s, 12H), 3.15 (q, 2H), 7.18 (dd, 1H), 7.75-7.79 (m, 2H), 7.84 (ddd, 1H), 7.90 (dd, 1H), 7.94-7.98 (m, 2H).

CLSM (Sistemul 1): Rt = 2.95 minute MS m/z 391[M+H]$^+$

Prepararea 49

5'-Brom-2'-fluorbifenil-4-il etil sulfon

La temperatura camerei la o soluţie of 4-brom-1-fluor-2-iodbenzen (2.80 g, 9.30 mmol) şi acid 4-(etilsulfonil)benzenboric (2.27 g, 10.6 mmol) in 1,4-dioxan anhidru (120 ml) se adaugă o soluţie apoasă Na_2CO_3 (1M, 46.5 ml, 46.5 mmol), apoi tetrakistrifenilfosfin paladiu(0) (537 mg, 0.465 mmol). Soluţia uşor gălbuie se degazează 3 ori cu vid/reumplere cu azot, apoi se încălzeşte până la 100°C cu agitare timp de 2 ore. Amestecul de reacţie se răceşte, apoi se suspendează în CH_2Cl_2 (50 ml) şi se filtrează printr-un strat de celite. Stratul de filtru se clăteşte bine cu CH_2Cl_2 (100 ml) şi filtratul se spală cu apă (2 x 50 ml), apoi se usucă deasupra $MgSO_4$ anhidru (s), se filtrează şi se evaporă în vid, se obţine un produs brut sub forma unui ulei galben. Purificarea prin cromatografie pe coloană de silica gel eluare cu heptan:EtOAc 1:1 rezultă cu compusul din titlu sub forma unui ulei incolor cu un randament de in 84%, 2.696 g.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 1.32 (t, 3H), 3.19 (q, 2H), 7.09 (dd, 1H), 7.50 (ddd, 1H), 7.59 (dd, 1H), 7.71 (d, 2H), 7.98 (d, 2H).

CLSM (Sistemul 4): Rt = 1.37 minute MS m/z 345 [M^{81}Br+H]$^+$

Prepararea 50

1-Brom-2-(difluormetil)-4-fluorbenzen

La o soluţie de 2-brom-5-fluorbenzaldehidă (1.00 g, 4.92 mmol) în CH_2Cl_2 (10 ml) la 0°C se adaugă a soluţie de trifluorură de dietilaminosulf (0.98 ml, 7.38 mmol) in CH_2Cl_2 (5 ml). Amestecul de reacţie se lasă să se încălzească până la temperatura camerei şi se agită timp de 18 ore. Amestecul de reacţie se toarnă într-o soluţie apoasă saturată de $NaHCO_3$ (10 ml) şi straturile organice se extrag cu CH_2Cl_2 (2 x 20 ml), se usucă deasupra Na_2SO_4, se filtrează şi se concentrează sub vid, se obţine compusul din titlu sub forma unui ulei oranj (928 mg, 84%).

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 6.81 (t, 1H), 7.04 (m, 1H), 7.37 (dd, 1H), 7.58 (m, 1H).

^{19}F RMN (376 MHz, $CDCl_3$): δ -115.7 (d, 2F), -112.1 (s, 1F) ppm.

CLSM (Sistemul 12): Rt = 2.87 minute MS m/z fără ionizare.

Prepararea 51

(4-Brom-3-(difluormetil)fenil)(etil)sulfan

1-Brom-2-(difluormetil)-4-fluorbenzenul (**Prepararea 50**, 772 mg, 3.43 mmol) şi etantiolatul de sodiu (352.7 mg, 3.77 mmol) în DMSO (5 ml) se încălzesc la 50 °C timp de 18 ore. La amestecul de reacţie se adaugă apă răcită (70 ml), produsul se extrage cu EtOAc (20 ml x 3). Straturile organice combinate se concentrează, se formează produsul brut, care se purifică prin cromatografie pe coloană de silica gel, eluare cu heptan, se obţine compusul din titlu sub forma unui ulei incolor cu un randament de (260 mg, 28%).

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 1.33 (3H, t), 2.98 (2H, q), 6.88 (1H, t), 7.25 (1H, d), 7.50 (1H, d), 7.56 (1H, s).

CLSM (Sistemul 12): Rt = 3.40 minute MS m/z fără ionizare.

Prepararea 52

1-Brom-2-(difluormetil)-4-(etilsulfonil)benzen

O soluţie (4-brom-3-(difluormetil)fenil)(etil)sulfan (**Prepararea 51**, 260 mg, 0.97 mmol) şi acid 3-clorperoxibenzoic (722 mg, 2.92 mmol) in CH_2Cl_2 (10 ml) se agită timp de 66 ore. Se adaugă carbonat de potasiu (2M, 20 ml) şi faza apoasă se extrage cu CH_2Cl_2 (20 ml x 2). Straturile organice combinate se concentrează şi produsul se purifică prin cromatografie pe coloană cu fază inversă, eluare cu acetonitril+0.1% acid formic şi apă +0.1% acid formic de la 3:97 până 60:40, se formează compusul din titlu ca un ulei incolor cu un randament de 35%, 120 mg.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 1.30 (3H, t), 3.16 (2H, q), 6.94 (1H, t), 7.04-7.89 (2H, m), 8.19 (1H, s).

CLSM (Sistemul 12): Rt = 2.56 minute MS m/z fără ionizare.

Prepararea 53

terț-Butil(4-clor-3-iodfenoxi)dimetilsilan

La o soluție de 4-clor-3-iodphenol (2 g. 7.86 mmol) in 2-metiltetrahidrofuran anhidru (10 ml) se adaugă clorură de *terț*-butildimetilsilil (1.25 g, 8.28 mmol), apoi imidazol (642 mg, 68.1 mmol). Amestecul format se agită la temperatura camerei timp de 3 ore. Se adaugă EtOAc (10 ml) și amestecul se spală cu soluție apoasă de hidroxid de sodiu (2M, 3x10 ml), apă (10 ml) și o soluție salină saturată (10 ml), se usucă deasupra Na_2SO_4 și se concentrează în vid . Reziduul se purifică prin cromatografie pe coloană de silica gel, eluare cu heptan:EtOAc 90:10, se obține compusul din titlu sub formă de un ulei incolor cu un randament de 30% , 870 mg.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 0.00 (s, 6H), 0.78 (s, 9H), 6.57 (dd, 1H), 7.07 (d, 1H), 7.17 (d, 1H).

CLSM (Sistemul 11) Rt = 3.55 minute fără ionizare.

Prepararea 54

6-Clor-4'-(etilsulfonil)-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-3-ol

O soluție de *terț*-butil(4-clor-3-iodfenoxi)dimetilsilan (**Prepararea 53**, 102 mg, 0.28 mmol), 2-(4-(etilsulfonil)-2-metoxifenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan (**Prepararea 21**) (90 mg, 0.28 mmol) și o soluție apoasă de carbonat de cesiu (1M, 0.55 ml, 0.55 mmol) în dioxan (4 ml) se degazează cu azot timp de 10 minute, apoi se adaugă diclorură de 1,1'-bis(difenilfosfin)ferocen-paladiu(II) (11.0 mg, 0.014 mmol). Amestecul format se încălzește la 100°C timp de 3 ore și apoi se răcește până la temperatura camerei. Amestecul se distribuie între apă (15 ml) și EtOAc (15 ml), stratul apos apoi se extrage cu EtOAc (2x15 ml). Straturile organice se combină și se spală cu o soluție salină saturată (25 ml), se usucă deasupra $MgSO_4$ și apoi se concentrează în vid. La reziduu se adaugă 4M HCl în dioxan (4 ml) și amestecul se agită la temperatura camerei timp de 40 ore. După concentrare în vid, la reziduu se adaugă soluție de NH_3 (7M în MeOH, 2 ml) și amestecul se concentrează repetat în vid. Reziduul se purifică prin cromatografie pe coloană de silica gel, eluare cu ciclohexan/EtOAc 70:30, se obține compusul din titlu sub forma unei rășini galbene cu un randament de 72%, 65 mg.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 1.35 (t, 3H), 3.19 (q, 2H), 3.85 (s, 3H), 5.23 (br s, 1H), 6.75 (d, 1H), 6.82 (dd, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.54 (dd, 1H).

CLSM (Sistemul 13): Rt = 2.30 minute MS m/z 325 $[M-H]^-$

Prepararea 55

6-Clor-4'-(etilsulfonil)-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-3-il trifluormetansulfonat

La o soluție răcită cu gheață 6-clor-4'-(etilsulfonil)-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-3-ol (**Prepararea 54**, 100 mg, 0.31 mmol) și 2,6-lutidină (42.0 µl, 0.37 mmol) în CH_2Cl_2 se adaugă anhidridă trifluormetansulfonică (62.0 µl, 0.37 mmol). Amestecul format se agită la temperatura camerei timp de 1 oră. Adițional se adaugă 2,6-lutidină (21.0 µl, 0.19 mmol) și anhidridă trifluormetansulfonică (31.0 µl, 0.19 mmol), și amestecul se agită timp de încă 1 oră. După concentrare in vid reziduul se purifică prin cromatografie pe coloană de silica gel, eluare cu ciclohexan/EtOAc 70:30, se obține compusul din titlu sub forma unui ulei galben cu un randament de 96%, 135 mg.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 1.36 (t, 3H), 3.19 (q, 2H), 3.87 (s, 3H), 7.22 (d, 1H), 7.25-7.28 (m, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.57 (m, 2H).

^{19}F RMN (376 MHz, $CDCl_3$): δ -72.7 (s) ppm.

CLSM (Sistemul 12): Rt = 3.28 minute MS m/z fără ionizare.

Prepararea 56

2-(6-Clor-4'-(etilsulfonil)-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-3-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan

O soluție de 6-clor-4'-(etilsulfonil)-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-3-il trifluormetansulfonat (**Prepararea 55**, 130 mg, 0.28 mmol), bis(pinacolat)dibor (86.0 mg, 0.34 mmol) și acetat de potasiu (97.0 mg, 3.50 mmol) in dioxan anhidru (5 ml) se degazează cu azot timp de 10 minute, urmată de adiția diclorurii de 1,1'-bis(difenilfosfin)ferocen-paladiu(II) (23.0 mg, 0.028 mmol). Amestecul format se încălzește la 80°C timp de 1 oră. Adițional se adaugă diclorură de 1,1'-

bis(difenilfosfin)ferocen-paladiu(II) (23.0 mg, 0.028 mmol) şi amestecul se încălzeşte timp de a încă 1 oră. După răcire până la temperatura camerei se concentrează în vid, reziduul se purifică prin cromatografie pe coloană de silica gel, eluare cu CH_2Cl_2, se obţine compusul din titlu sub forma unui ulei galben pal cu un randament de 40%, 50 mg.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 1.33 (m, 15H), 3.17 (q, 2H), 3.85 (s, 3H), 7.38 (d, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.54 (dd, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.75 (dd, 1H).

Prepararea 57

4-Brom-2-iod-1-metoxibenzen

Iodmetanul (103 µl, 1.65 mmol) se adaugă la o soluţie de 4-brom-2-iodphenol (450 mg, 1.51 mmol) şi carbonat de potasiu (271 mg, 1.96 mmol) în acetonă (10 ml). Amestecul format se agită la temperatura camerei timp de 16 ore. După concentrare în vid, amestecul se distribuie între apă (20 ml) şi EtOAc (20 ml) şi stratul apos se extrage cu EtOAc (2×15 ml). Straturile organice se combină şi se spală cu o soluţie salină saturată (20 ml), se usucă deasupra $MgSO_4$ (s), şi se concentrează în vid, se obţine compusul din titlu sub forma unui ulei oranj cu un randament de 93%, 439 mg.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 3.86 (s, 3H), 6.68 (d, 1H), 7.41 (dd, 1H), 7.88 (d, 1H).

CLSM (Sistemul 13): Rt = 2.73 minute MS m/z fără ionizare.

Prepararea 58

5'-Brom-4-(etilsulfonil)-2,2'-dimetoxi-1,1'-bifenil

O soluţie de 4-brom-2-iod-1-metoxibenzen (**Prepararea 57**, 350 mg, 1.12 mmol), 2-(4-(etilsulfonil)-2-metoxifenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan (**Prepararea 21**, 365 mg, 1.12 mmol) şi soluţie apoasă de carbonat de cesiu (1M, 2.23 ml, 2.23 mmol) în dioxan (18 ml) se degazează cu azot timp de 10 min, apoi se adaugă diclorură de 1,1'-bis(difenilfosfin)ferocen-paladiu(II) (46.0 mg, 0.0056 mmol). Amestecul format se încălzeşte la 80?C timp de 16 ore. După răcire până la temperatura camerei şi concentrare în vid, reziduul brut se distribuie între apă (30 ml) şi EtOAc (30 ml). Stratul apos se extrage cu EtOAc (2x20 ml). Straturile organice se combină şi se spală cu o soluţie salină saturată (25 ml), se usucă deasupra $MgSO_4$ şi se concentrează în vid. Reziduul se purifică prin cromatografie pe coloană de silica gel, eluare cu heptani/EtOAc (70:30), se obţine compusul din titlu sub forma unei substanţe solide aproape albe cu un randament de 45%, 150 mg.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 1.35 (t, 3H), 3.16 (q, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 6.86 (d, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.52 (dd, 1H).

CLSM (Sistemul 13): Rt = 2.58 minute MS m/z fără ionizare.

Prepararea 59

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

O soluţie de 5'-brom-4-(etilsulfonil)-2,2'-dimetoxi-1,1'-bifenil (**Prepararea 58**, 150 mg, 0.39 mmol), bis(pinacolat)dibor (119 mg, 0.47 mmol) şi acetat de potasiu (134 mg, 1.36 mmol) în dioxan anhidru (8 ml) se degazează cu azot timp de 10 minute, apoi se adaugă diclorură de 1,1'-bis(difenilfosfin)ferocen-paladiu(II) (32 mg, 0.039 mmol). Amestecul format se încălzeşte la 90?C timp de 9 ore. După răcire până la temperatura camerei, amestecul se distribuie între apă (30 ml) şi EtOAc (20 ml). Stratul apos se extrage cu EtOAc (3x20 ml). Straturile organice se combină şi se spală cu o soluţie salină saturată (30 ml), se usucă deasupra $MgSO_4$ şi se concentrează în vid . Reziduul se purifică prin cromatografie pe coloană de silica gel, eluare cu CH_2Cl_2/heptani/EtOAc 55:40:5, se obţine compusul din titlu sub forma unei substanţe solide albe cu un randament de 62%, 105 mg.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 1.32 (m, 15H), 3.16 (q, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 6.98 (d, 1H), 7.41 (m, 2H), 7.51 (dd, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.84 (dd, 1H).

CLSM (Sistemul 11): Rt = 2.82 minute MS m/z 433 $[M+H]^+$

Prepararea 60

2-(3-Bromfenil)-2,3-dihidro-*1H*-1,3-diaza-2-borafenalenă

O soluţie de acid 3-brombenzen boric (20 g, 0.1 mol) şi naftalen-1,8-diamină (17.3 g, 0.11 mol) în toluen anhidru (600 ml) se încălzeşte până la reflux timp de 16 ore. Amestecul de reacţie se răceşte până la temperatura camerei, apoi se concentrează în vid. Reziduul se purifică

prin cromatografie pe coloană de silica gel, eluare cu eter de petrol:EtOAc 5:1, se obţine compusul din titlu sub forma unei substanţe solide gri cu un randament de 54%, 23g.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 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, 1H), 7.47-7.55 (m, 2H), 7.69 (s, 1H).

Prepararea 61

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

La temperatura camerei la o soluţie de 2-(3-bromfenil)-2,3-dihidro-*1H*-1,3-diaza-2-borafenalenă (**Prepararea 60**, 23 g, 0.071 mol), bis(pinacolat)dibor (22 g, 0.086 mol) şi triciclohexilfosfină (1 g, 3.6 mmol) în dioxan anhidru (400 ml) se adaugă acetat de potasiu (28 g, 0.284 mol). Soluţia formată se degazează. Apoi se adaugă într-o porţie bis(dibenzilidenaceton)dipaladiu (2 g, 36 mmol) şi amestecul de reacţie se purjează cu azot de trei ori, apoi se agită în reflux timp de 16 ore. Amestecul de reacţie se răceşte până la temperatura camerei apoi se concentrează în vid. Reziduul se purifică prin cromatografie pe coloană de silica gel, eluare cu eter de petrol:EtOAc 5:1, se obţine compusul din titlu sub forma unei substanţe solide galbene cu un randament de 61%, 16g.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 1.37 (s, 12H), 6.12 (d, 1H), 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).

Prepararea 62

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

La temperatura camerei o soluţie de 2-[3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)fenil]-2,3-dihidro-*1H*-1,3-diaza-2-borafenalenă (**Prepararea 61**, 7.8 g, 21.1mmol), 4-clor-7-etil-*7H*-imidazo[4,5-*c*]piridazină (**Prepararea 8**, 2.6 g, 14.1 mmol) şi carbonat de cesiu (13.8 g, 42.3 mmol) în dioxan (160 ml) şi apă (13 ml) se degazează. Apoi se adaugă într-o porţie diclorură de 1,1'-bis(di-*tert*-butilfosfin) ferocen paladiu (0.91 g, 1.4 mmol) şi amestecul de reacţie se purjează repetat cu azot gazos de trei ori. Soluţia formată apoi se agită în reflux timp de 16 ore. Amestecul de reacţie se răceşte până la temperatura camerei, apoi se filtrează şi se concentrează în vid. Reziduul se purifică prin cromatografie pe coloană de silica gel, eluare cu CH_2Cl_2:MeOH 50:1, se obţine compusul din titlu sub forma unei substanţe solide galbene cu un randament de 83.6%.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 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, 1H), 8.45 (s, 1H), 9.39 (s, 1H).

Prepararea 63

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

La temperatura camerei la o soluţie de 2-[3-(7-etil-*7H*-imidazo[4,5-*c*]piridazin-4-il)-fenil]-2,3-dihidro-*1H*-1,3-diaza-2-borafenalenă (**Prepararea 62**, 10.5 g, 26.9 mmol) in TF (400 ml) se adaugă 5N soluţie apoasă de clorură de hidrogen (110 ml, 0.55 mol) şi amestecul de reacţie format se agită în reflux timp de 16 ore. După răcire până la temperatura camerei, amestecul de reacţie se filtrează şi filtratul se neutralizează cu carbonat de potasiu până la un pH=6. Precipitatul format se filtrează şi turta de filtrat se spală cu o cantitate mică de EtOAc. Substanţa solidă colectată se usucă sub vid, se obţine compusul din titlu sub forma unei substanţe solide aproape albe cu un randament de 62.4%, 4.5 g. Se utilizează direct în Etapa următoare.

Prepararea 64

2-(4'-Etilsulfonil-6-fluorbifenil-3-il)-2,3-dihidro-1*H*-1,3-diaza-2-borafenalenă

La temperatura camerei la o soluţie de acid 4-(etilsulfonil)benzenboric (0.90 g, 4.22 mmol) în DMF anhidru (20 ml) se adaugă 2-(3-clor-4-fluorfenil)-2,3-dihidro-*1H*-1,3-diaza-2-borafenalenă (**Prepararea 81**, 1.00 g, 3.37 mmol) şi fosfit de potasiu (2.87 g, 13.5 mmol) şi amestecul de reacţie se degazează cu argon timp de 30 minute. La acesta se adaugă 2-diciclohexilfosfin-2',6'-dimetoxibifenil (276.7 mg, 0.67 mmol), apoi tris-(dibenzilidenaceton)paladiu (0) (154 mg, 0.168 mmol) şi soluţia formată se încălzeşte până la 100°C cu agitare timp de 12 ore. Amestecul de reacţie se răceşte, apoi se filtrează printr-un tampon celite. Tamponul se clăteşte bine cu EtOAc (100 ml) şi filtratul se spală cu apă (2 x 50 ml), apoi cu o soluţie salină saturată şi se usucă deasupra $MgSO_4$ (s) anhidru, se filtrează şi se evaporă în vid cu formarea produsului brut sub forma unui ulei galben. Reziduul se purifică prin

cromatografie pe coloană de silica gel, eluare cu CH_2Cl_2:MeOH 98:2, se obţine compusul din titlu sub forma unui ulei incolor cu un randament de 42% , 600 mg.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 1.31 (t, 3H), 3.18 (q, 2H), 5.99 (s, 1H), 6.42 (d, 2H), 7.07 (d, 2H), 7.14 (t, 2H), 7.68-7.70 (m, 2H), 7.78 (d, 2H), 8.00 (d, 2H).

Prepararea 65

Acid (4'-etilsulfonil-6-fluorbifenil-3-il)boric

Acest produs se prepară printr-o Metodă similar celei descrise pentru **Prepararea 63** utilizand 2-(4'-etilsulfonil-6-fluorbifenil-3-il)-2,3-dihidro-1*H*-1,3-diaza-2-borafenalenă (**Prepararea 64**), se obţine compusul din titlu sub forma unui ulei incolor cu un randament de 88%, 378 mg.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 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).

CLSM (Sistemul 9): Rt = 3.04 minute MS m/z 309 $[M+H]^+$

Prepararea 66

5-Clor-4'-(etilsulfonil)-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-2-carbonitril

La o soluţie de 2-(4-(etilsulfonil)-2-metoxifenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan (**Prepararea 21**, 542 mg, 1.66 mmol) în dioxan (10 ml) şi apă (2 ml) se adaugă 2-brom-4-clorbenzonitril (300 mg, 1.38 mmol) şi carbonat de sodiu (441 mg, 4.16 mmol). Amestecul de reacţie se degazează şi apoi se adaugă tetrakis(trifenilfosfin)paladiu(0) (160 mg, 0.14 mmol) şi amestecul de reacţie se degazează. Amestecul de reacţie se plasează pe o placă încălzită în prealabil (110 °C) timp de 16 ore. Amestecul de reacţie se răceşte până la temperatura camerei şi se filtrează prin celite şi solventul se elimină în vid. Materialul brut se purifică prin cromatografie pe coloană de silica gel, eluare cu EtOAc:ciclohexan 1:1, se obţine compusul din titlu sub forma unei substanţe solide întunecate cu un randament de 62%, 0.345 g.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 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, 1H) 7.70 (d, 1H).

CLSM (Sistemul 11): Rt = 2.62 minute MS m/z fără ionizare.

Prepararea 67

Acid (6-cian-4'-(etilsulfonil)-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-3-il)boric

La o soluţie de 5-clor-4'-(etilsulfonil)-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-2-carbonitril (**Prepararea 66**, 330 mg, 0.985 mmol) în dioxan (5 ml) se adaugă diclorură de bis(difenilfosfin)ferocen-paladiu(II) (30 mg, 0.12 mmol), acetat de potasiu (290 mg, 2.95 mmol) şi bis(pinacolat)dibor (3.75 mg, 1.48 mmol). Amestecul de reacţie se degazează şi apoi se plasează pe o placă încălzită în prealabil (100°C) timp de 16 ore. Amestecul de reacţie se răceşte până la temperatura camerei, se filtrează prin celite şi solventul se elimină în vid. Materialul brut se purifică prin cromatografie pe coloană cu fază inversă, eluare cu MeCN/H_2O, la hidroiza esterului boric se obţine compusul din titlu cu un randament de 25%, 85 mg.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 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).

CLSM (Sistemul 11): Rt = 2.20 minute MS m/z fără ionizare.

Prepararea 68

5'-Clor-4-(etilsulfonil)-2-fluor-2'-metoxi-1,1'-bifenil

La o soluţie de acid (5-clor-2-metoxifenil)boric (714 mg, 1.68 mmol) in dioxan (5 ml) şi apă (1 ml) se adaugă 1-brom-4-(etilsulfonil)-2-fluorbenzen (**Prepararea 19**, 450 mg, 1.68 mmol) şi carbonat de sodiu (534 mg, 5.04 mmol). Amestecul de reacţie se degazează şi apoi se adaugă tetrakis(trifenilfosfin)paladiu(0) (194 mg, 0.17 mmol) şi amestecul de reacţie apoi se degazează. Amestecul de reacţie se plasează pe o placă încălzită în prealabil (110°C) timp de 16 ore. Amestecul de reacţie se răceşte până la temperatura camerei, se filtrează prin celite şi solventul se elimină în vid. Materialul brut se purifică prin cromatografie pe coloană de silica gel, eluare cu EtOAc:ciclohexan 40:60, se obţine compusul din titlu sub forma unui ulei brun cu un randament de 90%, 500 mg.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 1.35 (t, 3H), 3.18 (q, 2H), 3.80 (s, 3H), 6.94 (d, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.53 – 7.56 (m, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.74 (d, 1H).

^{19}F RMN (376 MHz, $CDCl_3$): δ -109.69 ppm

CLSM (Sistemul 13): Rt = 2.60 minute MS m/z fără ionizare.

Prepararea 69

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

La o soluţie de 5'-clor-4-(etilsulfonil)-2-fluor-2'-metoxi-1,1'-bifenil (**Prepararea 68**, 500 mg, 1.52 mmol) in 1,2-dimetoxietan (7 ml) se adaugă acetat de potasiu (448 mg, 4.56 mmol), bis(pinacolat)dibor (425 mg, 1.68 mmol), triciclohexilfosfină (46.2 mg, 0.18 mmol) şi tris(dibenzilidenaceton)dipaladiu(0) (69.6 mg, 0.076 mmol). Amestecul de reacţie se degazează şi apoi se conduce în reflux la 85°C timp de 16 ore. Amestecul de reacţie se răceşte până la temperatura camerei şi se filtrează printr-un tampon celite. Filtratul se diluează cu EtOAc (50 ml) şi se spală cu apă (50 ml), apoi se usucă deasupra $MgSO_4$, se filtrează şi solventul se elimină în vid. Materialul brut se purifică prin cromatografie cu fază inversă (MeCN/apă, 0.1% acid formic, gradient) şi flash cromatografie (EtOAc:heptani 40:60), se obţine produsul din titlu sub forma unei spume albe cu un randament de 15%, 85 mg.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.31 – 1.35 (m, 15H), 3.17 (q, 2H), 3.84 (s, 3H), 7.00 (d, 1H), 7.55 – 7.59 (m, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.69 – 7.72 (m, 2H), 7.88 (d, 1H) ppm.

^{19}F RMN (376 MHz, $CDCl_3$): δ -109.53 ppm.

Prepararea 70

2-Brom-1-fluor-4-((4-metoxibenzil)oxi)benzen

La o soluţie de 3-brom-4-fluorfenol (2.18 g, 11.4 mmol) in DMF (15 ml) se adaugă carbonat de potasiu (3.15 g, 22.8 mmol) în porţii la temperatura camerei. Amestecul se agită la temperatura camerei timp de 10 minute, apoi se adaugă în picături clorură de 4-metoxibenzil (1.55 ml, 11.4 mmol). După finalizarea adiţiei amestecul de reacţie se încălzeşte la 60°C sub atmosferă de azot timp de 15 ore. Amestecul de reacţie răcit se stinge cu apă (50 ml) şi se extrage cu EtOAc (3 x 50 ml). Extractele combinate se spală cu 1M soluţie apoasă de NaOH soluţie (50 ml) şi cu o soluţie salină saturată (50 ml), apoi se usucă deasupra $MgSO_4$ anhidru, se filtrează şi se concentrează în vid, se obţine compusul din titlu brut sub formă de o substanţă solidă aproape albă cu randament cantitativ, 3.62 g.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 3.82 (s, 3H), 4.93 (s, 2H), 6.83 – 6.87 (m, 1H), 6.91 (dt, 2H), 7.02 (dd, 1H), 7.14 (dd, 1H), 7.34 (m, 2H).

LC (Sistemul 11): Rt = 2.99 minute

Prepararea 71

2-(2-Fluor-5-((4-metoxibenzil)oxy)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan

La o soluţie de 2-brom-1-fluor-4-((4-metoxibenzil)oxi)benzen (**Prepararea 70**, 3.55 g, 11.4 mmol) în dimetoxietan (15 ml) se adaugă bis(pinacolat)dibor (3.19 g, 12.6 mmol) şi acetat de potasiu (1.68 g, 17.1 mmol) la temperatura camerei. Amestecul se degazează şi se purjează cu azot gazos de trei ori, apoi se adaugă tris(dibenzilidenaceton)dipaladiu(0) (313 mg, 0.34 mmol) şi triciclohexilfosfină (384 mg, 1.37 mmol). Amestecul se degazează şi se purjează cu azot gazos, apoi se încălzeşte în reflux timp de 15 ore. Amestecul de reacţie răcit se diluează cu EtOAc (50 ml) şi se filtrează prin Arbocel pentru eliminarea urmelor de catalizator, se spală cu EtOAc proaspăt (2 x 25 ml). Filtratul se spală cu apă (20 ml) şi cu o soluţie salină saturată (20 ml), apoi se usucă deasupra $MgSO_4$ anhidru, se filtrează şi se concentrează în vid se obţine un produs brut. Purificarea cromatografia pe coloană, eluare cu (heptani:EtOAc de la 95:5 până la 90:10), rezultă cu compusul din titlu sub forma unei substanţe solide galben pufoase cu un randament de 65%, 2.65 g.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 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 (Sistemul 13): Rt = 2.90 minute

Prepararea 72

Acid 2-brom-5-(clorsulfonil)benzoic

La acidul clorsulfonic (100 ml) răcit până la 0°C se adaugă în porţii acid 2-brombenzoic acid (20.0 g, 99.5 mmol) timp de 10 minute. Amestecul de reacţie se încălzeşte până la temperatura camerei şi apoi până la reflux cu prudenţă timp de 30 minute în 10°C în trepte, apoi se conduce în reflux timp de 16 ore. După răcire până la temperatura camerei soluţia se stinge în porţii de câte 1 ml apă cu gheaţă (2 l). Apoi se adaugă gheaţă în cantitate suficientă pentru a cobori temperatura sub 5°C. Precipitatul format se filtrează sub vid şi se usucă în a vacuum timp

de 4 ore, se obţine compusul din titlu sub forma unei substanţe solide de culoare cafenie cu un randament de 95%, 28.6 g.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 8.00 (s, 2H), 8.60 (s, 1H).

CLSM (Sistemul 13): Rt = 2.07 minute

Prepararea 73

Acid 2-brom-5-(etilsulfonil)benzoic

La acidul 2-brom-5-(clorsulfonil)benzoic (**Prepararea 72**, 10.1 g, 33.8 mmol) dizolvat in TF (100 ml) se adaugă cu precauţie monohidrat de hidrazină (3.32 ml, 67.6 mmol) la 0 °C sub azot. Se formează un precipitat fin, amestecul de reacţie se lasă să se încălzească până la temperatura camerei timp de 126 ore, apoi se filtrează. Substanţa solidă se spală cu heptani, se usucă sub presiune redusă şi se dizolvă în alcool metilat industrial (100 ml). La această soluţie se adaugă acetat de sodiu (16.6 g, 203 mmol) şi iodură de etil (13.5 ml, 169 mmol) şi amestecul de reacţie se încălzeşte până la reflux timp de 20 ore. După răcire până la temperatura camerei, solventul se elimină sub presiune redusă şi reziduul se distribuie între EtOAc (500 ml) şi soluţie de hidroxid de sodiu (1M, 500 ml). Straturile se separă şi stratul organic se elimină. Stratul apos se acidulează până la pH=1 cu HCl (1M, 500 ml) şi se extrage cu EtOAc (5 x 500 ml). Straturile organice combinate se usucă deasupra $MgSO_4$ şi solventul se elimină sub presiune redusă, se obţine compusul din titlu sub forma unei substanţe solide de culoare cafenie cu un randament de 48%, 4.82 g.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 1.20 (t, 3H), 3.10 (q, 2H), 7.80 (d, 1H), 7.85 (d, 1H), 8.40 (s, 1H).

CLSM (Sistemul 12): Rt = 1.90 minute MS m/z 293 $[M^{81}Br-H]^-$

Prepararea 74

2-Brom-5-(etilsulfonil)benzamidă

La acidul 2-brom-5-(etilsulfonil)benzoic (**Prepararea 73**, 8.10 g, 27.6 mmol) dizolvat in TF (200 ml) se adaugă carbonildiimidazol (8.72 g, 41.4 mmol). Amestecul de reacţie se lasă să se agite timp de 5 minute sub azot, apoi prin soluţie se barbotează amoniu. O creştere a temperaturii de la 22°C până la 41°C se observă timp de 10 minute. Temperatura apoi începe să scadă, ajungând la 35°C peste 5 minute, apoi fluxul de amoniac se stopează. Amestecul de reacţie se lasă să stea ca o soluţie de amoniac saturată timp de 30 minute, apoi se elimină solventul sub presiune redusă. Reziduul se distribuie între EtOAc (500 ml) şi apă (500 ml) şi straturile se separă. Stratul organic se usucă deasupra $MgSO_4$ şi solventul se elimină sub presiune redusă, se obţine un produs brut. Triturarea cu CH_2Cl_2 rezultă cu compusul din titlu sub forma unei substanţe solide cu un randament de 28%, 2.23 g. Apoi o porţie de compus din titlu se izolează prin filtrare şi triturare ulterioară, pentru a se obţine încă 8%, 650 mg.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 1.10 (t, 3H), 3.40 (q, 2H), 7.75 - 7.85 (m, 3H), 8.00 (d, 1H), 8.10 (s, 1H).

CLSM (Sistemul 11): Rt = 1.80minute MS m/z 292 $[M^{79}Br+H]^+$

Prepararea 75

2-Brom-5-(etilsulfonil)benzonitril

La 2-brom-5-(etilsulfonil)benzamidă (**Prepararea 74**, 2.20 g, 7.53 mmol) in TF (50 ml) cu trietilamină (1.57 ml, 11.3 mmol) se adaugă anhidridă trifluoracetică (1.26 mg, 9.04 mmol) in picături sub azot. Amestecul de reacţie se lasă să se agite timp de 16 ore, apoi se diluează cu EtOAc (100 ml) şi se spală cu o soluţie de bicarbonat de sodiu (saturată 100 ml), HCl (1M, 100 ml) şi cu o soluţie salină saturată (100 ml). Faza organică se usucă deasupra $MgSO_4$ şi solventul se elimină sub presiune redusă, se obţine compusul din titlu sub formă de o substanţă solidă incoloră cu un randament de 80%, 1.64 g.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.30 (t, 3H), 3.15 (q, 2H), 7.90–8.00 (m, 2H), 8.20 (s, 1H) ppm.

CLSM (Sistemul 11): Rt = 2.29 minute MS m/z fără ionizare.

Prepararea 76

4-(Etilsulfonil)-2'-fluor-5'-((4-metoxibenzil)oxy)-[1,1'-bifenil]-2-carbonitril

La 2-brom-5-(etilsulfonil)benzonitril (**Prepararea 75**, 1.09 g, 3.96 mmol) în dioxan/apă (5:1 v/v, 66 ml) se adaugă 2-(2-fluor-5-((4-metoxibenzil)oxy)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan (**Prepararea 71**, 1.56 g, 4.35 mmol) şi carbonat de sodiu (1.26 g, 11.9 mmol).

Amestecul de reacţie se degazează, se adaugă tetrakis(trifenilfosfin) paladiu(0) (462 mg, 0.40 mmol) şi amestecul de reacţie se încălzeşte până la 110°C sub azot timp de 12 ore. După răcire până la temperatura camerei, se adaugă silica gel şi solventul se elimină sub presiune redusă. Reziduul se purifică utilizând cromatografie pe coloană cu silica gel eluare cu EtOAc/ciclohexan 1:3, urmată de cromatografia pe coloană cu fază inversă, eluare cu MeCN/apă, cu 0.1% NH3 0-100%, se obţine compusul din titlu sub forma unei substanţe solide cu un randament de 51%, 851 mg.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 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, 1H), 7.10 (m, 1H), 7.20 (t, 1H), 7.35 - 7.40 (m, 2H), 7.70 (d, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.30 (s, 1H).

LC (Sistemul 12): Rt = 3.08 minute

Prepararea 77

4-(Etilsulfonil)-2'-fluor-5'-hydroxy-[1,1'-bifenil]-2-carbonitril

La 4-(etilsulfonil)-2'-fluor-5'-((4-metoxibenzil)oxy)-[1,1'-bifenil]-2-carbonitril (**Prepararea 76,** 850 mg, 1.99 mmol) dizolvat in CH_2Cl_2 (6 ml) la 0°C sub azot, se adaugă în picături acid trifluoracetic (2 ml). La adiţie amestecul de reacţie se transform în violet. După agitare timp de 20 minute la 0°C solventul se elimină sub presiune redusă, se obţine o substanţă solidă brună. Triturarea cu CH_2Cl_2 rezultă cu compusul din titlu sub formă de o substanţă solidă incoloră cu un randament de 53%, 325 mg. Uscarea filtratului sub presiune redusă, urmată de triturare, rezultă cu un al doilea lot de material cu un randament de 46%, 279 mg.

^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 1.30 (t, 3H), 3.30 (q, 2H), 6.60 (m, 1H), 6.95 (m, 1H), 7.10 (t, 1H), 7.80 (d, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.40 (s, 1H).

CLSM (Sistemul 12): Rt = 2.39 minute MS m/z 304 $[M-H]^-$

Prepararea 78

2'-Cian-4'-(etilsulfonil)-6-fluor-[1,1'-bifenil]-3-il trifluormetansulfonat

La 4-(etilsulfonil)-2'-fluor-5'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-2-carbonitril (**Prepararea 77,** 600 mg, 1.96 mmol) in CH_2Cl_2 (20 ml), răcit până la 0°C sub azot, se adaugă în picături anhidridă triflică (496 µl, 2.95 mmol). Amestecul de reacţie se lasă să se încălzească până la temperatura camerei timp de 1 oră şi apoi se agită timp de 16 ore la temperatura camerei, apoi se diluează cu CH_2Cl_2 (80 ml) şi se spală cu soluţie de bicarbonat de sodiu (saturată, 50 ml) şi soluţie de NH_4Cl (saturată, 50 ml). Faza organică se usucă deasupra $MgSO_4$ şi solventul se elimină sub presiune redusă. Reziduul se purifică utilizând cromatografie pe coloană cu silica gel, eluare cu EtOAc:ciclohexan de la 1:4 până la 2:3, se obţine compusul din titlu cu un randament de 82%, 707 mg.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 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).

CLSM (Sistemul 12): Rt = 3.06 minute Ms m/z fără ionizare.

Prepararea 79

4-(Etilsulfonil)-2'-fluor-5'-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-[1,1'-bifenil]-2-carbonitril

La 2'-cian-4'-(etilsulfonil)-6-fluor-[1,1'-bifenil]-3-il trifluormetansulfonat (**Prepararea 78,** 350 mg, 0.80 mmol) în dioxan (7 ml) se adaugă acetat de potasiu (236 mg, 2.4 mmol) şi bis(pinacolat)dibor (224 mg, 0.88 mmol). Amestecul de reacţie se degazează şi se adaugă aductul diclor[1,1′-bis(difenilfosfin)ferocen]paladiu(II) acetonă (65 mg, 0.08 mmol), apoi se încălzeşte până la 110°C sub azot timp de 16 ore. După răcire până la temperatura camerei amestecul de reacţie se filtrează prin celite şi se purifică prin cromatografie pe coloană de silica gel, eluare cu EtOAc:heptan de la 1:4 până la 1:1, se obţine un amestec de 3:1 de material iniţial şi produs. Materialul brut se dizolvă în dioxan (7 ml) şi se adaugă acetat de potasiu (236 mg, 2.4 mmol), apoi bis(pinacolat)dibor (224 mg, 0.88 mmol). Amestecul de reacţie se degazează şi se adaugă aductul diclor[1,1′-bis(difenilfosfin)ferocen]paladiu(II) acetonă (65 mg, 0.08 mmol), apoi se încălzeşte până la 110°C sub azot timp de 3 ore. După răcire până la temperatura camerei amestecul de reacţie se filtrează prin celite şi se purifică utilizând cromatografie pe coloană cu silica gel, eluare cu EtOAc:heptani de la 7:93 până la 60:40, se obţine compusul din titlu cu un randament de 77%, 257 mg.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 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).

CLSM (Sistemul 12): Rt = 3.29 minute MS m/z fără ionizare.

Prepararea 80

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

La o soluţie de 4-brombenzensulfonamidă (2.00 g, 9.32 mmol) şi bis(pinacolat) dibor (2.40 g, 9.32 mmol) în DMSO (20 ml) se adaugă acetat de potasiu (2.5 g, 24.4 mmol) şi amestecul se degazează timp de 45 minute. Apoi se adaugă [1,1′-bis(difenilfosfin)ferocen]diclorpaladiu(II) (220 mg, 0.26 mmol) şi amestecul se încălzeşte până la 90°C timp de 16 ore. După răcire amestecul de reacţie se diluează cu EtOAc (30 ml), se spală cu apă (3 x 30 ml), se usucă deasupra $MgSO_4$ şi se concentrează sub vid. Reziduul se triturează cu Et_2O (50 ml) şi HCl (1M, 50 ml), substanţa solidă formată se dizolvă în CH_2Cl_2 (30 ml) şi se filtrează printr-un tampon de siliciu, se spală cu Et_2O, apoi se concentrează, se formează compusul din titlu sub forma unei substanţe solide aproape albă cu un randament de 13%, 550 mg.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 1.36 (s, 12H), 4.87 (s, 2H), 7.89-7.95 (m, 4H).

CLSM (Sistemul 11): Rt = 2.30 minute MS m/z 282 $[M-H]^-$

Prepararea 81

2-(3-Clor-4-fluorfenil)-2,3-dihidro-*1H*-1,3-diaza-2-borafenalenă

O soluţie de acid 3-clor-4-fluorbenzen boric (4 g, 22.8 mmol) şi naftalen-1,8-diamină (3.62 g, 22.9 mol) în toluen anhidru (80 ml) se încălzeşte până la reflux timp de 4 ore. Amestecul de reacţie se răceşte până la temperatura camerei, apoi se concentrează în vid . Reziduul se triturează cu hexan, se obţine compusul din titlu sub forma unei substanţe solide gri cu un randament de 88%, 6 g.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 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).

Prepararea 82

5'-Clor-4-(etilsulfonil)-2,2'-difluor-1,1'-bifenil

O soluţie de 2-(4-(etilsulfonil)-2-fluorfenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan (**Prepararea 45**, 1.77 g, 5.64 mmol), 4-clor-1-fluor-2-iodbenzen (1.28 g, 5.00 mmol) şi carbonat de sodiu (1.59 g, 15.00 mmol) în dioxan (40 ml) şi apă (10 ml) se degazează. Se adaugă tetrakis(trifenilfosfin)paladiu(0) (577 mg, 0.50 mmol) şi amestecul se degazează de două ori mai mult şi amestecul de reacţie se încălzeşte până la 80°C timp de 2 ore. Amestecul de reacţie se răceşte şi se diluează cu EtOAc (50 ml) şi apă (50 ml), straturile separate şi cel apos se extrag cu EtOAc (2x30 ml). Straturile organice combinate se spală cu o soluţie salină saturată (30 ml), se usucă deasupra $MgSO_4$ şi solventul se elimină în vid. Produsul brut se purifică prin cromatografie pe coloană de silica gel, eluare cu EtOAc:heptan de la 1:19 până la 1:1, se obţine compusul din titlu sub forma unui ulei incolor cu un randament de 28%, 443 mg.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 1.34 (t, 3H), 3.18 (q, 2H), 7.16 (m, 1H), 7.38 (m, 2H), 7.60 (m, 1H), 7.73 (m, 1H), 7.78 (m, 1H).

^{19}F RMN (376 MHz, $CDCl_3$): δ -110.2 (m, 1F), -116.9 (m, 1F).

CLSM (Sistemul 13): Rt = 3.17 minute MS m/z fără ionizare.

Prepararea 83

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

O soluţie de 5'-clor-4-(etilsulfonil)-2,2'-difluor-1,1'-bifenil (**Prepararea 82**, 100 mg, 0.32 mmol), bis(pinacolat)dibor (241 mg, 0.949 mmol), acetat de paladiu(II) (2.0 mg, 0.01 mmol), 2-diciclohexilfosfin -2′,4′,6′-triizopropilbifenil (9.0 mg, 0.190 mmol) şi acetat de potasiu (93 mg, 0.95 mmol) în dioxan (4 ml) se încălzeşte până la 110°C într-un tub etanş. Peste 2 ore amestecul de reacţie se încarcă suplimentar cu acetat de paladiu(II) (10 mg, 0.044 mmol) şi 2-diciclohexilfosfin -2′,4′,6′-triizopropilbifenil (20 mg, 0.042 mmol) şi amestecul de reacţie se agită timp de 18 ore la 110°C. Amestecul de reacţie se răceşte, se filtrează printr-un tampon de celite, se spală cu EtOAc (20 ml). Substanţele volatile se elimină în vid. Materialul brut se utilizează fără purificare ulterioară, presupusa conversie 100% (128 mg).

CLSM (Sistemul 13): Rt = 3.54 minute MS m/z fără ionizare.

Prepararea 84

4-(3-Brom-4-fluorfenil)-7-ciclopropil-7H-imidazo[4,5-c]piridazină

Aceasta se prepară prin Metoda similar celei descrise pentru Prepararea 87, utilizând 7-ciclopropil-4-(4-fluorfenil)-*7H*-imidazo[4,5-*c*]piridazină (**Prepararea 93,** 450 mg, 1.77 mmol) şi

1,3-dibrom-5,5-dimetilhidantoină (253.3 mg, 0.885 mmol), se obţine compusul din titlu ca o substanţă solidă albă cu un randament de 25%, 500 mg.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6):δ ppm 1.18-1.24 (m, 4H), 3.77-3.78 (m, 1H), 7.63 (t, 1H), 8.45-8.51 (m, 1H), 8.82-8.85 (m, 2H), 9.58 (s, 1H).

CLSM (Sistemul 7): Rt = 3.10 minute MS m/z 333 $[M+H]^+$

Prepararea 85

1-Brom-4-(etiltio)-2-clorbenzen

La temperatura camerei la o soluţie de 1-brom-4-fluor-2-clorbenzen (1.9 g, 0.97 mmol) in DMSO (10 ml) se adaugă etantiolat de sodiu (0.84 g, 1 mmol) şi amestecul de reacţie format se încălzeşte până la 100°C timp de 18 ore. Amestecul de reacţie se distribuie între apă (20 ml) şi EtOAc (50 ml). Stratul organic se separă şi stratul apos se extrage apoi cu EtOAc (3 x 50 ml). Straturile organice se combină şi se spală cu o soluţie salină saturată (20 ml), apoi se usucă deasupra Na_2SO_4, se filtrează şi se concentrează în vid. Materialul brut se purifică prin cromatografie pe coloană de silica gel eluare cu heptan, se obţine compusul din titlu sub forma unui lichid incolor cu un randament de 70%, 1.6 g.

^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$): δ ppm 1.31 (s, 3H), 2.95 (q, 2H), 7.04 (d, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.50 (d, 1H).

LC (Sistemul 1): Rt = 3.65 minute

Prepararea 86

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

O suspensie din 4-clor-7-izopropil-7H-imidazo[4,5-c]piridazină (**Prepararea 6**, 575 mg, 2.92 mmol), acid (4-fluorfenil)boric (534 mg, 3.81 mmol), carbonat de cesiu (1.66 g, 5.08 mmol) în apă (2 ml) şi dioxan (10 ml) se degazează cu azot timp de 30 minute. Se adaugă tetrakis(trifenilfosfin)paladiu(0) (293 mg, 0.254 mmol) şi amestecul de reacţie se încălzeşte până la 100°C şi se agită timp de 5 ore. Amestecul de reacţie se răceşte până la temperatura camerei, se filtrează prin celite şi se spală cu EtOAc (5 ml). Filtratul se distribuie cu apă (20 ml) şi produsul se extrage cu EtOAc (2x10 ml), se usucă deasupra Na_2SO_4, se filtrează şi se concentrează sub vid. Purificarea prin cromatografie pe coloană de silica gel, eluare cu EtOAc/heptani, 7/3, rezultă cu compusul din titlu sub formă de un ulei galben pal cu un randament de 100%, 751 mg.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 1.79 (d, 6H), 5.21 (m, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.55 (m, 1H), 8.22 (m, 2H), 8.39 (s, 1H), 9.39 (s, 1H).

CLSM (Sistemul 12): Rt = 2.27 minute MS m/z 257 $[M+H]^+$

Prepararea 87

4-(3-Brom-4-fluorfenil)-7-izopropil-7H-imidazo[4,5-c]piridazină

La o soluţie de 4-(4-fluorfenil)-7-izopropil-7H-imidazo[4,5-c]piridazină (**Prepararea 86,** 770 mg, 3.00 mmol) in acid sulfuric concentrat (7.00 ml) la 0°C se adaugă 1,3-dibrom-5,5-dimetil hidantoină (687 mg, 2.40 mmol) în porţii timp de 1.5 ore şi amestecul de reacţie se agită la 0°C timp de 1 oră. Amestecul de reacţie se adaugă în picături la o soluţie apoasă saturată de tiosulfat de sodiu (20 ml) la 0°C. După finalizarea adiţiei, amestecul de reacţie se alcalinizează până la pH=9 cu carbonat de potasiu solid. Amestecul de reacţie se filtrează prin celite, se spală cu CH_2Cl_2 (20 ml) şi se extrage în CH_2Cl_2 (3 x40 ml), se usucă deasupra Na_2SO_4, se filtrează şi se concentrează sub vid cu formarea unei substanţe solide de culoare galben pală. Purificarea prin cromatografie pe coloană de silica gel, eluare cu EtOAc:CH_2Cl_2 1:1 , rezultă cu compusul din titlu sub formă de o substanţă solidă galben pală (558 mg, 55%).

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 1.79 (d, 6H), 5.22 (m, 1H), 7.38 (t, 1H), 8.20 (m, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.56 (d, 1H), 9.39 (s, 1H).

CLSM (Sistemul 12): Rt = 2.65 minute MS m/z 337 $[M^{81}Br+H]^+$

Prepararea 88

5-Brom-4'-(etilsulfonil)-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-2-ol

La o soluţie agitată de 2-(4-(etilsulfonil)-2-metoxifenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan (**Prepararea 21**, 600 mg, 1.84 mmol) în dioxan (30 ml) şi apă (10 ml) se adaugă 4-brom-2-iodfenol (604 mg, 2.02 mmol), carbonat de sodiu (488 mg, 4.6 mmol) şi tetrakis(trifenilfosfin)paladiu(0) (106 mg, 0.092 mmol). Amestecul de reacţie se agită la reflux timp de 18 ore. Amestecul de reacţie se lasă să se răcească până la temperatura camerei şi apoi se filtrează prin celite. Filtratul se reduce până la uscat şi apoi se purifică prin cromatografie pe

coloană de silica gel, eluare cu ciclohexan:EtOAc 1:1, urmată de o a doua cromatografie pe coloană cu silica gel, eluare cu CH_2Cl_2:MeOH 98:2, se obţine compusul din titlu sub forma unei substanţe solide de culoare galben pală cu un randament de 44%, 301 mg.

^{1}H RMN (400 MHz $CDCl_3$): δ ppm 1.33 (t, 3H), 3.18 (q, 2H), 3.99 (s, 3H), 5.82 (s, 1H), 6.91 (d, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.43 (dd, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.64 (dd, 1H).

CLSM: (Sistemul 11): Rt = 2.55 minute MS m/z 371 $[M^{79}Br+H]^+$

Prepararea 89

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

La o soluţie de 5-brom-4'-(etilsulfonil)-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-2-ol (**Prepararea 88**, 150 mg, 0.40 mmol) în dioxan (15 ml) se adaugă acetat de potasiu (159 mg, 1.62 mmol) şi bis(pinacolat)dibor (153 mg, 0.61 mmol) (şi suspensia se degazează sub azot), se adaugă diclorură de 1,1'-bis(difenilfosfin)ferocen-paladiu(II) (33 mg, 0.04 mmol) şi amestecul de reacţie se agită la 90°C timp de 4 ore. Amestecul de reacţie se lasă să se răcească până la temperatura camerei şi apoi se filtrează prin celite, tamponul de celite se spală cu EtOAc şi filtratul se reduce până la uscat, se obţine compusul din titlu, care se utilizează fără purificare ulterioară (235 mg).

^{1}H RMN (400MHz $CDCl_3$): δ ppm 1.32-1.34 (m, 15H), 3.17 (q, 2H), 3.97 (s, 3H), 7.03 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.80 (dd, 1H).

LC (Sistemul 10): Rt = 2.64 minute

Prepararea 90

5-Clor-N^3-ciclopropilpiridazină-3,4-diamină

3,5-Diclor-4-aminopiridazina (5.12 g, 31.2 mmol) se adaugă la ciclopropilamină (37.0 g, 650 mmol) în container de oţel inoxidabil etanşeizat (volumul de 100 ml), se obţine o soluţie omogenă. Amestecul se încălzeşte timp de 12 ore la 120°C. Amestecul de reacţie se răceşte până la temperatura camerei apoi se evaporă în vid. Reziduul se dizolvă în EtOAc (150 ml) cu sonicaţie şi se agită. Soluţia cu EtOAc se spală cu 10% soluţie apoasă de carbonat de potasiu (2 x 200 ml), se usucă deasupra $MgSO_4$ anhidru, apoi se filtrează şi se evaporă în vid. Amestecul se dizolvă repetat in CH_2Cl_2 şi se purifică utilizând cromatografie pe coloană cu silica gel, eluare cu CH_2Cl_2 (100 ml), apoi cu EtOAc (150 ml), se obţine compusul din titlu sub forma unei substanţe solide oranj deschis cu un randament de 73%, 4.2g.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 0.2-0.5 (m, 2H), 0.38-0.40 (m, 2H), 2.85-2.95 (m, 1H), 5.75 (b s, 2H), 6.0-6.05 (b s, 1H), 7.80 (s, 1H).

Prepararea 91

4-Clor-7-ciclopropil-7*H*-imidazo[4,5-*c*]piridazină

Un amestec de 5-clor-*N*3-ciclopropilpiridazin-3,4-diamină (**Prepararea 90**, 10.0 g, 54 mmol) şi trietilortoformiat (120 ml) se încălzeşte până la reflux timp de 3 ore. Amestecul de reacţie se concentrează în vid şi reziduul se purifică prin cromatografie pe coloană cu silica gel, eluare cu CH_2Cl_2:MeOH 98:2, se obţine compusul din titlu sub forma unei substanţe solide brune cu un randament de 48%, 5 g.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 1.05-1.30 (m, 4H), 3.75-3.85 (m, 1H), 8.88 (s, 1H), 9.26 (s, 1H.

CLSM (Sistemul 7): Rt = 1.69 minute MS m/z 195 $[M+H]^+$

Prepararea 92

4-(3-iod-4-fluorfenil)-7-ciclopropil-7H-imidazo[4,5-c]piridazină

Se prepară conform Metodei descrise pentru **Prepararea 93,** utilizand 4-clor-7-ciclopropil-7H-imidazo[4,5-c]-piridazină (**Prepararea 91**) şi acid 3-clor-4-fluorbenzenboric.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 1.25-1.36 (m, 4H), 3.69-3.73 (m, 1H), 7.34 (t, 1H), 8.08-8.12 (m, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.31-8.34 (m, 1H), 9.33 (s, 1H).

Prepararea 93

7-Ciclopropil-4-(4-fluorfenil)-7*H*-imidazo[4,5-*c*]piridazină

La temperatura camerei la o soluţie de 4-clor-7-ciclopropil-7*H*-imidazo[4,5-*c*]piridazină (**Prepararea 91,** 1.00 g, 5.1 mmol) în dioxan (20 ml) se adaugă acid 4-fluorbenzen boric (1.08 g, 7.71 mmol) şi soluţie de Na_2CO_3 (2.72 g, 25.7 mmol în 12.8 ml apă). Amestecul de reacţie se degazează. Apoi se adaugă tetrakis(trifenilfosfin)paladiu(0) (297 mg, 0.26 mmol) şi amestecul se

încălzeşte până la reflux timp de 16 ore. Solventul se elimină în vid şi stratul de apă se filtrează. Reziduul se purifică prin cromatografie pe coloană de silica gel eluare cu EtOAc, se obţine compusul din titlu sub forma unei substanţe solide roţii cu un randament de 73%, 949 mg.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 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, 1H), 9.36 (s, 1H).

CLSM (Sistemul 4): Rt = 1.03 minute MS m/z 255 $[M+H]^+$

Prepararea 94

4-(3-Iod-4-fluorfenil)-7-ciclopropil-7H-imidazo[4,5-c]piridazină

Se prepară printr-o Metodă similară celei descrise pentru **Prepararea 87,** utilizand 7-ciclopropil-4-(4-fluorfenil)-*7H*-imidazo[4,5-*c*]piridazină (**Prepararea 93**) şi 1,3-diiod-5,5-dimetilhidantoină, se obţine compusul din titlu cu un randament de 79%.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 1.24-1.37 (m, 4H), 3.68-3.74 (m, 1H), 7.23-7.27 (m, 1H), 8.17-8.21 (m, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.62 (dd, 1H), 9.32 (s, 1H).

CLSM (Sistemul 3): Rt= 1.45 minute MS m/z 381 $[M+H]^+$

Prepararea 95

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

Un amestec de 4-(3-brom-4-fluorfenil)-7-etil-7*H*-imidazo[4,5-*c*]piridazină (**Prepararea 11**, 50 mg, 0.16 mmol), 4,4,5,5,4',4',5',5'-octametil-[2,2']bi[[1,3,2]dioxaborolanil] (59 mg, 0.23 mmol), diclorură de 1,1'-bis(difenilfosfin) ferocen paladiu (13 mg, 0.016 mmol) şi acetat de potasiu (46 mg, 0.47 mmol) în dioxan anhidru (2.0 ml), sub o atmosferă de azot, se încălzeşte la 100°C timp de 3 ore. După răcire până la temperatura camerei, amestecul se filtrează prin celite şi filtratul se distribuie in CH_2Cl_2 (10 ml) şi apă (10 ml). Straturile organice se extrag cu CH_2Cl_2 (2 x 10 ml), se usucă deasupra $MgSO_4$ anhidru, se filtrează şi se evaporă în vid. Produsul brut se purifică prin cromatografie pe coloană de silica gel, eluare cu EtOAc:MeOH 10:1, se obţine compusul din titlu sub forma unei răşini cu un randament de 74%, 42.5 mg.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 1.38 (s, 12H), 1.68 (t, 3H), 4.57 (q, 2H), 7.20-7.29 (m, 1H), 8.19-8.24 (m, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.41-8.47 (m, 1H), 9.39 (s, 1H).

CLSM (Sistemul 6): Rt = 1.50 minute MS m/z = 369 $[M+H]^+$

Prepararea 96

N-(3,5-Diclorpiridazin-4-il)-*N'*-(1-metilciclopropil)imidoformamidă

La o soluţie răcită agitată de hidroclorură de 1-metilciclopropilamină (2 g, 18.6 mmol) în TF anhidru (15 ml) se adaugă hidrură de sodiu (60% masice, dispersie in ulei, 1.48 g, 37.2 mmol) la 0°C, amestecul de reacţie apoi se agită la temperatura camerei timp de 1 oră. Suspensia formată se adaugă la o soluţie de etil (3,5-diclorpiridazin-4-il)imidoformiat (**Prepararea 40,** 2 g, 9.3 mmol) in TF anhidru (5 ml) intr-un alt balon la 0°C în picături şi se agită la temperatura camerei timp de 16 ore. Amestecul de reacţie se stinge cu gheaţă fărâmiţată şi se extrage cu EtOAc (2 x 20 ml). Stratul organic se spală cu apă (10 ml) şi cu o soluţie salină saturată (10 ml), apoi se usucă deasupra Na_2SO_4, se filtrează şi se concentrează în vid . Reziduul se purifică prin cromatografie pe coloană de silica gel, eluare cu hexan:EtOAc 60:40, se obţine compusul din titlu ca o substanţă solidă albă cu un randament de 15%, 340 mg.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 0.73-0.75 (m, 2H), 0.90-0.93 (m, 2H), 1.55 (s, 3H), 5.96 (br s, 1H), 7.43, 7.79 (d, 1H), 8.88 (s, 1H).

CLSM (Sistemul 7): Rt = 2.74 minute MS m/z 245 $[M+H]^+$

Prepararea 97

4-Clor-7-(1-metilciclopropil)-*7H*-imidazo[4,5-*c*]piridazină

O suspensie din *N*-(3,5-diclorpiridazin-4-il)-*N'*-(1-metilciclopropil) imidoformamidă (**Prepararea 96**, 340 mg, 1.39 mmol) şi carbonat de cesiu (908 mg, 2.78 mmol) în DMF anhidru (10 ml) se degazează cu argon timp de 10 minute, apoi se adaugă 1,10-fenantrolină (25 mg, 0.14 mmol) şi bromură de cupru (I) (10 mg, 0.07 mmol). Amestecul format se încălzeşte la 90°C timp de 16 ore şi apoi se răceşte până la temperatura camerei. Amestecul se filtrează şi filtratul se concentrează în vid. Reziduul brut se distribuie intre CH_2Cl_2 (20 ml) şi apă (5 ml). Stratul organic se separă şi se spală cu apă (5 ml) şi cu o soluţie salină saturată (5 ml), apoi se usucă deasupra Na_2SO_4, se filtrează şi se concentrează în vid. Reziduul se purifică prin cromatografie pe coloană

de silica gel, eluare cu hexan:EtOAc (60:40), se obţine compusul din titlu ca o substanţă solidă aproape albă cu un randament de 21, 60 mg.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 1.08-1.11 (m, 2H), 1.32-1.35 (m, 2H), 1.67 (s, 3H), 8.94 (s, 1H), 9.26 (s, 1H).

CLSM (Sistemul 7): Rt = 1.65 minute MS m/z 209 $[M+H]^+$

Prepararea 98

5-Clor-N^3-*ciclo*butilpiridazină-3,4-diamină

Un amestec de 3,5-diclor-4-aminopiridazină (**Prepararea 4,** 200 mg, 1.22 mmol), ciclobutil amină (0.56 ml) şi apă (1.12 ml) se încălzeşte sub iradiere cu microunde la 125°C timp de 4 ore. Amestecul de reacţie se concentrează în vid şi reziduul brut se purifică prin cromatografie pe coloană de silica gel, eluare cu CH_2Cl_2:MeOH 98:2, se obţine compusul din titlu sub forma unei substanţe solide brune cu un randament de 58%, 140 mg.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 1.68-1.75 (m, 2H), 1.84-1.92 (m, 2H), 2.30-2.37 (m, 2H), 4.40-4.46 (m, 1H), 6.15 (br s, 2H), 6.33 (br s, 1H), 8.10 (s, 1H).

CLSM (Sistemul 7): Rt = 2.17 minute MS m/z 199 $[M+H]^+$

Prepararea 99

4-Clor-7-ciclobutil-7H-imidazo[4,5-c]piridazină

Un amestec de 5-*clor*-N^3-*ciclo*butilpiridazin-3,4-diamină (**Prepararea 98**, 140 mg, 0.70 mmol) şi trietil ortoformiat (4 ml) se încălzeşte la 140°C timp de 4 ore. După evaporare în vid, reziduul brut se purifică prin cromatografie pe coloană de silica gel, eluare cu CH_2Cl_2:MeOH 99:1, se obţine compusul din titlu sub forma unei substanţe solide aproape albe cu un randament de 54%, 80 mg.

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

CLSM (Sistemul 7): Rt = 2.29 minute MS m/z 209 $[M+H]^+$

Prepararea 100

5-Clor-N^3-propilpiridazin-3,4-diamină

Un amestec de 3,5-diclor-4-aminopiridazină (**Prepararea 4**, 2 g, 12.3 mmol) şi 70% propilamină apoasă (8 ml) se încălzeşte la 125°C intr-un vas de autoclavă timp de 5 ore. Amestecul de reacţie se răceşte până la temperatura camerei şi se evaporă până la uscat. Reziduul brut se purifică prin cromatografie pe coloană de silica gel, eluare cu CH_2Cl_2:MeOH 98:2, se obţine compusul din titlu sub forma unei substanţe solide brune cu un randament de 35%, 800 mg.

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

CLSM (Sistemul 7): Rt = 2.05 minute MS m/z 187 $[M+H]^+$

Prepararea 101

4-Clor-7-propil-*7H*-imidazo[4,5-*c*]piridazină

Un amestec de 5-clor-N^3-propilpiridazin-3,4-diamină (**Prepararea 100**, 800 mg, 4.30 mmol) şi trietil ortoformiat (10 ml) se încălzeşte la 140°C timp de 4 ore. După evaporare în vid reziduul brut se purifică prin cromatografie pe coloană de silica gel, eluare cu CH_2Cl_2:MeOH 98:2, se obţine compusul din titlu sub forma unei substanţe solide brune cu un randament de 47%, 400 mg.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 0.88 (t, 3H), 1.91-2.00 (m, 2H), 4.41 (t, 2H), 8.92 (s, 1H), 9.25 (s, 1H).

CLSM (Sistemul 7): Rt = 2.12 minute MS m/z 197 $[M+H]^+$

Prepararea 102

1-Brom-4-(etilsulfonil)-2-clorbenzen

La temperatura camerei la o soluţie de 1-brom-4-etiltio-2-clorbenzen (**Prepararea 85,** 1.6 g, 6.4 mmol) în DCM (30 ml) se adaugă acid meta-clorperoxibenzoic (3.13 g, 12.7 mmol) şi amestecul de reacţie format se agită timp de 18 ore. Amestecul de reacţie se filtrează şi se spală cu 1M soluţie apoasă de Na_2CO_3, se usucă şi se concentrează în vid . Reziduul se purifică utilizând cromatografie pe coloană cu silica gel, eluare cu 5-15% EtOAc în heptani, se obţine compusul din titlu (1.51 g, 83%).

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 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).

CLSM Rt = 2.85 minute MS m/z fără ionizare

Metodele de testare

Construirea şi întreţinerea liniei de celule

Celule embrionare renale umane (HEK) au fost transfectate cu un construct GABRA2 - GABRB2 - GABRG2 utilizând tehnici standard. Celulele care exprimă stabil constructele GABRA2 - GABRB2 - GABRG2 au fost identificate prin rezistenţă lor la Geneticină G-418 (320 µg / ml), Higromicină (160 µg / ml) şi Zeocină (40 µg/ml). Clonele au fost verificate pentru expresie utilizând sistemul BD Patway 855 imaging (BD Biosciences, Rockville, MD, SUA) şi platforma electrofiziologică automatizată QPatch (Sophion, Copenhaga, Danemarca).

Cultura de celule

Celulele HEK transfectate stabil cu GABRA2 - GABRB2 - GABRG2 au fost menţinute în mediul MEM cu săruri Earle, 10% FBS, 1x L-Glutamax, 1% mM aminoacizi neesenţiali (MEM) şi 1 mM piruvat de sodiu, cu Geneticină G-418 (320 µg/ml), Higromicină (160 µg/ml) şi Zeocină (40 µg/ml), într-un incubator la 37°C cu o atmosferă umidificată de 5% CO_2. Pentru testarea electrofiziologică QPatch celulele au fost colectate din baloane prin disociere enzimatică şi resuspendate într-un mediu fără ser. Celulele au fost, de regulă, folosite în experimente electrofiziologice de la 24 până la 72 ore după divizare.

Testul de legare

Afinitatea compuşilor testaţi a fost determinată prin testul de legare competitivă a radioligandului, utilizand compusul cunoscut [3H] Ro-15-1788 (Flumazenil) (Perkin Elmer, 85,4 Ci/mmol) şi receptorul recombinant uman pentru GABA cu conţinut de subunităţi alfa2, beta2 şi gamma3.

Membranele au fost preparate din celule HEK, care exprimă receptor pentru hGABA A alpha2beta2gamma3, şi validate pentru a stabili concentraţia de proteină, expresia receptorului şi pentru a determina Kd (constanta de disociere) pentru flumazenil, precum şi Ki (constanta de inhibare) pentru un set standard de compuşi înainte de a fi folosiţi pentru a testa compuşii noi.

Testul a fost realizat în plăci cu 96 godeuri; compuşii de testare folosind 10 puncte ale unui diapazon semilogaritmic de diluţie de la 19 µM concentraţie superioară. 100 µl de ligand radioactiv şi 100 µl de membrane în 50 мМ Tris-HCl şi 0,05% F127 cu 1 µl de compus testat au fost incubate timp de 2 ore, pentru a permite amestecului de reacţie să atingă echilibrul, iar apoi s-a colectat pe plăcile de filtrare, s-a uscat şi s-a numărat cu TopCount NXT. Datele au fost analizate şi semnificaţiile pentru Ki au fost prezentate ca medie geometrică a cel puţin două repetări.

Datele studiului electrofiziologic

O suspensie de celule cu conţinut de celule HEK, care exprimă GABRA2 - GABRB2 - GABRG2, a fost plasată într-un dispozitiv QPatch intr-un mediu fără ser într-un malaxor celular al dispozitivului menţionat. Celulele în dispozitiv au fost spălate o dată utilizând tampon extracelular şi apoi distribuite pe placa de măsurare a QPlate HT în concentraţie de 3-4e6/ml. Soluţia extracelulară avea compoziţia următoare: 137 mM NaCI, 1.8 mM $CaCI_2$, 4 mM KCI, 1mM $MgCl_2$, 10 mM glucoză şi 10 mM HEPES, pH 7.4 cu NaOH, 300-310 mOsm/kg. Partea internă a plăcii de măsurare a QPlate se umplea cu soluţie extracelulară având compoziţia următoare: 90 mM KCl, 50 mM KF, 1 mM $MgCl_2$, 10 mM HEPES, 11 mM EGTA şi 2 mM Mg-ATP, pH 7.35 cu KOH, 295-305 mOsm/kg. Toate înregistrările s-au realizat la temperatura camerei (22-24°C).

Curenţii mediaţi de GABRA2 - GABRB2 - GABRG2 prin canalele de clor in celulele HEK au fost măsuraţi utilizând configuraţia celulară integral a metodei de fixare a potenţialului (patch-clamp) (Hamill et al., 1981). Înregistrarea curenţilor s-a realizat la 1 KHz şi erau trataţi la 0.3 KHz utilizând filtrul Bessel. Corectarea rezistenţei în serie s-a realizat cu 80% in software QPatch.

Toţi compuşii se dizolvau în dimetilsulfoxid cu obţinerea 30 mM sau 10 mM de soluţii iniţiale, care erau apoi diluate până la 1000 ori până la concentraţia finală dezirabilă în dimetilsulfoxid. Aceste soluţii erau diluate în soluţia extracelulară până la obţinerea concentraţiilor finale dezirabile. Concentraţia finală de dimetilsulfoxid (<0.1% dimetilsulfoxid), cum s-a constatat, nu exercita influenţă semnificativă asupra curenţilor mediaţi de GABRA2 - GABRB2 - GABRG2 prin canalele de clor. Această concentraţie de dimetilsulfoxid era prezentă în toate exemplele.

Curenţii erau înregistraţi la -60mV, utilizând aproximativ EC10 concentraţie de acid gama-aminobutiric (GABA). Această doză de acid gama-aminobutiric se aplica pentru 6 secunde şi se spăla utilizând tampon extracelular sub formă de aplicare neînregistrată utilizand sistemul de pipetare al dispozitivului QPatch. Aceeaşi doză de acid gama-aminobutiric apoi se aplica pentru 9 secunde, apoi compusul testat se aplica concomitent cu această doză de acid gama-aminobutiric pentru 15 secunde şi se spăla utilizând soluţie extracelulară utilizând sistemul de pipetare al dispozitivului QPatch.

Efectul compusului (% de amplificare a curentului, mediat de acidul gama-aminobutiric) s-a calculat utilizând formula următoare:

[((amplitudinea de varf minus pierderea de curent, cauzată de modulator) minus (amplitudinea minus pierderea de curent, cauzată de GABA))/(amplitudinea minus pierderea de curent , cauzată de GABA)]x 100,

în care "pierderea" reprezintă pierderea de curent la -60mV, "amplitudinea de varf a curentului, cauzată de modulator" reprezintă curentul, cauzat de aplicarea concomitentă a acidului of gama-aminobutiric şi compusul testat, şi "amplitudinea curentului, cauzat de GABA" reprezintă curentul, cauzat de aplicarea numai a acidului gama-aminobutiric.

Abilitatea compuşilor cu formula (I) de a modula canalele GABA-mediate, care exprimă subunitatea α1 (sau GABRA1), de asemenea, poate fi măsurată utilizând o analiză, similar celei descrise anterior, însă înlocuind constructul genic GABRA2 - GABRB2 - GABRG2 cu constructul genic GABRA1 - GABRB3 - GABRG2. Toate alte condiţii fiind aceleaşi, inclusiv aceeaşi linie de celule şi aceleaşi condiţii de creştere celulară. Indicatorii creşterii %, generată în analiza cu utilizarea constructului GABRA1 - GABRB3 - GABRG2 pot fi comparaţi cu rezultatele inregistrate la folosirea constructului GABRA2 - GABRB2 - GABRG2 pentru determinarea selectivităţii compusului dat.

Rezultate

Exemplul	GABA-α2 Ki (nM)	α1 PAM (%)	α2 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

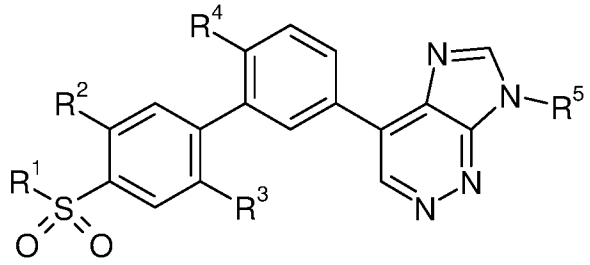
Exemplul	GABA-α2 Ki (nM)	α1 PAM (%)	α2 PAM (%)
22	67.8		
23	40.5		
24	37.1	-0.441	55.3
25	170.	-5.82	23.9
26	147		
27	34.8		
28	74.3		
29	101	69.4	173
30	120		
31	23.9	21.3	118
32	5.82	-29.5	77.2
33	16.4	-27.0	79.9
34	34.5	4.99	94.7
35	38.8		
36	87.4		
37	19.1		
38	8.56	14.6	62.5
39	14.4		
40	14.0		
41	29.1	14.9	81.3
42	91.4	112	199
43	118		
44	678		
45	29.7	20.8	61.1
46	1750		
47	40.6	18.3	68.7
48	92.2	-5.53	47.8
49	21.7	-14.3	83.9
50	69.5	0.408	50.1

(56) Referinţe bibliografice citate in descriere:

1. Mirza, N. R. and Munro, G., Drug News and Perspectives, 2010, 23(6), 351-360
2. WO 2002038568 A1 2002.05.16
3. WO 2003008418 A1 2003.01.30
4. WO 2000001697 A1 2000.01.13
5. WO 2005080355 A1 2005.09.01
6. WO 2012004714 A2 2012.01.12

(57) Revendicări:

1. Compus cu formula (I)



(I)

in care
R^1 este selectat dintre $(C_1\text{-}C_4)$alchil, $(C_3\text{-}C_4)$cicloalchil, NH_2 şi $NH(C_1\text{-}C_4)$alchil şi R^2 reprezintă H; sau
R^1 şi R^2 împreună reprezintă $-CH_2\text{-}CH_2-$ sau $-N(CH_3)\text{-}CH_2-$;
R^3 este selectat dintre H, F, CHF_2, OCH_3 şi CN;
R^4 este selectat dintre H, F, Cl, OH, OCH_3 şi CN; şi
R^5 este selectat dintre $(C_2\text{-}C_4)$alchil, $(C_3\text{-}C_5)$cicloalchil şi $(C_3\text{-}C_5)$cicloalchil metil substituit,
sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia.

2. Compus, conform revendicării 1, în care R^1 reprezintă $(C_2\text{-}C_4)$alchil şi R^2 reprezintă H, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia.

3. Compus, conform revendicărilor 1 sau 2, în care R^3 este selectat dintre F şi OCH_3, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia.

4. Compus, conform oricăreia dintre revendicările 1-3, in care R^4 este selectat dintre H şi F, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia.

5. Compus, conform oricăreia dintre revendicările 1-4, in care R^5 reprezintă $(C_2\text{-}C_4)$alchil, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia.

6. Compus, conform revendicării 1, selectat dintre:
7-etil-4-(6-fluor-4'-((1-metiletil)sulfonil)bifenil-3-il)-7H-imidazo[4,5-c]piridazină;
4-(4'-etansulfonil-6-fluor-2'-metoxibifenil-3-il)-7-etil-7H-imidazo[4,5-c]piridazină;
7-ciclopropil-4-(4'-etilsulfonil-6-fluorbifenil-3-il)-7H-imidazo[4,5-c]piridazină; şi
4-(4'-etansulfonil-2',6-difluorbifenil-3-il)-7-(1-metiletil)-7H-imidazo[4,5-c]piridazină.

7. Compus, conform revendicării 1, care reprezintă 4-(4'-etansulfonil-6-fluor-2'-metoxibifenil-3-il)-7-etil-7H-imidazo[4,5-c]piridazină.

8. Compoziţie farmaceutică ce conţine un compus, conform oricăreia dintre revendicările 1-7, şi un excipient farmaceutic acceptabil.

9. Combinaţie ce conţine un compus, conform oricăreia dintre revendicările 1-7, şi un al doilea agent farmaceutic activ.

10. Compus, conform oricăreia dintre revendicările 1-7, o compoziţie, conform revendicării 8, sau o combinaţie, conform revendicării 9 pentru utilizare în tratamentul epilepsiei.

11. Compus, conform oricăreia dintre revendicările 1-7, o compoziţie, conform revendicării 8, sau o combinaţie, conform revendicării 9 pentru utilizare în tratamentul durerii.

AGENTIA DE STAT PENTRU PROPRIETATEA INTELECTUALA A REPUBLICII MOLDOVA

RAPORT DE DOCUMENTARE

I. Datele de identificare a cererii

(21) Nr. depozit: a 2015 0051 (32) Data de prioritate recunoscută: 2012.12.14

(22) Data depozit: 2013.12.04 Raport de documentare internaţională: ☐ da

(67) Numărul cererii transformate şi data transformării:

(71) Solicitant: **PFIZER LIMITED, GB**

(54) **Titlul**: **Derivaţi de imidazopiridazine ca modulatori ai receptorului pentru GABAA**

II. Clasificarea obiectului invenţiei:

(51) **Int.Cl:** ***C07D 487/04*** (2006.01)
A61K 31/5025 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

III. Colecţii şi Baze de date de brevete cercetate (denumirea, termeni caracteristici, ecuaţii de căutare reprezentative)

MD - Intern « Documentare Invenţii » (inclusiv cereri nepublicate; trunchiere automată stanga/dreapta):

Int.Cl: ***C07D 487/04***
A61K 31/5025
A61K 45/06
A61P 29/00
derivaţi de bifenil imidazopiridazine, GABAA, piridazin

"Worldwide" (Espacenet):

Int.Cl: ***C07D 487/04***
A61K 31/5025
A61K 45/06
A61P 29/00
biphenyl imidazopyridazine derivates, GABAA, pyridazin

EA, CIS (Eapatis):

Int.Cl: ***C07D 487/04***
A61K 31/5025
A61K 45/06
A61P 29/00
производные бифенил имидазопиридазинов, GABAA, пиридазин

SU:

Int.Cl: ***C07D 487/04***
A61K 31/5025
A61K 45/06
A61P 29/00

Alte BD –
Patsearch

Int.Cl: ***C07D 487/04***
A61K 31/5025
A61K 45/06
A61P 29/00

IC=***C07D 487/04*** AND ALL_TEXT=(biphenyl imidazopyridazine AND GABAA)

IV. Baze de date şi colecţii de literatură nonbrevet cercetate

V. Documente considerate a fi relevante

Categoria*	Date de identificare ale documentelor citate si, unde este cazul, indicarea pasajelor pertinente	Numărul revendicării vizate
A, D	Mirza, N. R. and Munro, G., Drug News and Perspectives, 2010, 23(6), 351-360	1-14
A, D	WO 2002038568 A1 2002.05.16	1-14
A, D	WO 2003008418 A1 2003.01.30	1-14
A, D	WO 2000001697 A1 2000.01.13	1-14
A, D	WO 2005080355 A1 2005.09.01	1-14
A, D, C	WO 2012004714 A2 2012.01.12	1-14

*** categoriile speciale ale documentelor citate:**

A – document care defineşte stadiul anterior general	**T –** document publicat după data depozitului sau a priorităţii invocate, care nu aparţine stadiului pertinent al tehnicii, dar care este citat pentru a pune în evidenţa principiul sau teoria pe care se bazează invenţia
X – document de relevanţă deosebită: invenţia revendicată nu poate fi considerată nouă sau implicând activitate inventivă când documentul este luat în consideraţie de unul singur	**E –** document anterior dar publicat la data depozit naţional reglementar sau după aceasta dată
Y – document de relevanţă deosebită: invenţia revendicată nu poate fi considerată ca implicând activitate inventivă când documentul este asociat cu unul sau mai multe documente de aceiaşi categorie	**D** – document menţionat în descrierea cererii de brevet
O - document referitor la o divulgare orală, un act de folosire, la o expoziţie sau la orice alte mijloace de divulgare	**C** – document considerat ca cea mai apropiată soluţie
	& – document, care face parte din aceeaşi familie de brevete
P - document publicat inainte de data de depozit, dar după data priorităţii invocate	**L** – document citat cu alte scopuri

Data finalizării documentării 2018.11.23

Examinator CAISIM Natalia