

DERIVADO DE TRIAZOLOPIRIDAZINA, MÉTODO DE PREPARACIÓN DEL MISMO, COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA DEL MISMO Y USO DEL MISMO

(1) La presente solicitud reivindica la prioridad de la solicitud de patente china 201911296884.9 presentada el 16 de diciembre de 2019. Esta solicitud hace referencia al texto completo de la anterior solicitud de patente china.

CAMPO TÉCNICO

(2) La presente divulgación se refiere a derivados de triazolopiridazina con una función reguladora sobre un receptor $\alpha 5$ -GABA_A, a un método de preparación de los mismos, a una composición farmacéutica que contiene los derivados de triazolopiridazina, y a un uso de los mismos como medicamento.

ANTECEDENTES

(3) El ácido γ -aminobutírico (GABA) es un importante neurotransmisor inhibitor del sistema nervioso central de los mamíferos. Existen dos clases de receptores del GABA en la naturaleza. Uno es el receptor GABA_A, que es un miembro de la superfamilia de canales iónicos dependientes de ligando, y el otro es el receptor GABA_B, que es un miembro de la superfamilia de receptores acoplados a proteínas G. Se ha descubierto que existen varias subunidades en el receptor GABA_A de los mamíferos, que incluyen $\alpha 1$ -6, $\beta 1$ -4, $\gamma 1$ -3, δ , ϵ , θ y $\rho 1$ -2, entre las cuales, la subunidad α , la subunidad β y la subunidad γ son esenciales para formar un receptor GABA_A completo y funcional, y la subunidad α es crucial para la combinación entre la benzodiazepina y el receptor GABA_A.

(4) El porcentaje del receptor GABA_A que contiene la subunidad $\alpha 5$ (receptor $\alpha 5$ -GABA_A) en los receptores GABA_A del cerebro de los mamíferos es inferior al 5 %. El

nivel de expresión del receptor $\alpha 5$ -GABA_A en la corteza cerebral es muy bajo, mientras que el porcentaje de receptores GABA_A en el tejido del hipocampo es superior al 20 %. Prácticamente no hay expresión en otras regiones del cerebro. Teniendo en consideración la distribución específica y la investigación funcional del receptor $\alpha 5$ -GABA_A en el tejido del hipocampo, un gran número de empresas farmacéuticas, incluyendo Roche, están trabajando en el receptor $\alpha 5$ -GABA_A. Gradualmente se han sintetizado muchos compuestos, particularmente agonistas inversos del receptor $\alpha 5$ -GABA_A en el tejido del hipocampo, y entre ellos el $\alpha 5$ IA y el MRK-016 mostraron buenos efectos terapéuticos en el tratamiento de enfermedades relacionadas con las funciones intelectuales en modelos animales. Se cree que los agonistas inversos del receptor $\alpha 5$ -GABA_A pueden utilizarse para el tratamiento de enfermedades relacionadas con las funciones intelectuales, especialmente para la enfermedad de Alzheimer. La solicitud de patente US 20110224278 A1 divulga agonistas inversos del receptor $\alpha 5$ -GABA_A que pueden utilizarse para el tratamiento de las enfermedades relacionadas con la demencia multiinfarto y los accidentes cerebrovasculares.

(5) En la última década, los estudios han demostrado que la barrera hematoencefálica está dañada en algunos estados patológicos, especialmente en enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Alzheimer y los accidentes cerebrovasculares (Zlokovic *et al. Nat Rev Neurosci.*; 12 (12): 723–738). Como resultado, incluso aquellas sustancias que no pueden entrar en el cerebro pueden ejercer también el correspondiente efecto farmacológico. Por lo tanto, los agonistas inversos de los receptores $\alpha 5$ -GABA_A que no pueden atravesar la barrera hematoencefálica también pueden utilizarse para tratar la enfermedad de Alzheimer y los accidentes cerebrovasculares.

(6) En 2002, El laboratorio de Xu Zhang notificó que el receptor $\alpha 5$ -GABA_A se

expresaba principalmente en las neuronas pequeñas, y su nivel de expresión aumentaba en el modelo de neurotomía (Xiao HS *et al.*, "Identification of gene expression profile of dorsal root ganglion in the rat peripheral axotomy model of neuropathic pain." *Proc Natl Acad Sci USA*. 11 de junio de 2002; 99 (12)). La solicitud de patente CN103239720A divulga que el receptor $\alpha 5$ -GABA_A también se expresa en el sistema nervioso periférico, y que su expresión aumenta drásticamente en el modelo de lesión nerviosa parcial. Los agonistas inversos del receptor $\alpha 5$ -GABA_A actúan para inhibir diversos dolores al unirse selectivamente al receptor $\alpha 5$ -GABA_A del sistema nervioso periférico. Los datos del modelo animal muestran que cuanto más fuerte es el agonismo inverso del agonista inverso, mejor es el efecto inhibidor del dolor.

(7) Hay muchas investigaciones sobre la detección de si un compuesto es un agonista inverso o un antagonista de los receptores $\alpha 5$ -GABA_A. Por ejemplo, en las solicitudes de patente internacional WO 92/22652 y WO 94/13799, se utilizó la combinación de $\alpha 5$, $\beta 3$ y $\gamma 2$ del receptor GABA_A para detectar la unión de los compuestos y el receptor. En el proceso de cribado de fármacos, se utiliza ampliamente el método desarrollado por Goeders *et al.* (Goeders N E y Kuhar M J (1985) Benzodiazepine binding *in vivo* with [³H]RO15-1788. *Life Sci* 37: 345–355). También hay muchas investigaciones sobre la detección de si un ligando que puede unirse al receptor $\alpha 5$ -GABA_A es un agonista, un antagonista o un antagonista inverso de los receptores $\alpha 5$ -GABA_A, que pueden referirse al método descrito por Wafford *et al* (Wafford K A, Whiting P J y Kemp J A (1993) Differences in affinity y efficacy of benzodiazepine receptor ligands on recombinant GABA.sub.A receptor subtypes. *Mol. Pharmacol* 43: 240–244).

(8) El método para detectar si los fármacos atraviesan la barrera hematoencefálica es relativamente amplio. Se ha notificado que se puede detectar la inhibición del compuesto de la unión del (³H) RO-15-1788 (un agonista inverso específico marcado

con el receptor $\alpha 5$ -GABAA) en el cerebro. El MRK016 puede inhibir eficazmente la unión del (^3H)RO-15-1788 en el sistema nervioso central, mientras que el MRK016-M3 apenas puede inhibir la unión del (^3H)RO-15-1788 en el sistema nervioso central. También puede detectarse mediante la detección de fármacos en diferentes tejidos, por ejemplo, para determinar si los fármacos pueden, efectivamente, atravesar la barrera hematoencefálica mediante la detección de la relación de distribución de los fármacos en el cerebro y el plasma.

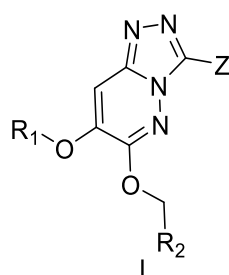
(9) Estudios anteriores han demostrado que la inhibición o la disminución de la inhibición extrasináptica mediada por el receptor $\alpha 5$ -GABAA mediante fármacos o métodos genéticos podría mejorar la capacidad cognitiva y de aprendizaje, pero también provocar un comportamiento similar a la ansiedad leve. (Brickley, S.G. y Mody, I. Extrasynaptic GABA_A receptors: their function in the CNS and implications for disease. *Neuron* 73, 23–34 (2012); Harris, D. *et al.* Selective influence on contextual memory: physiochemical properties associated with selectivity of benzodiazepine ligands at GABA_A receptors containing the alpha5 subunit. *J. Med. Chem.* 51, 3788–3803 (2008).; Savic', M.M. *et al.* PWZ-029, a compound with moderate inverse agonist functional selectivity at GABA_A receptors containing $\alpha 5$ subunits, improves passive, but not active, avoidance learning in rats. *Brain Res.* 1208, 150–159 (2008); Clément, Y. *et al.* Gabra5-gene haplotype block associated with behavioral properties of the full agonist benzodiazepine chlordiazepoxide. *Behav. Brain Res.* 233, 474–482 (2012)). También hay estudios que muestran que los rasgos de miedo y ansiedad están correlacionados con la disminución del ARNm de Gabra5. (Heldt, S.A. & Ressler, K.J. Training-induced changes in the expression of GABA_Aassociated genes in the amygdala after the acquisition and extinction of Pavlovian fear. *Eur. J. Neurosci.* 26, 3631–3644 (2007); Tasan, R.O. *et al.* Altered GABA transmission in a mouse model of increased trait anxiety. *Neuroscience* 183, 71–80 (2011).) Paolo Botta *et al.*, han divulgado que los

receptores $\alpha 5$ -GABA_A están implicados en el mecanismo del miedo y la ansiedad. La inactivación selectiva de la expresión del receptor $\alpha 5$ -GABA_A en algunas regiones del cerebro podría inducir comportamientos de miedo y ansiedad en animales. Por lo tanto, el agonista inverso de los $\alpha 5$ -GABA_A divulgado anteriormente puede causar efectos secundarios de miedo y ansiedad cuando entra en el cerebro, lo que no es adecuado para su aplicación en el ámbito farmacéutico, y debe ser modificado.

CONTENIDO DE LA PRESENTE INVENCION

(10) La presente divulgación proporciona un derivado de triazolopiridazina, un método de preparación del mismo, una composición farmacéutica del mismo y un uso del mismo. Esta clase de compuestos tienen una buena actividad agonista inversa, solubilidad termodinámica, biodisponibilidad y propiedades farmacocinéticas frente al $\alpha 5$ -GABA_A.

(11) La presente divulgación proporciona un compuesto representado por la fórmula I, un isómero *cis-trans* del mismo, un enantiómero del mismo, un diastereómero del mismo, un racemato del mismo, un solvato del mismo, un hidrato del mismo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un profármaco del mismo,



(12) en donde, Z es un anillo heteroaromático de 5 o 6 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre oxígeno, nitrógeno y azufre, y el anillo heteroaromático está opcionalmente sustituido con uno o más R₃;

(13) R₃ es independientemente halógeno, ciano, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ (alquilo C₁₋

6), cicloalquilo C₃₋₆ alcoxi (C₁₋₆), cicloalquilo C₃₋₆ alcoxi (C₁₋₆) alquilo (C₁₋₆), heterocicloalquilo C₃₋₇ o heterocicloalquilo C₃₋₇ alquilo (C₁₋₆), y cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, alquilo C₁₋₆ y alquilamino C₁₋₆;

(14) R₁ es H, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, heterocicloalquilo C₃₋₇, cicloalquilo C₃₋₆ alquilo (C₁₋₆) o alcoxi C₁₋₆ alquilo (C₁₋₆), y cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ y alquilamino C₁₋₆;

(15) R₂ es heterociclilo, fenilo o heteroarilo, y cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, ciano, oxo, -R, -OR, -C(O)R, -NHR, cicloalquenilo C₃₋₆, -NR₄R₅, -C(O)NR₄R₅, -COOH, -SO₂-alquilo C₁₋₆ y -SO₂NR₆R₇;

(16) R es independientemente H, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquenilo C₃₋₆, heterociclilo, arilo o heteroarilo, y cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-3 R';

(17) R' es independientemente halógeno, ciano, hidroxilo, cicloalquilo C₃₋₆, alquilamino C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, alcoxi (C₁₋₆), alquilo C₁₋₃ sustituido con ciano o halógeno, alquilsulfurilo C₁₋₆, heterociclilo, heteroarilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido con 1-3 R'⁻¹, -(C=O)NR₈R₉, cicloalquilo C₃₋₆ sustituido con 1-3 ciano, -(C=O)R'⁻², arilo C₆₋₁₈ o heterociclilo de 3 a 9 miembros sustituido con 1-3 R'⁻³, -SO₂R₁₀;

(18) R'⁻¹ es independientemente alquilo C₁₋₆;

(19) R₈ y R₉ son independientemente H o alquilo C₁₋₆, o R₈ y R₉ junto con el átomo

de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclilo de 5 o 6 miembros, y el heteroátomo se selecciona entre uno o más de N, S y O, y el número de heteroátomos es 1, 2 o 3;

(20) R'^{2} es cicloalquilo C_{3-6} o alquilo C_{1-6} ;

(21) R'^{3} es independientemente alquilo C_{1-6} ;

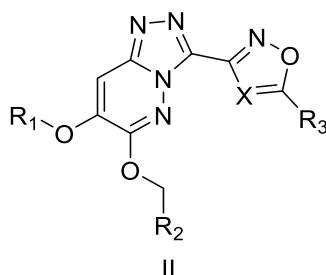
(22) R_{10} es alquilo C_{1-6} ;

(23) R_4 y R_5 son independientemente H, alquilo C_{1-6} o cicloalquilo C_{3-6} , o R_4 y R_5 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros, y el heteroátomo se selecciona entre uno o más de N, S y O, y el número de heteroátomos es 1, 2 o 3; cada uno de R_4 y R_5 está opcionalmente sustituido con 1-5 sustituyentes seleccionados independientemente entre: amino, halógeno, hidroxilo, alquilo C_{1-6} y alcoxi C_{1-6} ;

(24) R_6 y R_7 son independientemente alquilo C_{1-6} .

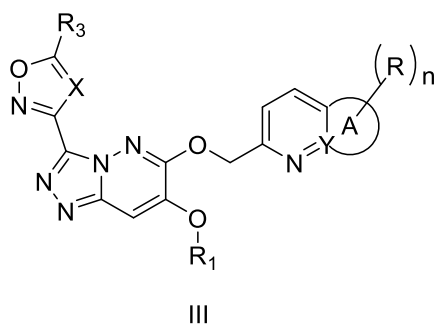
(25) En una realización, en el compuesto I, el isómero *cis-trans* del mismo, el enantiómero del mismo, el diastereómero del mismo, el racemato del mismo, el solvato del mismo, el hidrato del mismo, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo o el profármaco del mismo, algunos grupos pueden definirse como sigue (las definiciones no anotadas son como se describe en una cualquiera de las realizaciones anteriores, denominadas a continuación en el presente documento como en una realización):

(26) la fórmula I puede estar representada adicionalmente por la fórmula II,



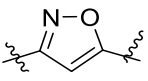
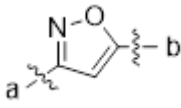
(27) en donde, X es N o CH;

(28) preferentemente, la fórmula II está representada por la fórmula III, IV o V:



(29) en donde, Y es C o N; A es un anillo heterocíclico de 5 a 6 miembros, un anillo heteroaromático de 5 a 6 miembros o está ausente, y los heteroátomos del anillo heterocíclico de 5 a 6 miembros y el anillo heteroaromático de 5 a 6 miembros son independientemente N, y el número de heteroátomos es 1 o 2; n es cualquier número entero de 0 a 4.

(30) En una realización, cuando el Z es un anillo heteroaromático de 5 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre oxígeno, nitrógeno y azufre, el anillo heteroaromático de 5 miembros que contiene 1, 2, o 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre oxígeno, nitrógeno y azufre es, por ejemplo, un anillo heteroaromático de 5 elementos que contiene 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre oxígeno, nitrógeno y azufre, por ejemplo,

isoxazol, como otro ejemplo, , como otro ejemplo más, , el extremo b del mismo está conectado al R₃.

(31) En una realización, cuando el R₃ es múltiple, el R₃ es el mismo o diferente.

(32) En una realización, el número de R₃ es, por ejemplo, 1 o 2.

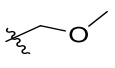
(33) En una realización, cuando el R₃ es alquilo C₁₋₆, el alquilo C₁₋₆ es, por ejemplo, alquilo C₁₋₃, como otro ejemplo, metilo, etilo, *n*-propilo o isopropilo, y como otro ejemplo

más, metilo.

(34) En una realización, cuando el R₃ es alcoxi C₁₋₆ alquilo C₁₋₆, un extremo alquílico del mismo puede estar conectado al Z.

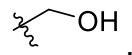
(35) En una realización, cuando el R₃ es alcoxi C₁₋₆ alquilo C₁₋₆, el alcoxi C₁₋₆ es, por ejemplo, alcoxi C₁₋₄ (tal como metoxi, etoxi, *n*-propoxi, isopropoxi, *n*-butoxi, isobutoxi, *sec*-butoxi o *terc*-butoxi), como otro ejemplo, alcoxi C₁₋₃ (tal como metoxi, etoxi, *n*-propoxi, isopropoxi), y como otro ejemplo más, metoxi.

(36) En una realización, cuando el R₃ es alcoxi C₁₋₆ alquilo C₁₋₆, el alquilo C₁₋₆ es, por ejemplo, alquilo C₁₋₄ (metilo), etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, *sec*-butilo o *terc*-butilo), como otro ejemplo, alquilo C₁₋₃ (metilo), etilo, *n*-propilo, isopropilo), y como otro ejemplo más, metilo.

(37) En una realización, cuando el R₃ es alcoxi C₁₋₆ alquilo C₁₋₆, el alcoxi C₁₋₆ alquilo C₁₋₆ es, por ejemplo, alcoxi C₁₋₃ alquilo C₁₋₃, y como otro ejemplo, .

(38) En una realización, cuando el R₃ está sustituido con 1-4 sustituyentes, el número de sustituyentes es, por ejemplo, 1, 2, 3 o 4, y como otro ejemplo, 1 o 2.

(39) En una realización, cuando el R₃ es alquilo C₁₋₆, el alquilo C₁₋₆ es, por ejemplo, alquilo C₁₋₄ (tal como metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, *sec*-butilo o *terc*-butilo), como otro ejemplo, alquilo C₁₋₃ (tal como metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo), y como otro ejemplo más, metilo.

(40) En una realización, cuando el R₃ es alquilo C₁₋₆ sustituido con hidroxilo, el R₃ es, por ejemplo, .

(41) En una realización, cuando el R₁ es alquilo C₁₋₆, el alquilo C₁₋₆ es, por ejemplo, alquilo C₁₋₄, como otro ejemplo, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, *sec*-butilo o *terc*-butilo.

(42) En una realización, cuando el R₁ está sustituido con halógeno, el halógeno es, por ejemplo, flúor, cloro, bromo o yodo, y como otro ejemplo, flúor.

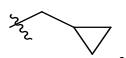
(43) En una realización, cuando el R₁ está sustituido con 1-4 sustituyentes, el número de sustituyentes es, por ejemplo, 1, 2, 3 o 4, y como otro ejemplo, 1 o 2.

(44) En una realización, cuando el R₁ es alquilo C₁₋₆ y el alquilo C₁₋₆ está sustituido con 1-4 sustituyentes, el R₁ es, por ejemplo, metilo sustituido con dos halógenos, y como otro ejemplo, difluorometilo.

(45) En una realización, cuando el R₁ es cicloalquilo C₃₋₆ alquilo (C₁₋₆), el alquilo C₁₋₆ es, por ejemplo, alquilo C₁₋₄, como otro ejemplo, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, *sec*-butilo o *terc*-butilo, y como otro ejemplo más, metilo.

(46) En una realización, cuando el R₁ es cicloalquilo C₃₋₆ alquilo (C₁₋₆), el cicloalquilo C₃₋₆ es, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo, y como otro ejemplo, ciclopropilo o ciclobutilo.

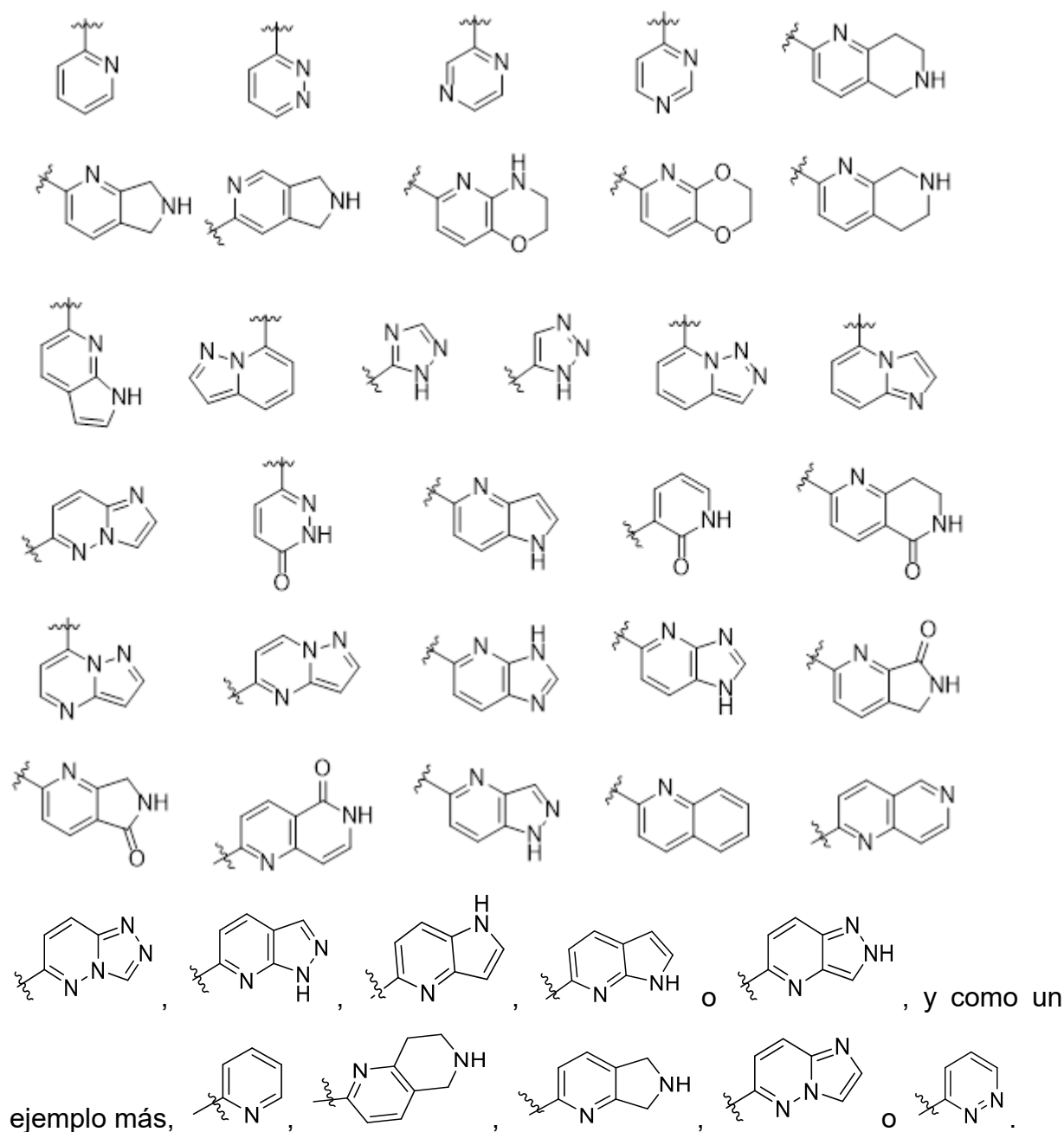
(47) En una realización, cuando el R₁ es cicloalquilo C₃₋₆ alquilo (C₁₋₆), el cicloalquilo C₃₋₆ alquilo (C₁₋₆) es, por ejemplo, cicloalquilo C₃ alquilo (C₁₋₃), y como otro ejemplo,



(48) En una realización, cuando el R₂ está sustituido con 1-4 sustituyentes, y un átomo de carbono que conecta el sustituyente y el R₂ es un átomo de carbono quiral,

y el átomo de carbono quiral es, por ejemplo, un átomo de carbono de configuración *R* o un átomo de carbono de configuración *S*.

(49) En una realización, cuando el R_2 es heteroarilo, el heteroarilo es, por ejemplo, un heteroarilo de 5 a 10 miembros, en donde los heteroátomos son nitrógeno y/u oxígeno, y el número de heteroátomos es 1 o 4; como otro ejemplo, un heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros o un heteroarilo bicíclico de 9 a 10 miembros (el heteroarilo bicíclico de 9 a 10 miembros es, por ejemplo, un heteroarilo bicíclico de un heteroarilo de 5 a 6 miembros condensado con un heteroarilo de 5 a 6 miembros, o, un heteroarilo bicíclico de un heteroarilo de 5 a 6 miembros condensado con un heterociclilo de 5 a 6 miembros), como otro ejemplo más, triazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, pirazolopiridilo, pirrolopiridilo, piridopirrolonilo, naftiridinilo, quinolilo, imidazopiridilo, dioxinopiridilo, piridooxazinilo, pirazolopirimidinilo, piridopirazolilo, piridopirrolilo, piridopirazolilo, piridonilo, piridoimidazolilo, piridotriazolilo, piridinilo, piridotriazolilo, piridazinonilo, heteronaftilo, naftiridinonilo, imidazopiridazinilo, indolilo, diazanaftilo, tetrahidronaftiridinilo o naftiridinilo, como otro ejemplo más,



(50) En una realización, cuando el R_2 es un heteroarilo bicíclico de 9 a 10 miembros formado por un heteroarilo de 5 a 6 miembros condensado con un heterociclilo de 5 a 6 miembros, la posición de sustitución del sustituyente es en el heteroátomo del heterociclilo de 5 a 6 miembros.

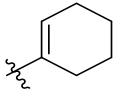
(51) En una realización, cuando el R_2 está sustituido con 1-4 sustituyentes, el número de sustituyentes es, por ejemplo, 1, 2, 3 o 4, y como otro ejemplo, 1 o 2.

(52) En una realización, cuando el R_2 está sustituido con 2, 3 o 4 sustituyentes, los

sustituyentes son, por ejemplo, los mismos o diferentes.

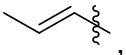
(53) En una realización, cuando el R₂ está sustituido con halógeno, el halógeno es, por ejemplo, flúor, cloro, bromo o yodo, y como otro ejemplo, flúor o cloro.

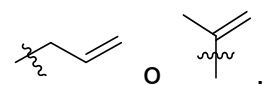
(54) En una realización, cuando el R₂ está sustituido con C₃₋₆ cicloalquenilo, el cicloalquenilo C₃₋₆ es, por ejemplo, ciclopropenilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo o

ciclohexenilo, y como otro ejemplo, .

(55) En una realización, cuando el R₂ está sustituido con -SO₂-alquilo C₁₋₆, el alquilo C₁₋₆ es, por ejemplo, alquilo C₁₋₄ (tal como metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, *sec*-butilo o *terc*-butilo), como otro ejemplo, alquilo C₁₋₃ (tal como metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo), y como otro ejemplo más, metilo y etilo.

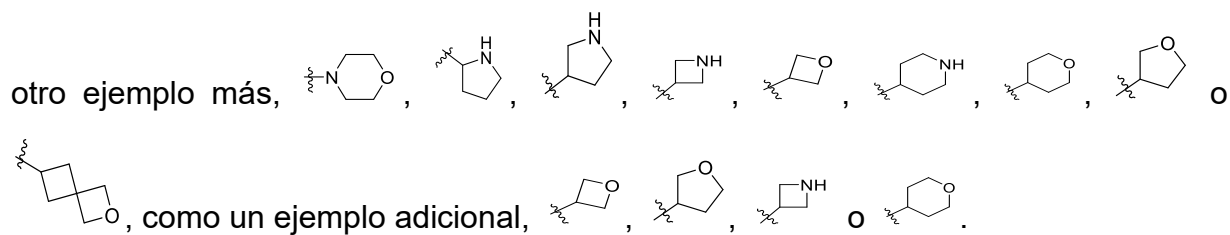
(56) En una realización, cuando el R es independientemente alquilo C₁₋₆, el alquilo C₁₋₆ es, por ejemplo, alquilo C₁₋₄, como otro ejemplo, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, *sec*-butilo o *terc*-butilo, como otro ejemplo más, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo o *terc*-butilo.

(57) En una realización, cuando el R es independientemente alquenilo C₁₋₆, el alquenilo C₁₋₆ es, por ejemplo, alquenilo C₂₋₃, y como otro ejemplo, etenilo, .



(58) En una realización, cuando el R es independientemente cicloalquilo C₃₋₆, el cicloalquilo C₃₋₆ es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo, por ejemplo, ciclobutilo o ciclopropilo.

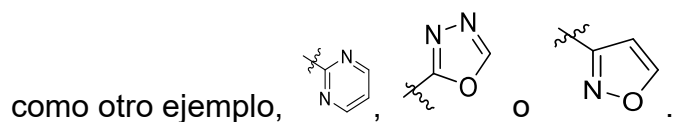
(59) En una realización, cuando el R es independientemente heterociclilo, el heterociclilo es, por ejemplo, un heterociclilo de 3 a 10 miembros, en donde los heteroátomos son nitrógeno y/u oxígeno, y el número de heteroátomos es 1, 2 o 3, como otro ejemplo, un monoheterociclilo de 5 a 6 miembros o un heteroespirociclilo de 7 a 8 miembros, en donde los heteroátomos son nitrógeno y/u oxígeno, y el número de heteroátomos es 1 o 2, y como otro ejemplo más, morfolinilo, pirrolidinilo, azetidínilo, oxetanilo, piperidinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrofuranilo o 2-oxo-[3,3]heptilo, como



(60) En una realización, cuando el R es cicloalquenilo C₃₋₆, el cicloalquenilo C₃₋₆ es, por ejemplo, ciclohexenilo, ciclopropenilo o ciclobutenilo, como otro ejemplo, .

(61) En una realización, cuando el R es arilo, el arilo es, por ejemplo, arilo C₆₋₁₄, como otro ejemplo, fenilo, naftilo, fenantrilo o antranilo, y como otro ejemplo más, fenilo.

(62) En una realización, cuando el R es heteroarilo, el heteroarilo es, por ejemplo, un heteroarilo de 5 a 10 miembros, en donde el heteroátomo es nitrógeno y/u oxígeno, y el número de heteroátomos es 1, 2 o 3, como otro ejemplo, heteroarilo monocíclico de 5 miembros, en donde el heteroátomo es nitrógeno y/u oxígeno, y el número de heteroátomos es 2 o 3, como otro ejemplo más, pirimidinilo, oxadiazolilo o isoxazolilo,



(63) En una realización, cuando el R' es independientemente halógeno, el halógeno es, por ejemplo, flúor, cloro, bromo o yodo, y como otro ejemplo, flúor.

(64) En una realización, cuando el R' es cicloalquilo C₃₋₆, el cicloalquilo C₃₋₆ es, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo, por ejemplo, ciclopropilo.

(65) En una realización, cuando el R' es independientemente alquilamino C₁₋₆, el alquilamino C₁₋₆ es, por ejemplo, alquilamino C₁₋₃, como otro ejemplo, etilamino, como otro ejemplo más, -NH₂.

(66) En una realización, cuando el R' es independientemente alquilo C₁₋₆, el alquilo C₁₋₆ es, por ejemplo, alquilo C₁₋₄ (tal como metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, *sec*-butilo o *terc*-butilo), como otro ejemplo, alquilo C₁₋₃ (metilo), etilo, *n*-propilo, isopropilo), y como otro ejemplo más, metilo.

(67) En una realización, cuando el R' es independientemente alcoxi C₁₋₆, el alcoxi C₁₋₆ es, por ejemplo, alcoxi C₁₋₄ (metoxi, etoxi, *n*-propoxi, isopropoxi, *n*-butoxi, isobutoxi, *sec*-butoxi o *terc*-butoxi), como otro ejemplo, alcoxi C₁₋₃ (metoxi, etoxi, *n*-propoxi, isopropoxi), y como otro ejemplo más, metoxi.

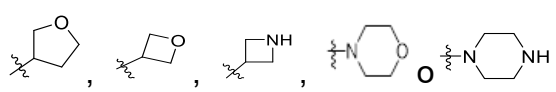
(68) En una realización, cuando el R' es independientemente alquilo C₁₋₃ sustituido con ciano o halógeno, el alquilo C₁₋₃ es, por ejemplo, metilo, etilo, *n*-propilo o isopropilo, como otro ejemplo, metilo.

(69) En una realización, cuando el R' es independientemente alquilo C₁₋₃ sustituido con ciano o halógeno, el R' es, por ejemplo, .

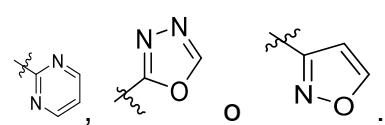
(70) En una realización, cuando el R' es independientemente alquilsulfurilo C₁₋₆, el alquilo C₁₋₆ es, por ejemplo, alquilo C₁₋₄ (metilo), etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, *sec*-butilo o *terc*-butilo), como otro ejemplo, alquilo C₁₋₃ (metilo), etilo, *n*-propilo, isopropilo), y como otro ejemplo más, metilo.

(71) En una realización, cuando el R' es independientemente alquilsulfurilo C₁₋₆, el alquilsulfurilo C₁₋₆ es, por ejemplo, -SO₂Me, -CH₂CH₂SO₂Me, y como otro ejemplo, -SO₂Me.

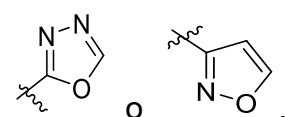
(72) En una realización, cuando el R' es independientemente heterociclilo, el heterociclilo es, por ejemplo, un heterociclilo monocíclico de 3 a 6 miembros, en donde el heteroátomo es nitrógeno y/u oxígeno, y el número de heteroátomos es 1 o 2, como otro ejemplo, tetrahydrofuranilo, oxetanilo, azetidinilo, morfolinilo o piperazinilo, como

otro ejemplo más, , como otro ejemplo más, .

(73) En una realización, cuando el R' es heteroarilo, el heteroarilo es, por ejemplo, un heteroarilo de 5 a 10 miembros, en donde el heteroátomo es nitrógeno y/u oxígeno, y el número de heteroátomos es 1, 2 o 3, como otro ejemplo, heteroarilo monocíclico de 5 miembros, en donde el heteroátomo es nitrógeno y/u oxígeno, y el número de heteroátomos es 2 o 3, como otro ejemplo más, pirimidinilo, oxadiazolilo o isoxazolilo,

como otro ejemplo, .

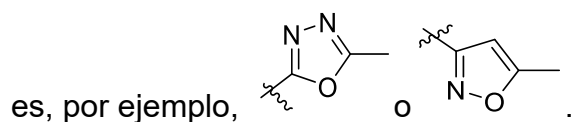
(74) En una realización, cuando el R' es independientemente un heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido con 1-3 R¹, el heteroarilo es, por ejemplo, un heteroarilo de 5 a 6 miembros, en donde los heteroátomos son nitrógeno y/u oxígeno, y el número de heteroátomos es 1, 2 o 3, por ejemplo, oxadiazolilo u oxadiazolilo, como otro ejemplo,

.

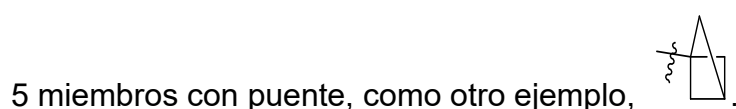
(75) En una realización, cuando el R¹ es independientemente alquilo C₁₋₆, el alquilo

C₁₋₆ es, por ejemplo, alquilo C₁₋₄ (tal como metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, *sec*-butilo o *terc*-butilo), como otro ejemplo, alquilo C₁₋₃ (tal como metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo), y como otro ejemplo más, metilo.

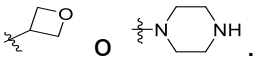
(76) En una realización, cuando el R' es independientemente un heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido con R¹⁻¹, el heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido con R¹⁻¹



(77) En una realización, cuando el R' es independientemente cicloalquilo C₃₋₆ sustituido con 1-3 ciano, el cicloalquilo C₃₋₆ es, por ejemplo, un cicloalquilo bicíclico de

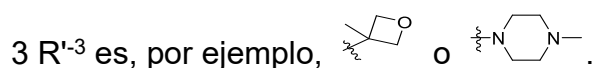


(78) En una realización, cuando el R' es independientemente arilo C₆₋₁₄, el arilo C₆₋₁₄ es, por ejemplo, fenilo, naftilo, fenantrilo o antranilo, como otro ejemplo, fenilo.

(79) En una realización, cuando el R' es independientemente un heterociclilo de 3 a 6 miembros sustituido con 1-3 R¹⁻³, el heterociclilo de 3 a 6 miembros es, por ejemplo, un monoheterociclilo de 4 a 6 miembros, en donde los heteroátomos son nitrógeno y/u oxígeno, y el número de heteroátomos es 1 o 2, como otro ejemplo, piperazinilo u oxetanilo, como otro ejemplo más, .

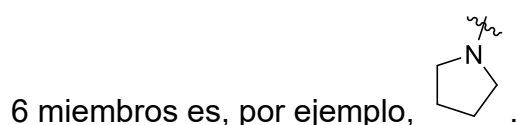
(80) En una realización, cuando el R¹⁻³ es independientemente alquilo C₁₋₆, el alquilo C₁₋₆ es, por ejemplo, alquilo C₁₋₄ (tal como metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, *sec*-butilo o *terc*-butilo), como otro ejemplo, alquilo C₁₋₃ (tal como metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo), y como otro ejemplo más, metilo.

(81) En una realización, cuando el R' es independientemente un heterociclilo de 3 a 6 miembros sustituido con 1-3 R¹⁻³, el heterociclilo de 3 a 6 miembros sustituido con 1-3 R¹⁻³ es, por ejemplo,



(82) En una realización, cuando el R₈ y R₉ son independientemente alquilo C₁₋₆, el alquilo C₁₋₆ es, por ejemplo, alquilo C₁₋₄ (tal como metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, *sec*-butilo o *terc*-butilo), como otro ejemplo, alquilo C₁₋₃ (tal como metilo, etilo, *n*-propilo o isopropilo), y como otro ejemplo más, metilo.

(83) En una realización, cuando el R₈ y R₉ tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclilo de 5 o 6 miembros, el heterociclilo de 5 o



(84) En una realización, cuando el R₁₀ es alquilo C₁₋₆, el alquilo C₁₋₆ es, por ejemplo, alquilo C₁₋₄ (tal como metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, *sec*-butilo o *terc*-butilo), como otro ejemplo, alquilo C₁₋₃ (tal como metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo), y como otro ejemplo más, metilo.

(85) En una realización, cuando el R₄ y R₅ son independientemente alquilo C₁₋₆, el alquilo C₁₋₆ es, por ejemplo, alquilo C₁₋₄, como otro ejemplo, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, *sec*-butilo o *terc*-butilo, como otro ejemplo más, metilo, etilo y *n*-propilo.

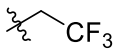
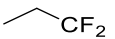
(86) En una realización, cuando el R₄ y R₅ son independientemente cicloalquilo C₃₋₆, el cicloalquilo C₃₋₆ es, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo, y como otro ejemplo, ciclohexilo.

(87) En una realización, cuando el R₄ y R₅ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros, el heterocicloalquilo de

5 o 6 miembros es, por ejemplo, .

(88) En una realización, cuando el R₄ y R₅ están sustituidos con 1-5 sustituyentes, y los sustituyentes son independientemente halógeno, el halógeno es, por ejemplo, flúor, cloro, bromo o yodo, y como otro ejemplo, flúor.

(89) En una realización, cuando el R₄ y R₅ están sustituidos con 1-5 sustituyentes, el número de sustituyentes es, por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5, y como otro ejemplo, 1 o 2 o 3.

(90) En una realización, cuando el R₄ y R₅ están independientemente sustituidos con 1-5 sustituyentes, los R₄ y R₅ son independientemente, por ejemplo,  o .

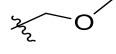
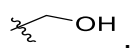
(91) En una realización, cuando el R₆ y R₇ son independientemente alquilo C₁₋₆, el alquilo C₁₋₆ es, por ejemplo, alquilo C₁₋₄ (tal como metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, *sec*-butilo o *terc*-butilo), como otro ejemplo, alquilo C₁₋₃ (tal como metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo), y como otro ejemplo más, metilo.

(92) En una realización, cuando el R₂ está sustituido con 1-4 sustituyentes y los sustituyentes son -R, el -R es -alquilo C₁₋₆, -alquenilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆, -heterociclilo, -arilo o -heteroarilo.

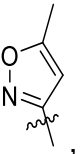
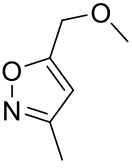
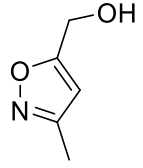
(93) En una realización, cuando el R₂ está sustituido con 1-4 sustituyentes y los sustituyentes son -OR, el -OR es -O-alquilo C₁₋₆ u -O-heterociclilo.

(94) En una realización, cuando el R₂ está sustituido con 1-4 sustituyentes y los sustituyentes son -C(O)R, el -C(O)R es -C(O)-alquilo C₁₋₆, -C(O)-alquenilo C₁₋₆, -C(O)-cicloalquilo C₃₋₆ o -C(O)-arilo.

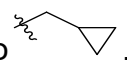
(95) En una realización, R₃ es independientemente alquilo C₁₋₆ o alcoxi C₁₋₆ alquilo (C₁₋₆); R₃ está opcionalmente sustituido con 1-4 hidroxilo.

(96) En una realización, R₃ es metilo,  o .

(97) En una realización, -Z es un anillo heteroaromático de 5 miembros que contiene 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre oxígeno y nitrógeno.

(98) En una realización, -Z es ,  o .

(99) En una realización, R₁ es alquilo C₁₋₆ o cicloalquilo C₃₋₆ alquilo (C₁₋₆), y R₁ está opcionalmente sustituido con 1-4 halógenos.

(100) En una realización, R₁ es metilo, etilo,  o .

(101) En una realización, R₂ es fenilo o heteroarilo; el heteroarilo es un heteroarilo de 5 a 10 miembros, en donde los heteroátomos son nitrógeno y/u oxígeno, y el número de heteroátomos es 1-4; preferentemente un heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros o un heteroarilo bicíclico de 9 a 10 miembros.

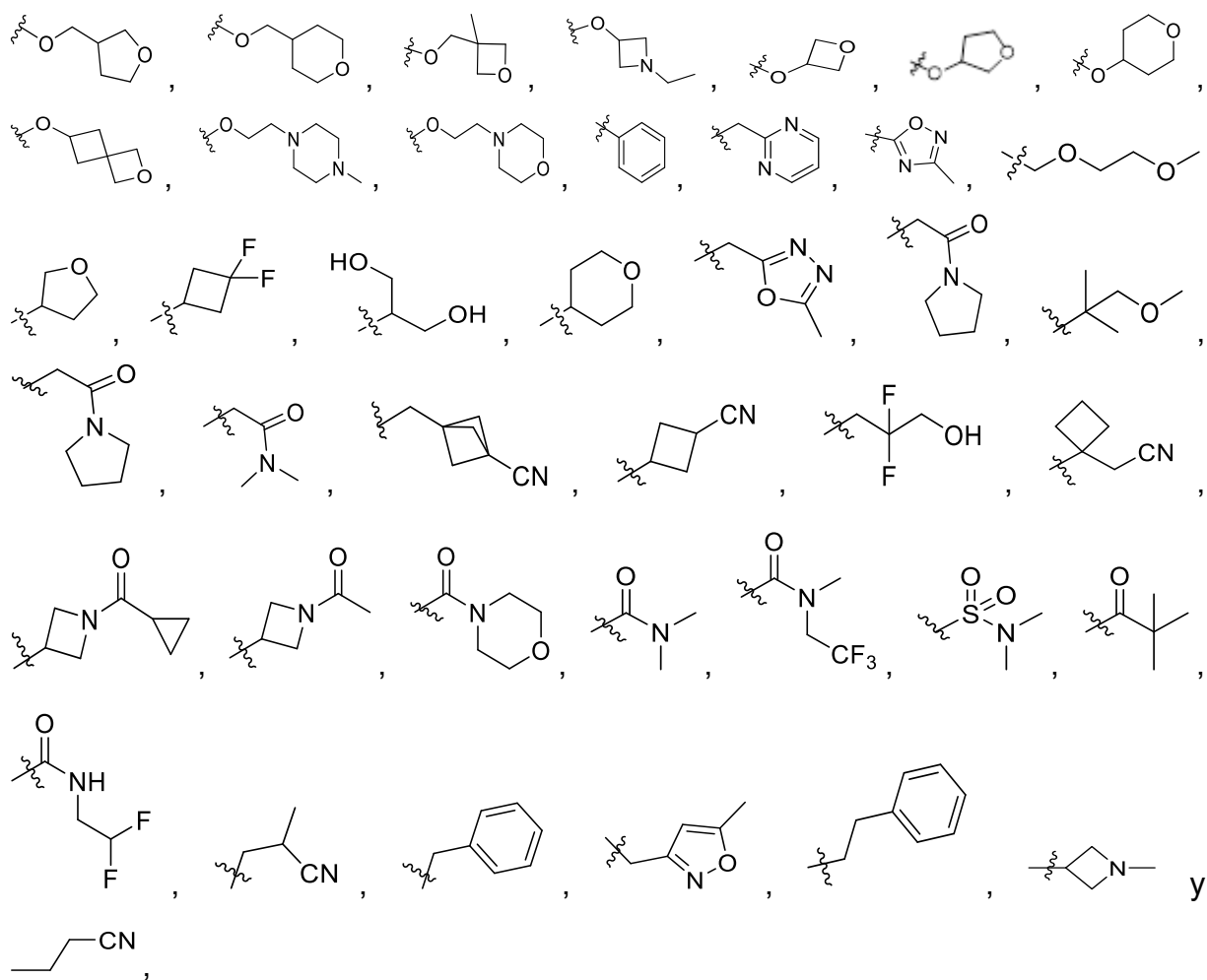
(102) En una realización, R₂ es fenilo, triazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, pirazolopiridilo, pirrolopiridilo, piridopirrolonilo, naftiridinilo, quinolilo,

(103) preferentemente piridilo, piridazinilo,

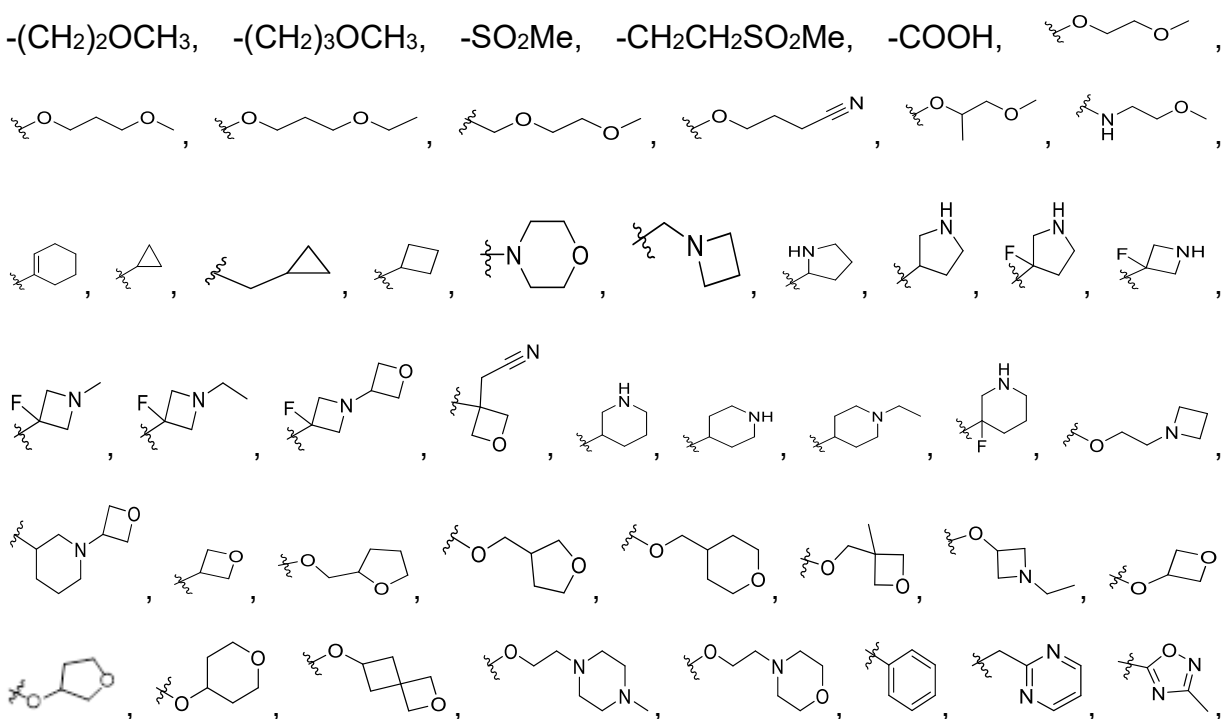
   o

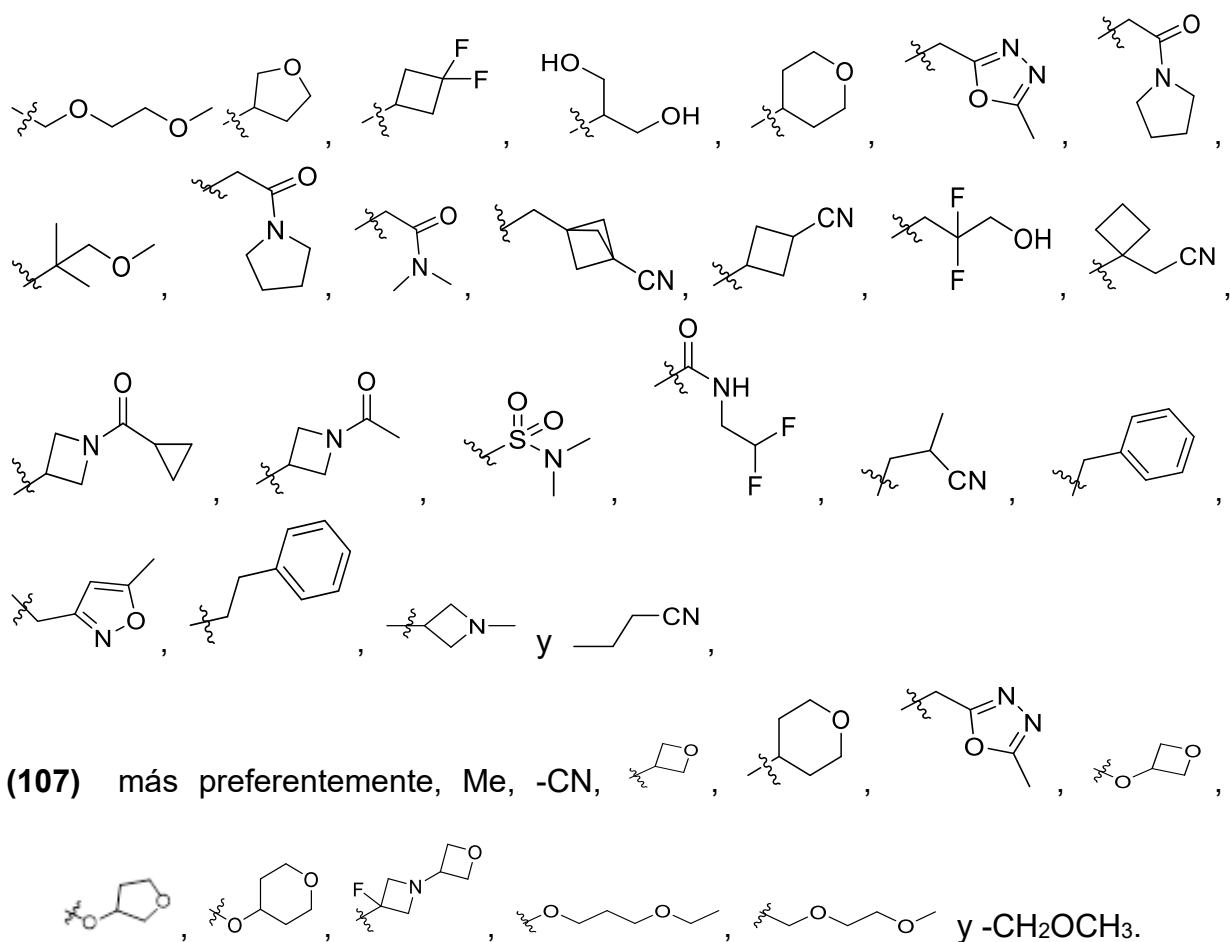
(105) En una realización, el R₂ está sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en Me, -Et, -iPr, -CF₃, -OCF₃, -OCHF₂, -Cl, -F, -CN, -OMe, -OEt, -NMe₂, -CH₂CF₃, -(CH₂)₂CN, -(CH₂)₃CN, -CH₂NHEt, -OCHF₂, -OCH(CH₃)₂, -CH₂OCH₃, -(CH₂)₂OCH₃, -(CH₂)₃OCH₃, -SO₂Me, -CH₂CH₂SO₂Me, -COOH, , , , , , 

21



(106) preferentemente, Me, -Et, -iPr, -CF₃, -OCF₃, -OCHF₂, -Cl, -F, -CN, -OMe, -OEt, -NMe₂, -CH₂CF₃, -(CH₂)₂CN, -(CH₂)₃CN, -CH₂NHEt, -OCHF₂, -OCH(CH₃)₂, -CH₂OCH₃, -(CH₂)₂OCH₃, -(CH₂)₃OCH₃, -SO₂Me, -CH₂CH₂SO₂Me, -COOH,





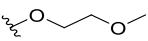
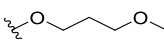
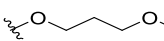
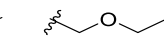
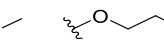
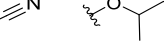
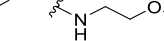
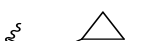
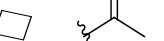
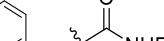
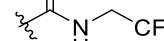
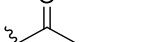
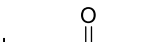
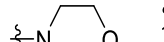
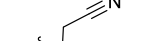
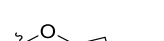
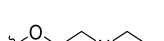
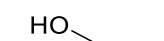
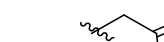
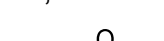
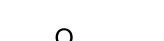
(108) En una realización, R_3 es alquilo C_{1-6} o alcoxi C_{1-6} alquilo (C_{1-6}), y R_3 está opcionalmente sustituido con 1-4 hidroxilo;

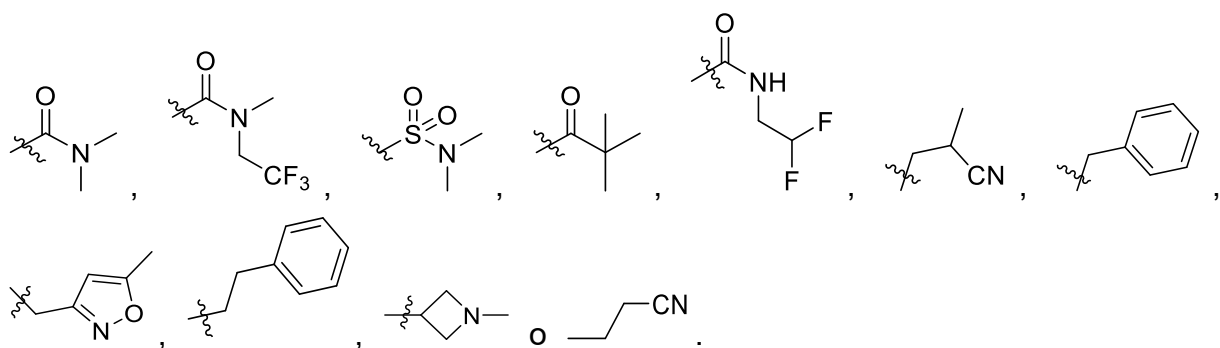
(109) R_1 es alquilo C_{1-6} o cicloalquilo C_{3-6} alquilo (C_{1-6}), y R_1 está opcionalmente sustituido con 1-4 halógenos;

(110) R_2 es fenilo o heteroarilo; R_2 está opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, ciano, oxo, -R, -OR, -C(O)R, cicloalquenilo C_{3-6} , -NR₄R₅, -C(O)NR₄R₅, -COOH, -SO₂-alquilo C_{1-6} y -SO₂NR₆R₇; el -R es -alquilo C_{1-6} , -alquenilo C_{1-6} , -cicloalquilo C_{3-6} , -heterociclilo, -arilo o -heteroarilo; el -OR es -O-alquilo C_{1-6} u -O-heterociclilo; el -C(O)R es -C(O)-alquilo C_{1-6} , -C(O)-alquenilo C_{1-6} , -C(O)-cicloalquilo C_{3-6} o -C(O)-arilo.

(111) En una realización, R_1 es metilo, etilo, o ;

(112) R_3 es metilo, o ;

(113) R₂ es fenilo, triazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, pirazolopiridilo, pirrolopiridilo, piridopirrolonilo, naftiridinilo, quinolilo, imidazopiridilo, dioxinopiridilo, piridooxazinilo, pirazolopirimidinilo, piridopirazolilo, piridopirrolilo, piridopirazolilo, piridonilo, piridoimidazolilo, piridotriazolilo, piridonilo, piridotriazolilo, piridazinonilo, heteronaftilo, naftiridinonilo, imidazopiridazinilo, indolilo o diazanaftilo, y R₂ está opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en Me, -Et, -iPr, -CF₃, -OCF₃, -OCHF₂, -Cl, -F, -CN, -OMe, -OEt, -NMe₂, -CH₂CF₃, -(CH₂)₂CN, -(CH₂)₃CN, -CH₂NHEt, -OCHF₂, -OCH(CH₃)₂, -CH₂OCH₃, -(CH₂)₂OCH₃, -(CH₂)₃OCH₃, -SO₂Me, -CH₂CH₂SO₂Me, -COOH, , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , 



(114) En una realización, R_3 es alquilo C_{1-6} o alcoxi C_{1-6} alquilo (C_{1-6}), y R_3 está opcionalmente sustituido con 1-4 hidroxilo;

(115) R_1 es alquilo C_{1-6} o cicloalquilo C_{3-6} alquilo (C_{1-6}), y R_1 está opcionalmente sustituido con 1-4 halógenos;

(116) R_2 es fenilo o heteroarilo; R_2 está opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, ciano, oxo, -R, -OR, cicloalquenilo C_{3-6} , $-NR_4R_5$, $-SO_2$ -alquilo C_{1-6} y $-SO_2NR_6R_7$; el -R es -alquilo C_{1-6} , -alquenilo C_{1-6} , -cicloalquilo C_{3-6} , -heterociclilo, -arilo o -heteroarilo; el -OR es -O-alquilo C_{1-6} o -heterociclilo; el $-C(O)R$ es $-C(O)$ -alquilo C_{1-6} , $-C(O)$ -alquenilo C_{1-6} , $-C(O)$ -cicloalquilo C_{3-6} o $-C(O)$ -arilo.

(117) En una realización, R_3 es alquilo C_{1-6} o alcoxi C_{1-6} alquilo (C_{1-6}), y R_3 está opcionalmente sustituido con 1-4 hidroxilo;

(118) R_1 es alquilo C_{1-6} o cicloalquilo C_{3-6} alquilo (C_{1-6}), y R_1 está opcionalmente sustituido con 1-4 halógenos;

(119) R_2 es fenilo o heteroarilo, y el heteroarilo es un heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros o un heteroarilo bicíclico de 9 a 10 miembros, y el heteroarilo bicíclico de 9 a 10 miembros es un heteroarilo de 5 a 6 miembros condensado con un heteroarilo de 5 a 6 miembros;

(120) R_2 está opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, ciano, oxo, -R, -OR,

cicloalquenilo C₃₋₆, -NR₄R₅, -SO₂-alquilo C₁₋₆ y -SO₂NR₆R₇; el -R es -alquilo C₁₋₆, -alquenilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆, -heterociclilo, -arilo o -heteroarilo; el -OR es -O-alquilo C₁₋₆ o -heterociclilo; el -C(O)R es -C(O)-alquilo C₁₋₆, -C(O)-alquenilo C₁₋₆, -C(O)-cicloalquilo C₃₋₆ o -C(O)-arilo.

(121) En una realización, R₃ es alquilo C₁₋₆;

(122) R₁ es alquilo C₁₋₆;

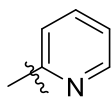
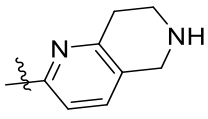
(123) R₂ es heteroarilo, y el heteroarilo es un heteroarilo bicíclico de 9 a 10 miembros de un heteroarilo de 5 a 6 miembros condensado con un heterociclilo de 5 a 6 miembros;

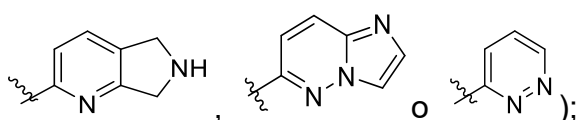
(124) R₂ está opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, ciano, oxo, -R, -OR, cicloalquenilo C₃₋₆, -NR₄R₅, -SO₂-alquilo C₁₋₆ y -SO₂NR₆R₇; el -R es -alquilo C₁₋₆, -alquenilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆, -heterociclilo, -arilo o -heteroarilo; el -OR es -O-alquilo C₁₋₆ o -heterociclilo; el -C(O)R es -C(O)-alquilo C₁₋₆, -C(O)-alquenilo C₁₋₆, -C(O)-cicloalquilo C₃₋₆ o -C(O)-arilo.

(125) En una realización, R₁ es alquilo C₁₋₆ (tal como metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, *sec*-butilo o *terc*-butilo);

(126) R₃ es alquilo C₁₋₆ (tal como metilo, etilo, *n*-propilo o isopropilo, como otro ejemplo, metilo);

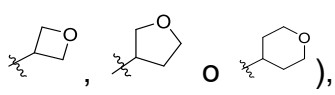
(127) R₂ es un heteroarilo; el heteroarilo es un heteroarilo de 5 a 10 miembros, el heteroátomo es N, y el número de heteroátomos es 1, 2 o 3 (por ejemplo, un heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros o un heteroarilo bicíclico de 9 a 10 miembros; como otro ejemplo, piridilo, pirazolopiridilo, tetrahidronaftiridinilo, pirrolopiridilo, piridazinilo o

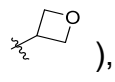
imidazopiridazinilo; y como otro ejemplo más, , ,

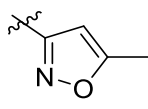


(128) R_2 está opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en ciano, -R u -OR;

(129) R es independientemente alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, *sec*-butilo o *terc*-butilo, como otro ejemplo, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo o *terc*-butilo) o heterociclilo R (como otro ejemplo, un heterociclilo de 3 a 10 miembros, en donde el heteroátomo es nitrógeno y/u oxígeno, y el número de heteroátomos es 1, 2 o 3, como otro ejemplo, un monoheterociclilo de 5 a 6 miembros o un heteroespirociclilo de 7 a 8 miembros, en donde los heteroátomos son nitrógeno y/u oxígeno, y el número de heteroátomos es 1 o 2, y como otro ejemplo más, morfolinilo, pirrolidinilo, azetidinilo, oxetanilo, piperidinilo, tetrahidropirranilo,

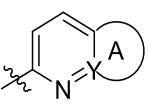
tetrahidrofuranilo o 2-oxo-[3,3]heptilo, como otro ejemplo más, , R está opcionalmente sustituido con 1-3 R' ;

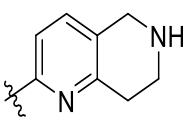
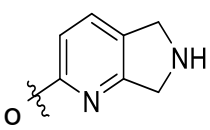
(130) R' es independientemente halógeno, hidroxilo, heterociclilo de 3 a 9 miembros sustituido con 1-3 R'^{-3} (por ejemplo, monoheterociclilo de 4 a 6 miembros, en donde los heteroátomos son nitrógeno y/u oxígeno, y el número de heteroátomos es 1 o 2, como otro ejemplo, piperazinilo u oxetanilo, como otro ejemplo más, ,)

heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido con R'^{-1} (por ejemplo, ) o alcoxi (C_{1-6}) (por ejemplo, metoxi, etoxi, *n*-propoxi, isopropoxi, *n*-butoxi, isobutoxi, *sec*-butoxi o *terc*-butoxi, como otro ejemplo, metoxi, etoxi, *n*-propoxi o isopropoxi, y como otro ejemplo más, metoxi).

(131) En una realización, R_1 es alquilo C_{1-6} (tal como metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, *sec*-butilo o *terc*-butilo);

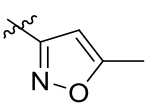
(132) R_3 es alquilo C_{1-6} (tal como metilo, etilo, *n*-propilo o isopropilo, como otro ejemplo, metilo);

(133) R_2 es ; Y es C o N; A es un anillo heterocíclico de 5 a 6 miembros, y el heteroátomo del anillo heterocíclico de 5 a 6 miembros es N, y el número de

heteroátomos es 1 o 2 (por ejemplo,  o );

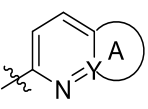
(134) R_2 está opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados entre alquilo C_{1-6} o heterociclilo (el heterociclilo es, por ejemplo, un heterociclilo de 3 a 10 miembros, en donde el heteroátomo es nitrógeno y/u oxígeno, y el número de heteroátomos es 1, 2 o 3, como otro ejemplo, un monoheterociclilo de 5 a 6 miembros o un heteroespirociclilo de 7 a 8 miembros, en donde los heteroátomos son nitrógeno y/u oxígeno, y el número de heteroátomos es 1 o 2, y como otro ejemplo más, morfolinilo, pirrolidinilo, azetidinilo, oxetanilo, piperidinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrofuranilo o 2-oxo-[3,3]heptilo, como otro ejemplo más, , , o );

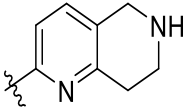
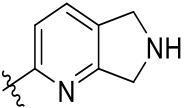
(135) R' es independientemente hidroxilo o un heteroarilo de 5 a 10 miembros

sustituido con 1-3 R'^{-1} (por ejemplo, ).

(136) En una realización, R_1 es alquilo C_{1-6} (tal como metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, *sec*-butilo o *terc*-butilo);

(137) R_3 es alquilo C_{1-6} (tal como metilo, etilo, *n*-propilo o isopropilo, como otro ejemplo, metilo);

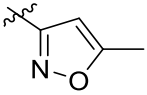
(138) R_2 es ; Y es C o N; A es un anillo heterocíclico de 5 a 6 miembros, y el heteroátomo del anillo heterocíclico de 5 a 6 miembros es N, y el número de

heteroátomos es 1 o 2 (por ejemplo,  o );

(139) R₂ está opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados entre alquilo C₁₋₆ o heterociclilo (el heterociclilo es, por ejemplo, un heterociclilo de 3 a 10 miembros, en donde el heteroátomo es nitrógeno y/u oxígeno, y el número de heteroátomos es 1, 2 o 3, como otro ejemplo, un monoheterociclilo de 5 a 6 miembros o un heteroespirociclilo de 7 a 8 miembros, en donde los heteroátomos son nitrógeno y/u oxígeno, y el número de heteroátomos es 1 o 2, y como otro ejemplo más, morfolinilo, pirrolidinilo, azetidinilo, oxetanilo, piperidinilo, tetrahidropiranilo,

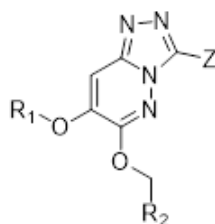
tetrahidrofuranilo o 2-oxo-[3,3]heptilo, como otro ejemplo más, , , o );

(140) R' es independientemente hidroxilo o un heteroarilo de 5 a 10 miembros

sustituido con 1-3 R'¹ (por ejemplo, ).

(141) Cuando R₂ está opcionalmente sustituido con 1-4 alquilo C₁₋₆ o heterociclilo, la posición de la sustitución es en un heteroátomo de un anillo A.

(142) En una realización, en el compuesto I, el isómero *cis-trans* del mismo, el enantiómero del mismo, el diastereómero del mismo, el racemato del mismo, el solvato del mismo, el hidrato del mismo, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo o el profármaco del mismo, algunos grupos pueden definirse como sigue (las definiciones no anotadas se describen en una cualquiera de las realizaciones anteriores):



(I)

(143) en donde, Z es un anillo heteroaromático de 5 o 6 miembros que contiene 1, 2

o 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre oxígeno, nitrógeno y azufre, y el anillo heteroaromático está opcionalmente sustituido con uno o más R₃;

(144) R₃ se selecciona entre halógeno, ciano, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ (alquilo C₁₋₆), cicloalquilo C₃₋₆ alcoxi (C₁₋₆), cicloalquilo C₃₋₆ alcoxi (C₁₋₆) alquilo (C₁₋₆), heterocicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquilo C₃₋₇ alquilo (C₁₋₆), y cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, alquilo C₁₋₆ y alquilamino C₁₋₆;

(145) R₁ se selecciona entre H, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, heterocicloalquilo C₃₋₇, cicloalquilo C₃₋₆ alquilo (C₁₋₆), alcoxi C₁₋₆ alquilo (C₁₋₆), y cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ y alquilamino C₁₋₆;

(146) R₂ es heterociclilo, fenilo o heteroarilo;

(147) R₂ está opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, ciano, oxo, -R, -OR, -C(O)R, -NHR, cicloalquenilo C₃₋₆, -NR₄R₅, -C(O)NR₄R₅, -COOH, -SO₂-alquilo C₁₋₆;

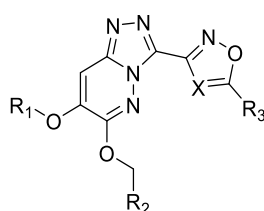
(148) R se selecciona entre H, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, heterociclilo, arilo y heteroarilo, y cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-3 R';

(149) R' se selecciona entre halógeno, ciano, hidroxilo, cicloalquilo C₃₋₆, alquilamino C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, alcoxi (C₁₋₆), ciano o alquilo C₁₋₃ sustituido con halógeno, alquilsulfurilo C₁₋₆, heterociclilo, heteroarilo;

(150) R₄ o R₅ es independientemente H o alquilo C₁₋₆, y cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-5 sustituyentes, los sustituyentes se seleccionan independientemente entre amino, halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₆ y alcoxi C₁₋₆.

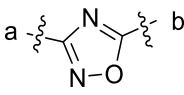
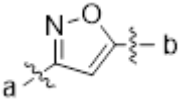
(151) En una realización, en el compuesto I, el isómero *cis-trans* del mismo, el enantiómero del mismo, el diastereómero del mismo, el racemato del mismo, el solvato del mismo, un hidrato del mismo, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo o el profármaco del mismo, algunos grupos pueden definirse como sigue (las definiciones no anotadas se describen en una cualquiera de las realizaciones anteriores):

(152) la fórmula I puede estar representada adicionalmente por la fórmula II,



(II)

(153) En una realización, cuando el Z es un anillo heteroaromático de 5 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre oxígeno, nitrógeno y azufre, el anillo heteroaromático de 5 miembros que contiene 1, 2, o 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre oxígeno, nitrógeno y azufre es, por ejemplo, un anillo heteroaromático de 5 elementos que contiene 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre oxígeno, nitrógeno y azufre, por ejemplo,

isoxazol, como otro ejemplo, , como otro ejemplo más, , el extremo b del mismo está conectado al R₃.

(154) En una realización, cuando el R₃ es alquilo C₁₋₆, el alquilo C₁₋₆ es, por ejemplo, alquilo C₁₋₃, como otro ejemplo, metilo, etilo, *n*-propilo o isopropilo, y como otro ejemplo más, metilo.

(155) En una realización, cuando el R₃ es alcoxi C₁₋₆ alquilo C₁₋₆, un extremo alquílico del mismo puede estar conectado al Z.

(156) En una realización, cuando el R₃ es alcoxi C₁₋₆ alquilo C₁₋₆, el alcoxi C₁₋₆ es, por ejemplo, alcoxi C₁₋₃, como otro ejemplo, metoxi, etoxi, *n*-propoxi, isopropoxi, y como otro ejemplo más, metoxi.

(157) En una realización, cuando el R₃ es alcoxi C₁₋₆ alquilo C₁₋₆, el alquilo C₁₋₆ es, por ejemplo, alquilo C₁₋₃, como otro ejemplo, metilo, etilo, *n*-propilo o isopropilo, y como otro ejemplo más, metilo.

(158) En una realización, cuando el R₃ es alquilo C₁₋₆ sustituido con hidroxilo, el alquilo C₁₋₆ es alquilo C₁₋₃, como otro ejemplo, metilo, etilo, *n*-propilo o isopropilo, y como otro ejemplo más, metilo.

(159) En una realización, cuando el R₃ está sustituido con uno o más sustituyentes, el número de sustituyentes es, por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5, y como otro ejemplo, 1 o 2.

(160) En una realización, cuando el Z está sustituido con uno o más R₃, el número de sustituyentes es, por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5, y como otro ejemplo, 1 o 2.

(161) En una realización, cuando el R₁ es alquilo C₁₋₆, el alquilo C₁₋₆ es, por ejemplo, alquilo C₁₋₃, como otro ejemplo, metilo, etilo, *n*-propilo o isopropilo, y como otro ejemplo más, metilo o etilo.

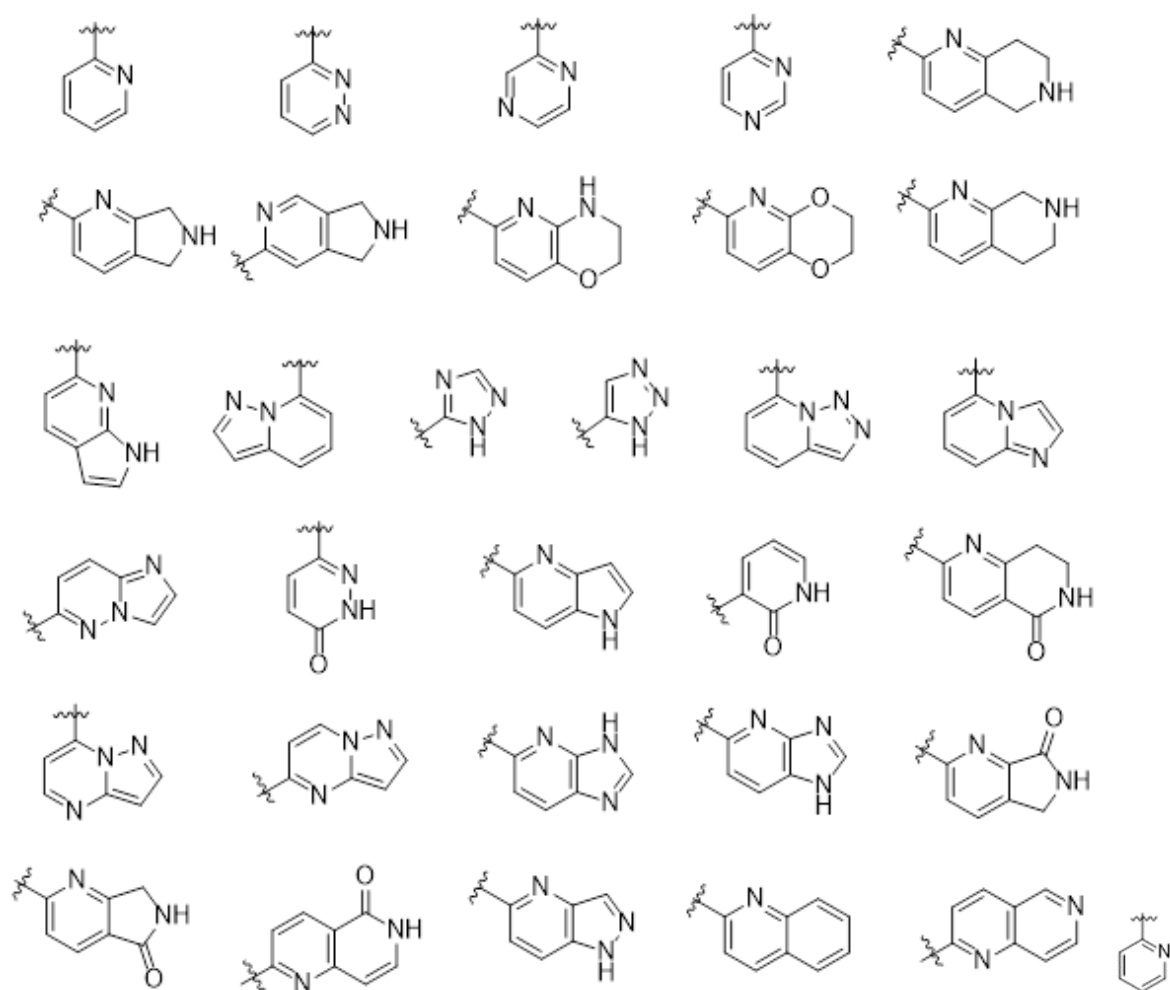
(162) En una realización, cuando el R₁ es cicloalquilo C₃₋₆ alquilo (C₁₋₆), el alquilo C₁₋₆ es, por ejemplo, alquilo C₁₋₃, como otro ejemplo, metilo, etilo, *n*-propilo o isopropilo, y como otro ejemplo más, metilo.

(163) En una realización, cuando el R₁ es cicloalquilo C₃₋₆ alquilo (C₁₋₆), el cicloalquilo C₃₋₆ es, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo, y como otro ejemplo, ciclopropilo o ciclobutilo.

(164) En una realización, cuando el R₁ está sustituido con halógeno, el halógeno es, por ejemplo, flúor, cloro, bromo o yodo, y como otro ejemplo, flúor.

(165) En una realización, cuando el R₁ está sustituido con 1-4 grupos, el número de sustituyentes es, por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5, y como otro ejemplo, 1 o 2.

(166) En una realización, cuando el R₂ es heteroarilo, el heteroarilo es, por ejemplo, triazolilo, piridilo, piridopirrolonilo, piridopirrolilo, piridopirazolilo, piridonilo, piridoimidazolilo, piridotriazolilo, piridooxazinilo, dioxinopiridilo, piridazinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinonilo, pirazolopirimidinilo, heteronaftilo, naftiridinonilo, imidazopiridazinilo, naftiridinilo, quinolilo, tales como 1,2,4-triazolilo, diazanaftilo, por ejemplo,



(167) En una realización, cuando el R₂ está sustituido con 1-4 sustituyentes, el número de sustituyentes es, por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5, y como otro ejemplo, 1 o 2.

(168) En una realización, cuando el R₂ está sustituido con halógeno, el halógeno es, por ejemplo, flúor, cloro, bromo o yodo, y como otro ejemplo, flúor o cloro.

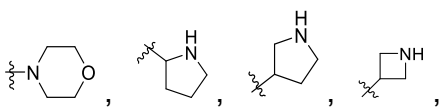
(169) En una realización, cuando el R₂ está sustituido con -SO₂-alquilo C₁₋₆, el alquilo C₁₋₆ es, por ejemplo, alquilo C₁₋₃, como otro ejemplo, metilo y etilo.

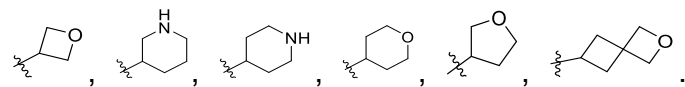
(170) En una realización, cuando el R es alquilo C₁₋₆, el alquilo C₁₋₆ es, por ejemplo, alquilo C₁₋₃, como otro ejemplo, metilo, etilo, *n*-propilo o isopropilo.

(171) En una realización, cuando el R es alcoxi C₁₋₆, el alcoxi C₁₋₆ es, por ejemplo, alcoxi C₁₋₃, como otro ejemplo, metoxi, etoxi, *n*-propoxi, isopropoxi, y como otro ejemplo más, metoxi.

(172) En una realización, cuando el R es alquenilo C₁₋₆, el alquenilo C₁₋₆ es, por ejemplo, alquenilo C₁₋₃, y como otro ejemplo, etenilo o propenilo.

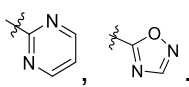
(173) En una realización, cuando el R es heterociclilo, el heterociclilo es, por ejemplo, morfolinilo, pirrolidinilo, azetidino, oxetanilo, piperidinilo, tetrahidropiranilo,

tetrahidrofuranilo, anillo espiro, como otro ejemplo, ,

.

(174) En una realización, cuando el R es cicloalquilo C₃₋₆, el cicloalquilo C₃₋₆ es, por ejemplo, ciclohexenilo, ciclopropilo, ciclobutenilo, como otro ejemplo, .

(175) En una realización, cuando el R es heteroarilo, el heteroarilo es, por ejemplo,

pirimidinilo, oxadiazolilo, y como otro ejemplo, .

(176) En una realización, cuando el R está sustituido con 1-3 R', el número de sustituyentes es, por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5, y como otro ejemplo, 1, 2 o 3.

(177) En una realización, cuando el R' es alcoxi C₁₋₆, el alcoxi C₁₋₆ es, por ejemplo, alcoxi C₁₋₃, como otro ejemplo, metoxi, etoxi, *n*-propoxi, isopropoxi, y como otro ejemplo más, metoxi.

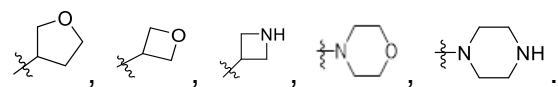
(178) En una realización, cuando el R' es alquilamino C₁₋₆, el alquilamino C₁₋₆ es, por ejemplo, alquilamino C₁₋₃, como otro ejemplo, etilamino, como otro ejemplo más, NH₂.

(179) En una realización, cuando el R' es halógeno, el halógeno es, por ejemplo, flúor, cloro, bromo o yodo, y como otro ejemplo, flúor.

(180) En una realización, cuando el R' es cicloalquilo C₃₋₆, el cicloalquilo C₃₋₆ es, por ejemplo, ciclopropilo.

(181) En una realización, cuando el R' es heteroarilo, el heteroarilo es, por ejemplo, pirimidinilo, y como otro ejemplo, .

(182) En una realización, cuando el R' es heterociclilo, el heterociclilo es, por ejemplo, tetrahidrofuranilo, oxetanilo, azetidinilo, morfolinilo, piperazinilo, y como otro ejemplo,



(183) En una realización, cuando el R' es alquilsulfurilo C₁₋₆, el alquilsulfurilo C₁₋₆ es, por ejemplo, -SO₂Me, -CH₂CH₂SO₂Me, y como otro ejemplo, -SO₂Me.

(184) En una realización, cuando el R₄ o R₅ es alquilo C₁₋₆, el alquilo C₁₋₆ es, por

ejemplo, alquilo C₁₋₃, como otro ejemplo, metilo, etilo, *n*-propilo o isopropilo, y como otro ejemplo más, metilo, etilo o *n*-propilo.

(185) En una realización, cuando el R₄ o R₅ es halógeno, el halógeno es, por ejemplo, flúor, cloro, bromo o yodo, y como otro ejemplo, flúor.

(186) En una realización, cuando el R₄ y R₅ están sustituidos con 1-5 sustituyentes, los sustituyentes son, por ejemplo, halógeno, como otro ejemplo, flúor, cloro, bromo o yodo, y como otro ejemplo más, flúor.

(187) En una realización, cuando el R₄ o R₅ están opcionalmente sustituidos con 1-5 sustituyentes, el número de sustituyentes es, por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5, y como otro ejemplo, 1 o 2 o 3.

(188) En una realización, X es N o CH;

(189) R₁ se selecciona entre alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con halógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido con cicloalquilo C₃₋₆;

(190) R₃ se selecciona entre alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con hidroxilo y alquilo C₁₋₆ sustituido con alcoxi C₁₋₆.

(191) R₂ es fenilo o heteroarilo;

(192) R₂ está opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, ciano, oxo, -R, -OR, -C(O)R, -NHR, cicloalquenilo C₃₋₆, -NR₄R₅, -C(O)NR₄R₅, -COOH, -SO₂-alquilo C₁₋₆;

(193) R se selecciona entre H, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, heterociclilo, arilo y heteroarilo, y cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-3 R'.

(194) R' se selecciona entre halógeno, ciano, hidroxilo, cicloalquilo C₃₋₆, alquilamino

C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, alcoxi (C₁₋₆), alquilo C₁₋₃ sustituido con ciano o halógeno, alquilsulfurilo C₁₋₆, heterociclilo, heteroarilo;

(195) R₄ o R₅ es independientemente H o alquilo C₁₋₆, y el alquilo C₁₋₆ puede estar sustituido con 1-5 sustituyentes, los sustituyentes se seleccionan independientemente entre amino, halógeno, alcoxi C₁₋₆ sustituido con halógeno, hidroxilo y alcoxi C₁₋₆.

(196) En una realización, X es N o CH;

(197) R₁ se selecciona entre alquilo C₁₋₃, alquilo C₁₋₃ sustituido con flúor o alquilo C₁₋₃ sustituido con cicloalquilo C₃₋₆;

(198) R₃ se selecciona entre alquilo C₁₋₃, alquilo C₁₋₃ sustituido con hidroxilo o alquilo C₁₋₃ sustituido con alcoxi C₁₋₃.

(199) R₂ es fenilo o heteroarilo;

(200) R₂ está opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, ciano, oxo, -R, -OR, -C(O)R, -NHR, cicloalquenilo C₃₋₆, -NR₄R₅, -C(O)NR₄R₅, -COOH, -SO₂-alquilo C₁₋₆;

(201) R se selecciona entre H, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, heterociclilo, arilo y heteroarilo, y cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-3 R'.

(202) R' se selecciona entre halógeno, ciano, hidroxilo, cicloalquilo C₃₋₆, alquilamino C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, alcoxi (C₁₋₆), ciano o alquilo C₁₋₃ sustituido con halógeno, alquilsulfurilo C₁₋₆, heterociclilo, heteroarilo;

(203) R₄ o R₅ es independientemente H o alquilo C₁₋₆, y el alquilo C₁₋₆ puede estar sustituido con 1-5 sustituyentes, y los sustituyentes se seleccionan independientemente entre amino, halógeno, alcoxi C₁₋₆ sustituido con halógeno, hidroxilo y alcoxi C₁₋₆.

(204) En una realización, X es N o CH;

- (205)** R₁ se selecciona entre metilo, etilo, ciclopropilmetilo, difluorometilo;
- (206)** R₃ se selecciona entre metilo, hidroximetilo, metoximetilo;
- (207)** R₂ es fenilo o heteroarilo;
- (208)** R₂ está opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, ciano, oxo, -R, -OR, -C(O)R, -NHR, cicloalquenilo C₃₋₆, -NR₄R₅, -C(O)NR₄R₅, -COOH, -SO₂-alquilo C₁₋₆;
- (209)** R se selecciona entre H, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, heterociclilo, arilo y heteroarilo, y cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-3 R'.
- (210)** R' se selecciona entre halógeno, ciano, hidroxilo, cicloalquilo C₃₋₆, alquilamino C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, alcoxi (C₁₋₆), ciano o alquilo C₁₋₃ sustituido con halógeno, alquilsulfurilo C₁₋₆, heterociclilo, heteroarilo;
- (211)** R₄ o R₅ es independientemente H o alquilo C₁₋₆, y el alquilo C₁₋₆ puede estar sustituido con 1-5 sustituyentes, los sustituyentes se seleccionan independientemente entre amino, halógeno, alcoxi C₁₋₆ sustituido con halógeno, hidroxilo y alcoxi C₁₋₆.
- (212)** En una realización, X es N o CH;
- (213)** R₁ se selecciona entre alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con halógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido con cicloalquilo C₃₋₆;
- (214)** R₃ se selecciona entre alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con hidroxilo y alquilo C₁₋₆ sustituido con alcoxi C₁₋₆;
- (215)** R₂ se selecciona entre fenilo, triazolilo, piridilo, triazolopiridilo, piridinonilo, piridazinilo, piridazinonilo, pirazinilo, pirimidinilo, pirazolopirimidinilo, pirrolopiridilo, dihidropirrolopiridilo, dihidropirrolidinpiridilo, pirazolopiridilo, imidazopiridilo, imidazopiridazinilo, piridooxazinilo, 1,4-dioxinopiridilo, imidazopiridazinilo, heteronaftilo, naftiridinilo, naftiridinonilo, dihidronaftiridinonilo, quinolilo;
- (216)** R₂ está opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados

independientemente del grupo que consiste en halógeno, ciano, oxo, -R, -OR, -C(O)R, -NHR, cicloalquenilo C₃₋₆, -NR₄R₅, -C(O)NR₄R₅, -COOH, -SO₂-alquilo C₁₋₆;

(217) R se selecciona entre alquilo C₁₋₆, alquenilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, heterociclilo, arilo y heteroarilo, y cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-3 R';

(218) R' se selecciona entre halógeno, ciano, cicloalquilo C₃₋₆, alquilamino C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, alcoxi (C₁₋₆), ciano o alquilo C₁₋₃ sustituido con halógeno, alquilsulfurilo C₁₋₆, heterociclilo, heteroarilo;

(219) R₄ o R₅ se selecciona independientemente entre H, alquilo C₁₋₆ sustituido con 1-5 halógenos.

(220) En una realización, X es N o CH;

(221) R₁ se selecciona entre alquilo C₁₋₃, alquilo C₁₋₃ sustituido con flúor o alquilo C₁₋₃ sustituido con cicloalquilo C₃₋₆;

(222) R₃ se selecciona entre alquilo C₁₋₃, alquilo C₁₋₃ sustituido con hidroxilo y alquilo C₁₋₃ sustituido con alcoxi C₁₋₃.

(223) R₂ se selecciona entre fenilo, triazolilo, piridilo, triazolopiridilo, piridonilo, piridazinilo, piridazinonilo, pirazinilo, pirimidinilo, pirazolopirimidinilo, pirrolopiridilo, dihidropirrolopiridilo, dihidropirrolidinpiridilo, pirazolopiridilo, imidazopiridilo, imidazopiridazinilo, piridooxazinilo, 1,4-dioxinopiridilo, imidazopiridazinilo, heteronaftilo, naftiridinilo, naftiridinonilo, dihidronaftiridinonilo, quinolilo;

(224) R₂ está opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, ciano, oxo, -R, -OR, -C(O)R, -NHR, cicloalquenilo C₃₋₆, -NR₄R₅, -C(O)NR₄R₅, -COOH, -SO₂-alquilo C₁₋₆;

(225) R se selecciona entre alquilo C₁₋₆, alquenilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, heterociclilo, arilo y heteroarilo, y cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-3 R';

(226) R' se selecciona entre halógeno, ciano, cicloalquilo C₃₋₆, alquilamino C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, alcoxi (C₁₋₆), alquilo C₁₋₃ sustituido con ciano o halógeno, alquilsulfurilo C₁₋₆,

heterociclilo, heteroarilo;

(227) R₄ o R₅ se selecciona independientemente entre H, alquilo C₁₋₆ sustituido con 1-5 halógenos.

(228) En una realización, X es N o CH;

(229) R₁ se selecciona entre metilo, etilo, ciclopropilmetilo, difluorometilo;

(230) R₃ se selecciona entre metilo, hidroximetilo, metoximetilo.

(231) R₂ se selecciona entre fenilo, triazolilo, piridilo, triazolopiridilo, piridonilo, piridazinilo, piridazinonilo, pirazinilo, pirimidinilo, pirazolopirimidinilo, pirrolopiridilo, dihidropirrolopiridilo, dihidropirrolidinpiridilo, pirazolopiridilo, imidazopiridilo, imidazopiridazinilo, piridooxazinilo, 1,4-dioxinopiridilo, imidazopiridazinilo, heteronaftilo, naftiridinilo, naftiridinonilo, dihidronaftiridinonilo, quinolilo;

(232) R₂ está opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, ciano, oxo, -R, -OR, -C(O)R, -NHR, cicloalquenilo C₃₋₆, -NR₄R₅, -C(O)NR₄R₅, -COOH, -SO₂-alquilo C₁₋₆;

(233) R se selecciona entre alquilo C₁₋₆, alquenilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, heterociclilo, arilo y heteroarilo, y cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-3 R';

(234) R' se selecciona entre halógeno, ciano, cicloalquilo C₃₋₆, alquilamino C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, alcoxi (C₁₋₆), alquilo C₁₋₃ sustituido con ciano o halógeno, alquilsulfurilo C₁₋₆, heterociclilo, heteroarilo;

(235) R₄ o R₅ se selecciona independientemente entre H, alquilo C₁₋₆ sustituido con 1-5 halógenos.

(236) En una realización, X es N o CH;

(237) R₁ se selecciona entre alquilo C₁₋₃, alquilo C₁₋₃ sustituido con flúor o alquilo C₁₋₃ sustituido con cicloalquilo C₃₋₆;

(238) R₃ se selecciona entre alquilo C₁₋₃, alquilo C₁₋₃ sustituido con hidroxilo o alquilo

C₁₋₃ sustituido con alcoxi C₁₋₃;

(239) R₂ se selecciona entre fenilo, triazolilo, piridilo, triazolopiridilo, piridonilo, piridazinilo, piridazinonilo, pirazinilo, pirimidinilo, pirazolopirimidinilo, pirrolopiridilo, dihidropirrolopiridilo, dihidropirrolidinpiridilo, pirazolopiridilo, imidazopiridilo, imidazopiridazinilo, piridooxazinilo, 1,4-dioxinopiridilo, imidazopiridazinilo, heteronaftilo, naftiridinilo, naftiridinonilo, dihidronaftiridinonilo, quinolilo;

(240) R₂ está opcionalmente sustituido con 1-2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, ciano, oxo, -R, -OR, -C(O)R, -NHR, ciclohexenilo, -NR₄R₅, -C(O)NR₄R₅, -COOH, -SO₂-alquilo C₁₋₃;

(241) R se selecciona entre alquilo C₁₋₃, alquenilo C₁₋₃, ciclopropilo, ciclobutilo, morfolinilo, pirrolidinilo, azetidinilo, oxetanilo, piperidinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrofuranilo, anillo espiro, arilo, pirimidinilo, oxadiazolilo, y cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-3 R';

(242) R' se selecciona entre halógeno, ciano, ciclopropilo, alquilamino C₁₋₃, alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, alquilo C₁₋₃ sustituido con ciano o halógeno, alquilsulfurilo C₁₋₃, tetrahidrofuranilo, oxetanilo, azetidinilo, morfolinilo, piperazinilo, metilpiperazinilo, pirimidinilo;

(243) R₄ o R₅ se selecciona entre H, alquilo C₁₋₃ sustituido con 1-3 flúor.

(244) En una realización, X es N o CH;

(245) R₁ se selecciona entre metilo, etilo, ciclopropilmetilo, difluorometilo;

(246) R₃ se selecciona entre metilo, hidroximetilo, metoximetilo.

(247) R₂ se selecciona entre fenilo, triazolilo, piridilo, triazolopiridilo, piridonilo, piridazinilo, piridazinonilo, pirazinilo, pirimidinilo, pirazolopirimidinilo, pirrolopiridilo, dihidropirrolopiridilo, dihidropirrolidinpiridilo, pirazolopiridilo, imidazopiridilo, imidazopiridazinilo, piridooxazinilo, 1,4-dioxanopiridilo, imidazopiridazinilo, heteronaftilo, naftiridinilo, naftiridinonilo, dihidronaftiridinonilo, quinolinilo;

(248) R₂ está opcionalmente sustituido con 1-2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, ciano, oxo, -R, -OR, -C(O)R, -NHR, ciclohexenilo, -NR₄R₅, -C(O)NR₄R₅, -COOH, -SO₂-alquilo C₁₋₃;

(249) R se selecciona entre alquilo C₁₋₃, alquenilo C₁₋₃, ciclopropilo, ciclobutilo, morfolinilo, pirrolidinilo, azetidinilo, oxetanilo, piperidinilo, tetrahidropiranilo, tetrahydrofuranilo, anillo espiro, arilo, pirimidinilo, oxadiazolilo, y cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-3 R';

(250) R' se selecciona entre halógeno, ciano, ciclopropilo, alquilamino C₁₋₃, alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, alquilo C₁₋₃ sustituido con ciano o halógeno, alquilsulfurilo C₁₋₃, tetrahydrofuranilo, oxetanilo, azetidinilo, morfolinilo, piperazinilo, metilpiperazinilo, pirimidinilo;

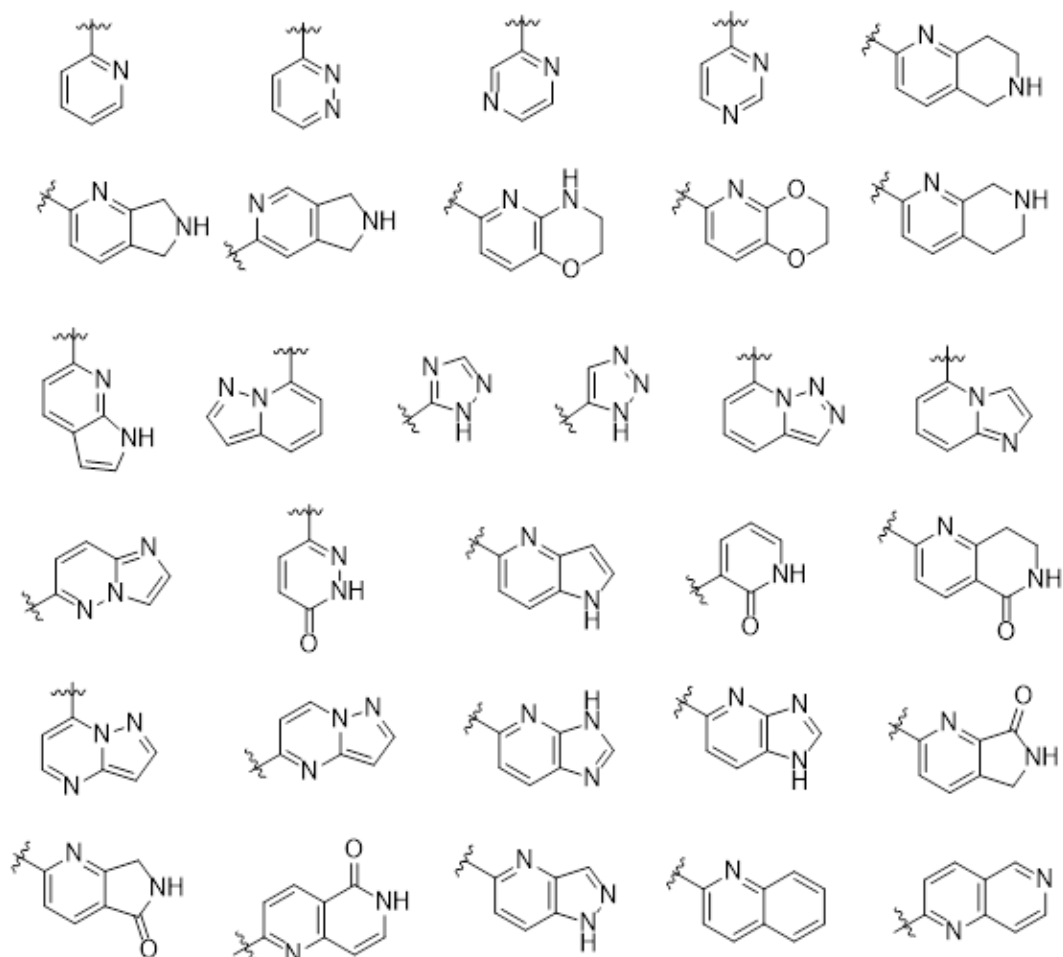
(251) R₄ o R₅ se selecciona entre H, alquilo C₁₋₃ sustituido con 1-3 flúor.

(252) En una realización, X es N o CH;

(253) R₁ se selecciona entre metilo, etilo, ciclopropilmetilo, difluorometilo;

(254) R₃ se selecciona entre metilo, hidroximetilo, metoximetilo.

(255) R₂ se selecciona entre fenilo y los siguientes sustituyentes:



(256) R_2 está opcionalmente sustituido con 1-2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, ciano, oxo, -R, -OR, -C(O)R, -NHR, ciclohexenilo, -NR₄R₅, -C(O)NR₄R₅, -COOH, -SO₂-alquilo C₁₋₃;

(257) R se selecciona entre alquilo C₁₋₃, alquenilo C₁₋₃, ciclopropilo, ciclobutilo, morfolinilo, pirrolidinilo, azetidino, oxetanilo, piperidinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrofuranilo, anillo espiro, arilo, pirimidinilo, oxadiazolilo, y cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-3 R';

(258) R' se selecciona entre halógeno, ciano, ciclopropilo, alquilamino C₁₋₃, alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, alquilo C₁₋₃ sustituido con ciano o halógeno, alquilsulfurilo C₁₋₃, tetrahidrofuranilo, oxetanilo, azetidino, morfolinilo, piperazinilo, metilpiperazinilo, pirimidinilo;

(259) R₄ o R₅ se selecciona entre H, alquilo C₁₋₃ sustituido con 1-3 flúor.

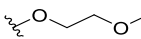
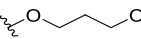
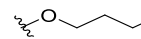
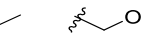
(260) En una realización, X es N o CH;

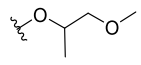
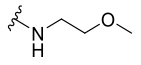
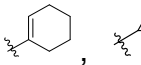
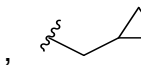
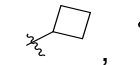
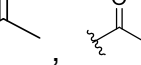
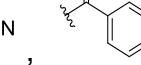
(261) R₁ se selecciona entre metilo, etilo, ciclopropilmetilo, difluorometilo;

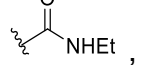
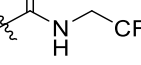
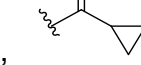
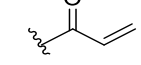
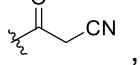
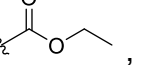
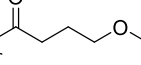
(262) R₃ se selecciona entre metilo, hidroximetilo, metoximetilo.

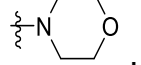
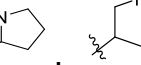
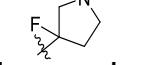
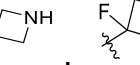
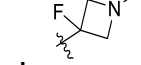
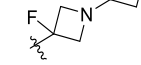
(263) R₂ se selecciona entre fenilo, triazolilo, piridilo, triazolopiridilo, piridonilo, piridazinilo, piridazinonilo, pirazinilo, pirimidinilo, pirazolopirimidinilo, pirrolopiridilo, dihidropirrolopiridilo, dihidropirrolidinpiridilo, pirazolopiridilo, imidazopiridilo, imidazopiridazinilo, piridooxazinilo, 1,4-dioxinopiridilo, imidazopiridazinilo, heteronaftilo, naftiridinilo, naftiridinonilo, dihidronaftiridinonilo, quinolilo;

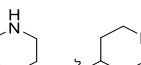
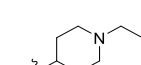
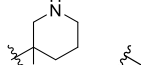
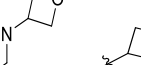
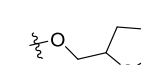
(264) R₂ está opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en -Me, -Et, -iPr, -CF₃, -OCF₃, -OCHF₂, -Cl, -F, -CN, -OMe, -OEt, -NMe₂, -CH₂CF₃, -(CH₂)₂CN, -(CH₂)₃CN, -CH₂NHEt, -OCHF₂, -OCH(CH₃)₂, -CH₂OCH₃, -(CH₂)₂OCH₃, -(CH₂)₃OCH₃, -SO₂Me, -CH₂CH₂SO₂Me, -

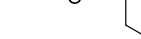
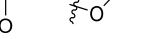
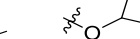
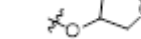
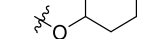
COOH, , , , , ,

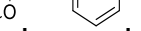
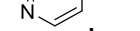
, , , , , , , ,

, , , , , , ,

, , , , , , ,

, , , , , , ,

, , , , , , ,

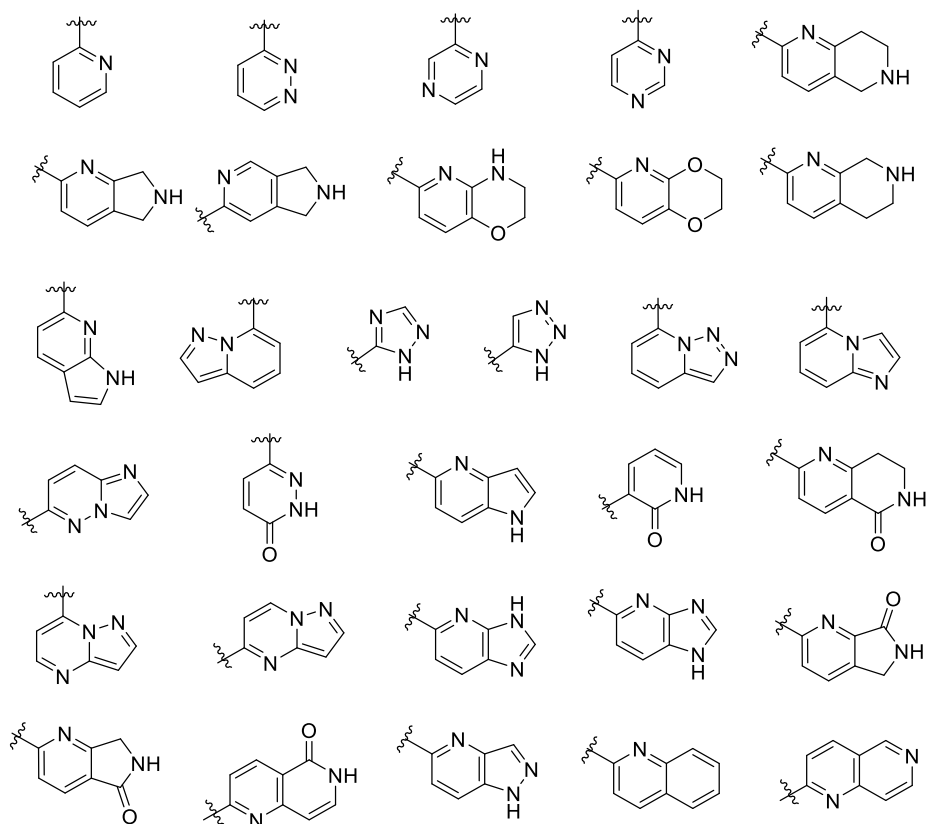
, , , , , , .

(265) En una realización, X es N o CH;

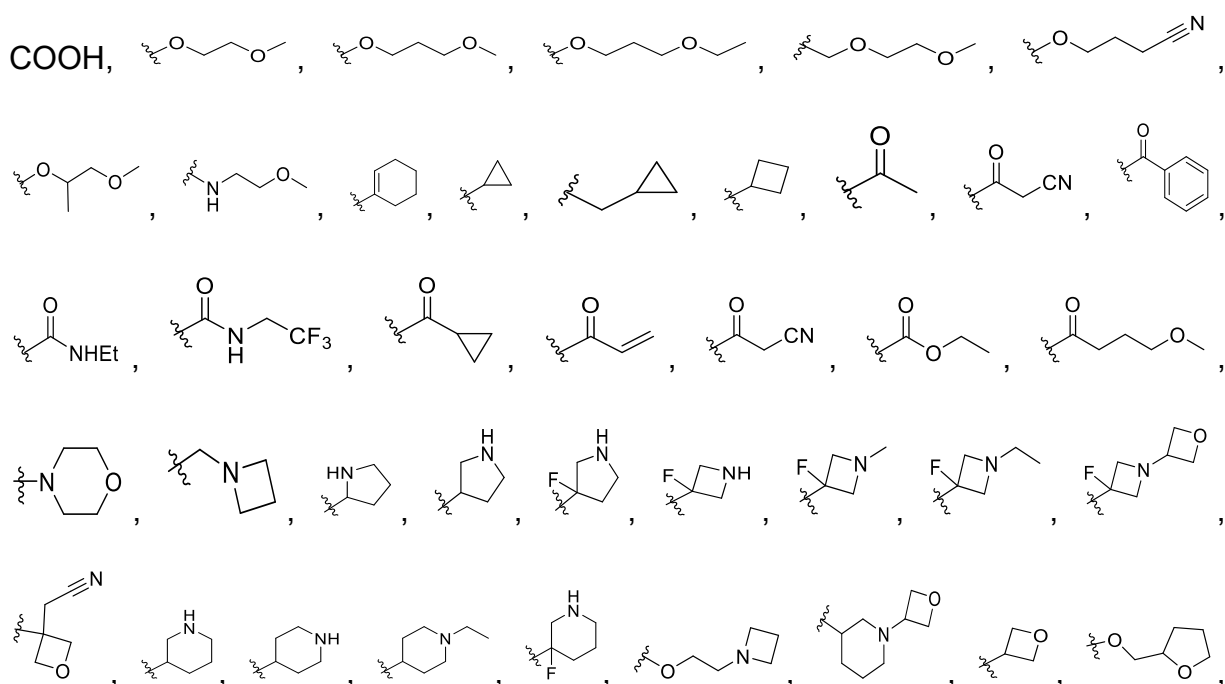
(266) R₁ se selecciona entre metilo, etilo, ciclopropilmetilo, difluorometilo;

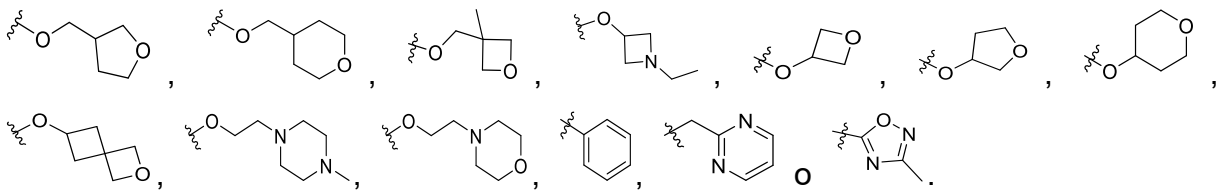
(267) R₃ se selecciona entre metilo, hidroximetilo, metoximetilo;

(268) R₂ se selecciona entre fenilo y los siguientes sustituyentes:



(269) R₂ está opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en -Me, -Et, -ⁱPr, -CF₃, -OCF₃, -OCHF₂, -Cl, -F, -CN, -OMe, -OEt, -NMe₂, -CH₂CF₃, -(CH₂)₂CN, -(CH₂)₃CN, -CH₂NHEt, -OCHF₂, -OCH(CH₃)₂, -CH₂OCH₃, -(CH₂)₂OCH₃, -(CH₂)₃OCH₃, -SO₂Me, -CH₂CH₂SO₂Me, -





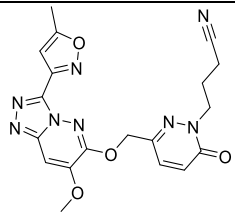
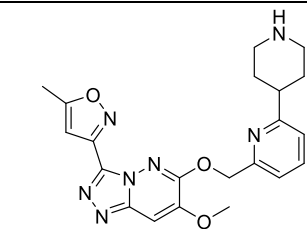
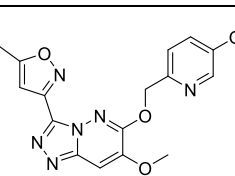
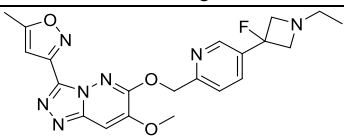
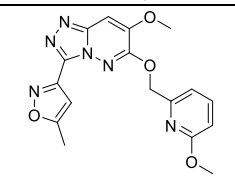
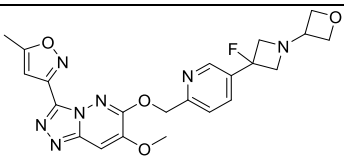
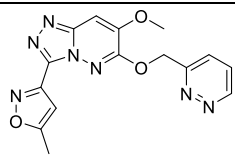
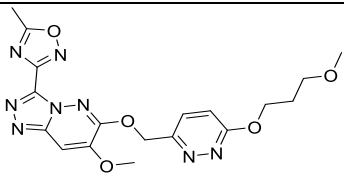
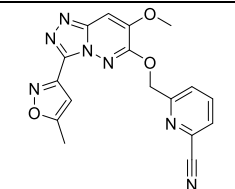
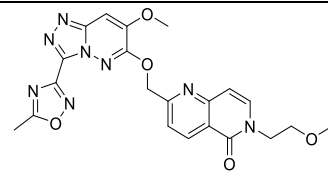
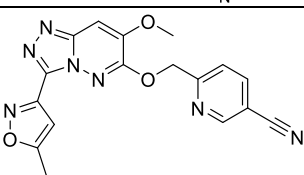
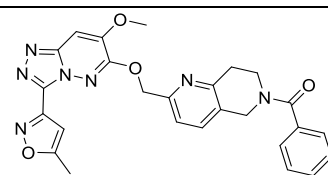
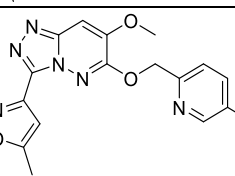
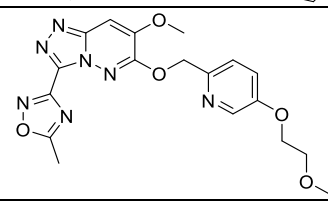
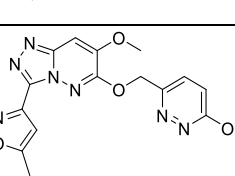
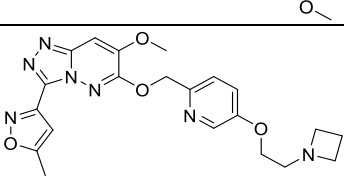
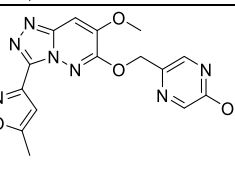
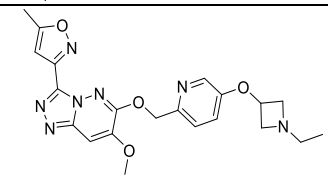
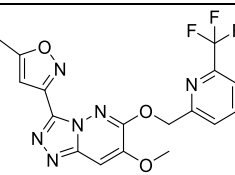
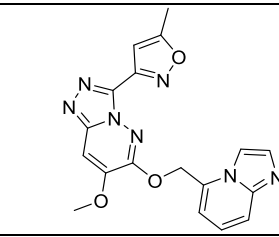
(270) En una realización, el compuesto I es cualquiera de los siguientes compuestos:

Realización	Estructura	Realización	Estructura
1		91	
2		92	
3		93	
4		94	
5		95	
6		96	
7		97	

8		98	
9		99	
10		100	
11		101	
12		102	
13		103	
14		104	
15		105	
16		106	

17		107	
18		108	
19		109	
20		110	
21		111	
22		112	
23		113	
24		114	
25		115	

26		116	
27		117	
28		118	
29		119	
30		120	
31		121	
32		122	
33		123	
34		124	
35		125	

36		126	
37		127	
38		128	
39		129	
40		130	
41		131	
42		132	
43		133	
44		134	
45		135	

46	
48	
50	
52	
54	
137	
139	
141	
143	

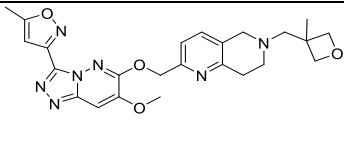
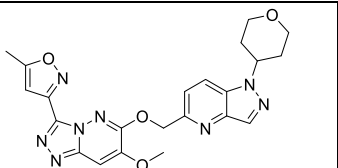
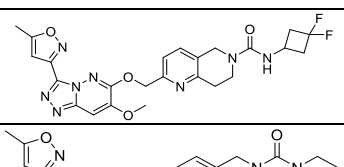
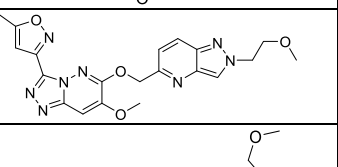
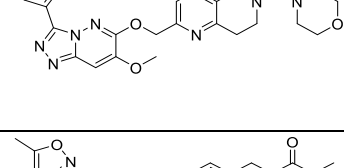
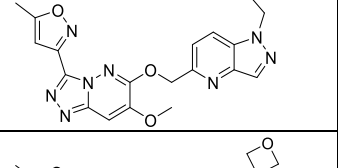
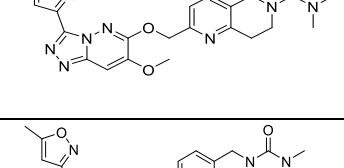
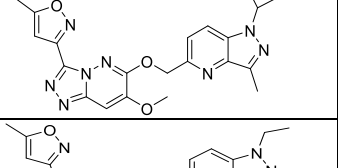
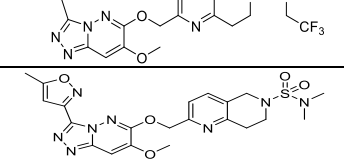
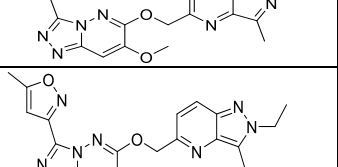
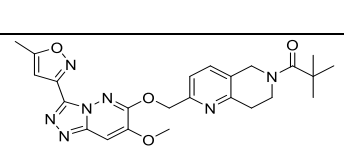
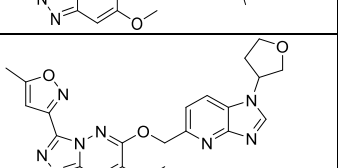
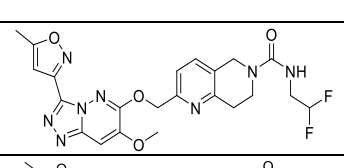
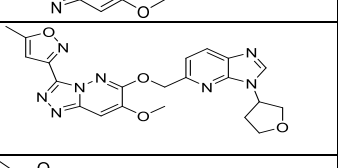
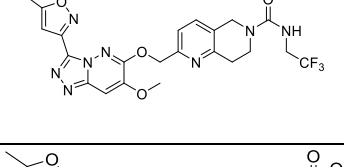
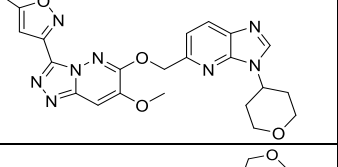
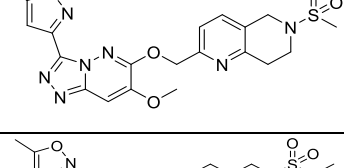
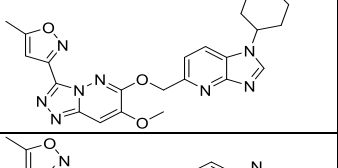
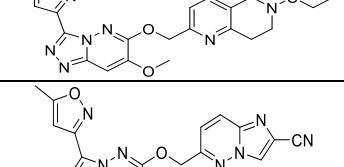
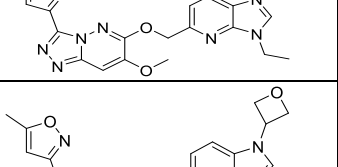
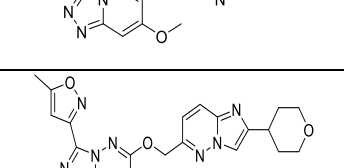
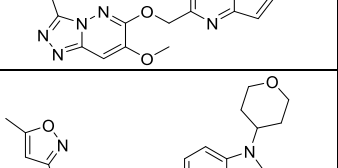
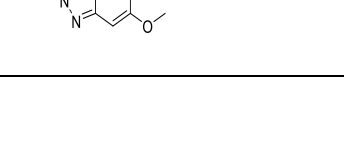
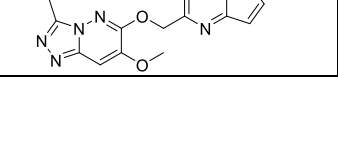
55		145	
56		146	
57		147	
58		148	
59		149	
60		150	
61		151	
62		152	
63		153	
64		154	

65		155	
66		156	
67		157	
68		158	
69		159	
70		160	
71		161	
72		162	
73		163	

74		164	
75		165	
76		166	
77		167	
78		168	
79		169	
80		170	
81		171	
82		172	
83		173	
84		174	

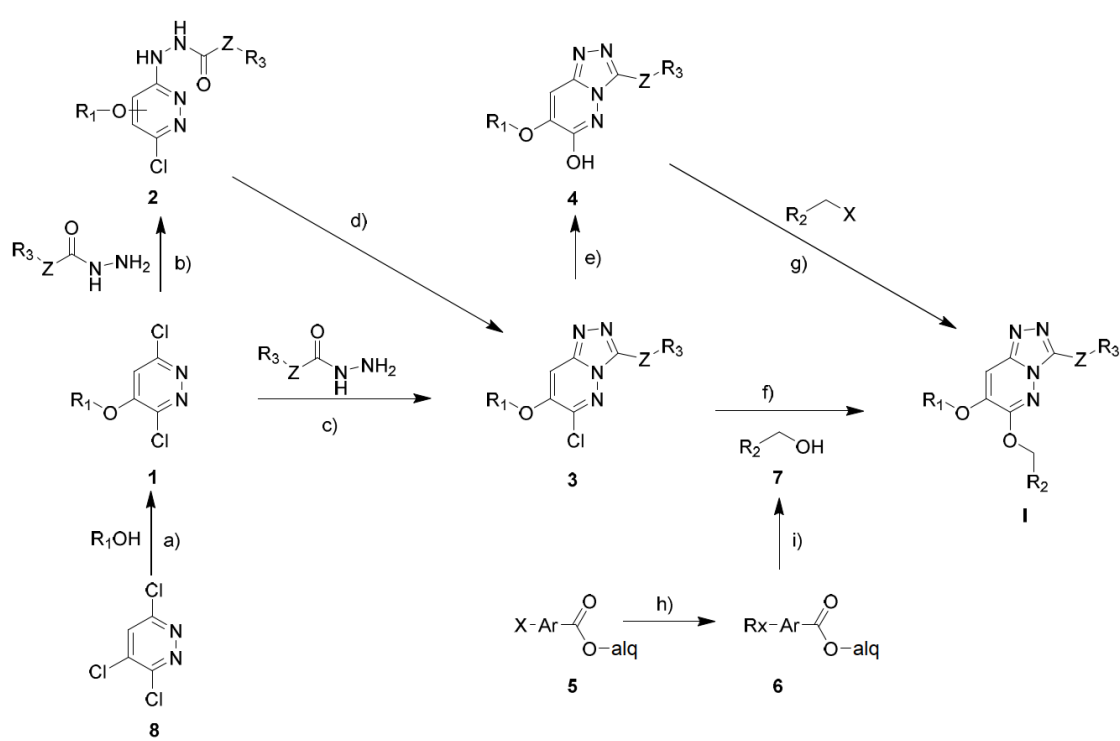
85		175	
86		176	
87		177	
88		178	
89		179	
90		180	
181		220	
182		221	
183		222	
184		223	
185		224	

186		225	
187		226	
188		227	
189		228	
190		229	
191		230	
192		231	
193		232	
194		233	
195		234	
196		235	
197		236	
198		237	
199		238	

200		239	
201		240	
202		241	
203		242	
204		243	
205		244	
206		245	
207		246	
208		247	
209		248	
210		249	
211		250	
212		251	

213		252	
214		253	
215		254	
216		255	
217		256	
218		257	
219		258	

(271) La presente divulgación también proporciona un método de preparación del compuesto mencionado anteriormente representado por la fórmula I o II, y el método comprende:



(272) 1) generalmente, el compuesto 1 procede de materias primas comerciales, para el compuesto 1 con una estructura especial, puede obtenerse mediante una reacción de sustitución de un alcohol correspondiente con el compuesto 8 a través de la etapa a, generalmente haciendo reaccionar en éteres o los disolventes alcohólicos correspondientes en presencia de un reactivo alcalino, tal como sodio metálico, hidruro de sodio, *tert*-butanol potásico, etc.;

(273) 2) el compuesto 3 puede prepararse mediante la etapa c, calentando directamente la hidrazida correspondiente y el compuesto 1 en diversos éteres o disolventes alcohólicos en unas condiciones de catálisis ácida, tales como ácido *p*-toluensulfónico, etc., y al mismo tiempo, pueden producirse diferentes regioisómeros, que hay que separar; como alternativa, para un sustrato con poca reactividad, la hidrazida puede hacerse reaccionar con el compuesto 1 a través de la etapa b en unas condiciones similares a las de la etapa c, y después puede obtenerse el compuesto 2 por separación, y después puede obtenerse además el compuesto 3 por calentamiento y ciclación en alcoholes, ácido acético y otros disolventes en la etapa d, y después la separación de los isómeros;

(274) 3) el compuesto 7 puede obtenerse a partir del correspondiente compuesto éster 6 mediante la reducción de, por ejemplo, borhidruro de sodio e hidruro de litio y aluminio en éteres, alcoholes y otros disolventes a través de la etapa i; además, el compuesto de éster 6, con una estructura compleja, puede obtenerse a partir del correspondiente éster heteroarílico halogenado o éster heteroarílico sustituido con hidroxilo fenólico a través de la etapa h, sustitución, acoplamiento y otras reacciones;

(275) el compuesto (I) puede generarse directamente mediante una reacción de sustitución del compuesto 3 y el compuesto 7 en la etapa f, correspondiente a condiciones alcalinas, tales como carbonato de cesio, fosfato de potasio, etc., reaccionando en diversos disolventes tales como DMF, acetonitrilo, etc.; como alternativa, el compuesto (I) puede obtenerse convirtiendo el compuesto 3 en el correspondiente compuesto fenólico 4 mediante condiciones alcalinas, tales como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, etc., en la etapa e, y luego se sustituye con los correspondientes compuestos halogenados disponibles en el mercado a través de la etapa g en condiciones alcalinas, tales como carbonato de plata, carbonato de cesio, etc.

(276) La presente divulgación también se refiere al compuesto de la fórmula general (I) o (II) como se ha descrito anteriormente, que se prepara mediante el método como se ha descrito anteriormente.

(277) Si el método de preparación no se describe en las realizaciones, entonces los compuestos representados por la fórmula general (I) o (II) y los productos intermedios de los mismos pueden prepararse según un método similar o mediante el método

descrito anteriormente. Las materias primas conocidas en esta técnica pueden estar disponibles comercialmente, o pueden ser preparadas en métodos conocidos o un método similar basado en métodos conocidos en la materia.

(278) Es comprensible que los compuestos de la fórmula general (I) o (II) de la presente divulgación puedan derivatizarse en el grupo funcional para obtener los derivados que pueden convertirse en el compuesto original *in vivo*.

(279) Si el método de preparación no se describe en las realizaciones, entonces los compuestos representados por la fórmula general (I) o (II) y los productos intermedios de los mismos pueden prepararse según un método similar o mediante el método descrito anteriormente. Las materias primas conocidas en esta técnica pueden estar disponibles comercialmente, o pueden ser preparadas en métodos conocidos o un método similar basado en métodos conocidos en la materia.

(280) La presente divulgación también proporciona una composición farmacéutica, que comprende el compuesto representado por la fórmula I, el isómero *cis-trans* del mismo, el enantiómero del mismo, el diastereómero del mismo, el racemato del mismo, el solvato del mismo, el hidrato del mismo, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo o el profármaco del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

(281) La presente divulgación también proporciona un uso del compuesto representado por la fórmula I, el isómero *cis-trans* del mismo, el enantiómero del mismo, el diastereómero del mismo, el racemato del mismo, el solvato del mismo, el hidrato del mismo, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo o el profármaco del mismo, o la composición farmacéutica en la fabricación de un medicamento.

(282) En una realización, el medicamento se usa para tratar, prevenir o mejorar una enfermedad relacionada con un receptor $\alpha 5$ -GABA_A. La enfermedad relacionada con el receptor $\alpha 5$ -GABA_A es, por ejemplo, una o más de enfermedades cognitivas, enfermedad de Alzheimer, dismnesia, síndrome de Down, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), drogadicción, síndrome de las piernas inquietas, deficiencia cognitiva, demencia multiinfarto, dolor, accidente cerebrovascular y déficit de atención, como otro ejemplo, dolor.

(283) En una realización, el medicamento se usa para tratar, prevenir o mejorar una o más de las siguientes enfermedades: enfermedades cognitivas, enfermedad de Alzheimer, dismnesia, síndrome de Down, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), drogadicción, síndrome de las piernas inquietas, deficiencia cognitiva, demencia multiinfarto, dolor, accidente cerebrovascular y déficit de atención, como otro ejemplo,

dolor.

(284) En una realización preferida, el dolor es uno o más de dolor neuropático, dolor inflamatorio y dolor oncológico.

(285) En una realización preferida, el dolor se selecciona entre: cefalea, dolor facial, dolor de cuello, dolor de hombro, dolor de espalda, dolor torácico, dolor abdominal, dolor de espalda, dolor en la cintura, dolor en las extremidades inferiores, dolor muscular y óseo, dolor vascular, gota, dolor artrítico, dolor visceral, el dolor causado por enfermedades infecciosas (por ejemplo, el dolor del SIDA y la neuralgia postherpética), dolor óseo, dolor asociado a la anemia drepanocítica, dolor asociado a una enfermedad autoinmunitaria, dolor asociado a la esclerosis múltiple o dolor asociado a la inflamación, dolor crónico causado por una lesión o una cirugía, dolor nociceptivo, diabetes dolorosa, neuralgia del trigémino, radiculopatía de cintura o cervical, neuralgia glosofaríngea, dolor reflejo del nervio autónomo, dolor asociado a la distrofia simpática refleja, dolor asociado a la avulsión de la raíz nerviosa, dolor asociado al cáncer, dolor asociado a lesiones químicas, dolor asociado con una toxina, dolor asociado a la deficiencia nutricional, dolor asociado a la infección por virus o bacterias y dolor asociado a la osteoartropatía degenerativa.

(286) La presente divulgación también proporciona un uso del compuesto descrito anteriormente representado por la fórmula I, el isómero *cis-trans* del mismo, el enantiómero del mismo, el diastereómero del mismo, el racemato del mismo, el solvato del mismo, el hidrato del mismo, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo o el profármaco del mismo, o la composición farmacéutica descrita anteriormente en la fabricación de un medicamento para tratar o prevenir una enfermedad relacionada con un receptor $\alpha 5$ -GABA_A. En el presente documento, la enfermedad relacionada con el receptor $\alpha 5$ -GABA_A se describe en la presente divulgación.

(287) La presente divulgación también proporciona un uso del compuesto descrito anteriormente representado por la fórmula I, el isómero *cis-trans* del mismo, el enantiómero del mismo, el diastereómero del mismo, el racemato del mismo, el solvato del mismo, el hidrato del mismo, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo o el profármaco del mismo, o la composición farmacéutica descrita anteriormente en la fabricación de un medicamento para tratar o prevenir una enfermedad, en donde la enfermedad es una o más de dolor, enfermedad de Alzheimer, demencia multiinfarto y accidente cerebrovascular. En el presente documento, el dolor se describe en la presente divulgación.

(288) La presente divulgación también proporciona un método para tratar o prevenir

una enfermedad relacionada con un receptor $\alpha 5$ -GABA_A, que comprende administrar a un paciente una dosis eficaz del compuesto descrito anteriormente representado por la fórmula I, el isómero *cis-trans* del mismo, el enantiómero del mismo, el diastereómero del mismo, el racemato del mismo, el solvato del mismo, el hidrato del mismo, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo o el profármaco del mismo, o la composición farmacéutica descrita anteriormente.

(289) En una realización, en la composición, el uso y el método de la presente divulgación, el compuesto mencionado anteriormente representado por la fórmula I, el isómero *cis-trans* del mismo, el enantiómero del mismo, el diastereómero del mismo, el racemato del mismo, el solvato del mismo, el hidrato del mismo, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo o el profármaco del mismo, pueden estar en una dosis eficaz.

(290) En una realización, en la composición, el uso y el método de la presente divulgación, el compuesto mencionado anteriormente representado por la fórmula I, el isómero *cis-trans* del mismo, el enantiómero del mismo, el diastereómero del mismo, el racemato del mismo, el solvato del mismo, el hidrato del mismo, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo o el profármaco del mismo pueden utilizarse en combinación con otros medicamentos.

(291) La presente divulgación también proporciona un uso del compuesto o la composición descritos en el presente documento en la fabricación de un medicamento para tratar o prevenir las siguientes enfermedades: dolor, enfermedad de Alzheimer, demencia multiinfarto y accidente cerebrovascular.

(292) La presente divulgación también proporciona un método para tratar o prevenir una enfermedad, que comprende administrar a un paciente una dosis eficaz del compuesto mencionado anteriormente representado por la fórmula I, el isómero *cis-trans* del mismo, el enantiómero del mismo, el diastereómero del mismo, el racemato del mismo, el solvato del mismo, el hidrato del mismo, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo o el profármaco del mismo, o la composición farmacéutica mencionada anteriormente, en donde la enfermedad es una o más de dolor, enfermedad de Alzheimer, demencia multiinfarto y accidente cerebrovascular. En el presente documento, el dolor se describe en la presente divulgación.

(293) A menos que se especifique de otro modo, las siguientes definiciones se utilizan para ilustrar y definir el significado y el alcance de varios términos utilizados en la descripción de la presente divulgación en el presente documento.

(294) Las siguientes definiciones de los términos generales se aplican independientemente de si los términos aparecen solos o combinados.

(295) La nomenclatura utilizada en la presente divulgación está basada en la nomenclatura sistemática de la IUPAC generada mediante ChemDraw. La presencia de cualquier enlace de valencia abierto en un átomo de carbono, oxígeno, azufre o nitrógeno en las estructuras presentadas en el presente documento indica la presencia de un átomo de hidrógeno.

(296) Algunos compuestos de la presente divulgación pueden tener átomos de carbono asimétricos (centros ópticos) o dobles enlaces. Los racematos, diastereómeros, isómeros geométricos e isómeros individuales están incluidos dentro del alcance de la presente divulgación.

(297) El término "sustituido", salvo que se defina específicamente de otro modo, significa que el grupo o el resto especificado puede tener 1, 2, 3, 4, 5 o 6 sustituyentes. Cuando cualquier grupo porte múltiples sustituyentes y se proporcione una variedad de posibles sustituyentes, los sustituyentes se seleccionan independientemente y no es necesario que sean iguales.

(298) La expresión "no sustituido" significa que el grupo especificado no tiene sustituyentes.

(299) La expresión "opcionalmente sustituido con..." significa que el grupo especificado no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes, seleccionados independientemente del grupo que consiste en el grupo de posibles sustituyentes.

(300) Cuando se indica el número de sustituyentes, la expresión "uno o más" significa desde un sustituyente hasta el mayor número de sustitución posible, es decir, el reemplazo de un hidrógeno hasta el reemplazo de todos los hidrógenos por los sustituyentes. Se prefieren 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes, a menos que se defina específicamente de otro modo.

(301) El término "halógeno" se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo.

(302) El término "cicloalquilo" se refiere a un grupo hidrocarburo cíclico saturado monovalente que incluye anillos con puente y espiro, preferentemente con 3-7 átomos de carbono del anillo, tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo, así como aquellos grupos ejemplificados específicamente a continuación en el presente

documento.

(303) El término "heterociclo" o "heterociclilo" se refiere a un hidrocarburo cíclico en el que de 1 a 4 átomos de carbono han sido reemplazados por heteroátomos seleccionados independientemente entre N, N(R), S, S(O), S(O) y O. El heterociclo puede estar saturado o insaturado, pero no son aromáticos. El heterociclilo también puede contener 1, 2 o 3 anillos, incluyendo las estructuras de anillos con puentes y anillos espiro. Algunos ejemplos de heterociclos adecuados incluyen, pero no se limitan a: azetidino, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotienilo, pirrolidino, 2-oxopirrolidino, pirrolino, pirano, dioxolano, piperidino, 2-oxopiperidino, pirazolino, imidazolino, tiazolino, ditiociclopentadieno, oxatitociclopentadieno, dioxano, dioxeno, dioxazolilo, oxatiazolilo, oxazolono, piperazino, morfolino, tiomorfolino, 3-oxomorfolino, ditiano, tritiano y oxazino.

(304) El término compuesto de anillo con puente se refiere a uno o más átomos (es decir, C, O, N o S) que conectan dos átomos de carbono o nitrógeno no adyacentes. Algunos anillos con puente preferidos incluyen, pero no se limitan a, un átomo de carbono, dos átomos de carbono, un átomo de nitrógeno, dos átomos de nitrógeno y un grupo carbono-nitrógeno. Cabe apreciar que un puente siempre convierte un anillo monocíclico en un anillo triple. En los anillos con puente, los sustituyentes del anillo también pueden estar en el puente.

(305) La expresión compuesto de anillo espiro se refiere a un compuesto policíclico en el que dos anillos monocíclicos comparten un átomo de carbono, y el átomo de carbono compartido se denomina espiroátomo.

(306) El término "arilo" se refiere a un sistema de anillo carbocíclico aromático monovalente, que comprende de 6 a 14, en particular de 6 a 10, átomos de carbono y que tiene al menos un anillo aromático o múltiples anillos condensados en los que al menos un anillo es aromático. Algunos ejemplos de arilo son fenilo, naftilo, bifenilo o indanilo, así como aquellos grupos ilustrados específicamente mediante los ejemplos a continuación en el presente documento. Un arilo preferido es fenilo. El arilo también puede estar sustituido, por ejemplo, como se define a continuación y en las reivindicaciones.

(307) El término "heteroarilo" se refiere a un anillo monocíclico, bicíclico o tricíclico estable que contiene hasta 7 átomos en cada anillo, en donde al menos un anillo es un anillo aromático que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, N y S. El heteroarilo, dentro del alcance de esta definición, incluye, pero no se limita a, acridino, carbazolilo, cinolino, quinoxalino, quinazolino, pirazolilo,

indolilo, isoindolilo, 1*H*,3*H*-1-oxoisoindolilo, benzotriazolilo, furanilo, tienilo, piridomorfolinilo, piridopiperidinilo, piridopirrolidinilo, benzotiofenilo, benzofuranilo, benzodioxanilo, benzodioxafenilo, quinolilo, isoquinolilo, oxazolilo, isoxazolilo, benzoxazolilo, imidazolilo, pirazinilo, piridazinilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolilo, tetrahydroquinolilo, tiazolilo, isotiazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,3,5-triazinilo, 1,2,4-triazinilo, 1,2,4,5-tetrazinilo, tetrazolilo, xantilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, azepinilo, oxazepinilo y tiazonilo. Un heteroarilo en particular tiene un anillo de 5 o 6 miembros, tales como furilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, tienilo, isoxazolilo, oxazolilo, diazolilo, imidazolilo, pirrolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, piridomorfolinilo, piridopiperidinilo, piridopirrolidinilo. El heteroarilo también puede estar sustituido, como se define a continuación y en las reivindicaciones.

(308) Los compuestos de fórmula general (I) o (II) pueden formar sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables. Algunos ejemplos de dichas sales farmacéuticamente aceptables son sales de compuestos de fórmula (I) o (II) con ácidos inorgánicos fisiológicamente compatibles, tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido sulfuroso o ácido fosfórico; o con ácidos orgánicos, tales como ácido metansulfónico, ácido *p*-toluensulfónico, ácido acético, ácido láctico, ácido trifluoroacético, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido succínico o ácido salicílico. La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere dichas sales. Los compuestos de fórmula (I) o (II) que comprenden un grupo ácido, por ejemplo, un grupo COOH, puede formar además sales con álcalis. Algunos ejemplos de dichas sales son sales de metales alcalinos, sales de metales alcalinotérreos y sales de amonio, por ejemplo, sal de Na–, K–, Ca– y trimetilamonio. La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" también se refiere dichas sales.

(309) El término "profármaco" se refiere generalmente a la derivación de grupos funcionales del compuesto representado por la fórmula general (I) o (II), que se convierte fácilmente en el compuesto representado por la fórmula general (I) o (II) *in vivo*. La selección y preparación de los profármacos adecuados se puede encontrar en, por ejemplo, Design of Prodrug, ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

(310) Las ilustraciones de los racematos, el ambiscalémico y el escalémico o el compuesto en forma de enantiómero puro utilizado en el presente documento son de Maehr, J. Che. Ed. 1985, 62: 114–120. A menos que se especifique de otro modo, los enlaces cuneiformes y los enlaces de puntos se utilizan para indicar la configuración absoluta de un estereocentro. Cuando los compuestos descritos en el presente documento contienen dobles enlaces olefínicos u otros centros de asimetría geométrica, a menos que se especifique de otro modo, incluyen los isómeros

geométricos E y Z. Asimismo, todas las formas tautómeras están incluidas dentro del alcance de la presente divulgación.

(311) El compuesto de la presente divulgación puede contener una proporción no natural de isótopos atómicos en uno o más de los átomos que constituyen el compuesto, los isótopos tienen el mismo número atómico, pero su masa atómica o número másico es diferente de los que existen predominantemente en la naturaleza. Por ejemplo, los compuestos pueden estar marcados con radioisótopos, tales como deuterio (^2H), tritio (^3H), yodo-125 (^{125}I) o C-14 (^{14}C). Todas las variaciones isotópicas del compuesto de la presente divulgación, ya sean radioactivas o no, están englobadas dentro del alcance de la presente divulgación. Las variantes isotópicas pueden mejorar ciertas ventajas terapéuticas, tal como el enriquecimiento en deuterio puede aumentar la semivida *in vivo* o reducir los requisitos de dosificación, o proporcionar compuestos como patrón para la caracterización de muestras biológicas. Los compuestos enriquecidos con isótopos dentro de la fórmula general (I) pueden prepararse mediante técnicas convencionales bien conocidas por los expertos en la materia, o mediante métodos similares a los descritos en las rutas y realizaciones del presente documento, utilizando reactivos y/o productos intermedios enriquecidos con isótopos apropiados sin necesidad de realizar experimentos redundantes.

(312) Como se ha mencionado anteriormente, el nuevo compuesto de la presente divulgación y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo y el profármaco tienen importantes propiedades farmacológicas y son agonistas inversos del receptor $\alpha 5\text{GABA}_A$. Por lo tanto, el compuesto de la presente divulgación puede utilizarse solo o en combinación con otros medicamentos para tratar o prevenir enfermedades mediadas por ligandos del receptor GABA_A que contienen subunidades $\alpha 5$. Estas enfermedades incluyen, pero no se limitan a, dolor, enfermedad de Alzheimer, demencia multiinfarto y accidente cerebrovascular.

(313) Por lo tanto, la presente divulgación también se refiere a una composición farmacéutica que comprende el compuesto que se ha definido anteriormente y un portador y/o adyuvante farmacéuticamente aceptable.

(314) De forma similar, la presente divulgación también proporciona el compuesto como se ha descrito anteriormente para usar en la fabricación del medicamento para tratar o prevenir enfermedades relacionadas con el receptor del $\alpha 5\text{GABA}_A$, especialmente, para tratar o prevenir las siguientes enfermedades: dolor, enfermedad de Alzheimer, demencia multiinfarto y accidente cerebrovascular.

(315) Se prefiere para tratar o prevenir el dolor.

(316) Es particularmente preferible para tratar o prevenir el dolor neuropático, el dolor inflamatorio y el dolor oncológico.

(317) Como se utiliza en el presente documento, el "dolor oncológico" se refiere al dolor que se produce durante el proceso de desarrollo de un tumor maligno. Actualmente, se cree que existen tres mecanismos de dolor oncológico, es decir, el dolor causado directamente por el desarrollo de un cáncer, el dolor causado tras el tratamiento oncológico y las enfermedades dolorosas concurrentes de los pacientes oncológicos.

(318) Como se utiliza en el presente documento, "dolor neuropático" se refiere al dolor causado por el daño primario y la disfunción del sistema nervioso.

(319) Como se utiliza en el presente documento, "dolor inflamatorio" se refiere al dolor causado por una inflamación aguda local o una inflamación crónica que estimula los nervios.

(320) Como se utiliza en el presente documento, "tratamiento" también incluye la administración preventiva, la prevención o la eliminación de las enfermedades después de la aparición de las enfermedades.

(321) Como se utiliza en el presente documento, "paciente" se define como cualquier animal de sangre caliente, incluyendo, aunque no se limitan a, ratones, cávidos, perros, caballos o seres humanos. Preferentemente, el paciente es un ser humano.

(322) Como se utiliza en el presente documento, "dolor agudo" se define como el dolor causado por la lesión de la piel, una estructura corporal o los órganos internos y/o la estimulación nociva de las enfermedades, o el dolor causado por la función anormal del músculo o de los órganos internos que no produce una lesión tisular real.

(323) Como se utiliza en el presente documento, "dolor crónico" se define como el dolor que dura un periodo que excede el curso habitual o el tiempo de curación de las enfermedades agudas, o que está asociado a los procesos patológicos crónicos que causan dolor persistente, o que reaparece durante varios meses o años con un cierto intervalo. Si el dolor sigue existiendo después del tratamiento que debería curar la enfermedad o excede el curso habitual, dicho dolor puede considerarse un dolor crónico. La duración del dolor depende de la naturaleza del dolor y del proceso de tratamiento asociado al dolor. Si el dolor excede el proceso de tratamiento habitual, entonces este dolor es crónico.

(324) Los medicamentos divulgados por esta divulgación pueden tratar eficazmente el dolor crónico definido como anteriormente, y los medicamentos divulgados por esta divulgación pueden utilizarse para tratar la hiperalgia acompañada con otras enfermedades, incluyendo hiperalgesia, alodinia, mejora de la algesia y de la memoria del dolor. La presente divulgación mejorará el tratamiento del dolor.

(325) Como se utiliza en el presente documento, "cefalea" puede dividirse en cefalea primaria y cefalea secundaria. La cefalea primaria incluye la cefalea tensional, la migraña y la cefalea en brotes, y la cefalea secundaria está causada por otras enfermedades. La cefalea se produce cuando el tejido sensible al dolor de la cabeza y la cara sufre una lesión o es estimulado. Estos tejidos sensibles al dolor se distribuyen en el cuero cabelludo, la cara, la cavidad oral y la garganta, etc. Dado que son principalmente músculos y vasos en la cabeza con abundantes fibras nerviosas y sensibles al dolor, la cefalea se produce cuando estos tejidos se lesionan.

(326) Como se utiliza en el presente documento, "dolor facial" incluye, pero no se limita a, neuralgia del trigémino, dolor facial atípico, parálisis facial y espasmo facial.

(327) Como se utiliza en el presente documento, "neuralgia del trigémino" es una enfermedad dolorosa crónica única, también llamado *tic douloureux*, que representa un dolor intenso transitorio, paroxístico y repetido, similar a una descarga eléctrica, en la zona del nervio trigémino, o acompañado de un espasmo facial ipsilateral. Las neuralgias del trigémino se pueden dividir en dos clases: primaria y secundaria. La neuralgia del trigémino primaria significa que no se encuentra clínicamente ningún signo neurológico y que no se detecta ninguna enfermedad orgánica. La neuralgia del trigémino secundaria significa que se encuentran clínicamente signos neurológicos y se detectan enfermedades orgánicas tales como tumor e inflamación.

(328) Como se utiliza en el presente documento, "dolor facial atípico" se refiere al dolor causado por diversas enfermedades, que aparece como un dolor ardiente y persistente, no intermitente e independiente de una acción o estímulo particular. El dolor suele ser bilateral y excede la zona del nervio trigémino hasta incluso la piel cervical. La etiología puede ser la estimulación por nasosinusitis, tumor maligno, infección de la mandíbula y de la base del cráneo o dolor causado por la lesión del nervio trigémino.

(329) Como se utiliza en el presente documento, "dolor de cuello, dolor de espalda, dolor de hombro" se refieren al dolor causado por una tensión muscular aguda o crónica y la degeneración y lesión de la articulación ósea. Las enfermedades habituales que causan dolor en el cuello, los hombros y las extremidades superiores

incluyen miofascitis cervicohumeral, desmitis del cuello, espondilopatía cervical, periartrosis escapulohumeral, síndrome de la abertura torácica superior, epicondilitis humeral externa, etc. Alternativamente, estos términos se refieren al dolor causado por enfermedades autoinmunitarias, es habitual en artritis reumatoide, espondilitis anquilosante y artritis reumatoide. Otras enfermedades que pueden causar dolor de cuello, dolor de espalda y dolor de hombro son tumores en el cuello y el hombro, neuritis, enfermedad arteriovenosa y diversas infecciones, así como el dolor referido inducido por lesiones de órganos torácicos y abdominales.

(330) Como se utiliza en el presente documento, "dolor torácico, abdominal y de espalda" se refieren al dolor causado por enfermedades en los órganos torácicos y abdominales, tejidos de la pared torácica y abdominal.

(331) Como se utiliza en el presente documento, "dolor de cintura, dolor de extremidades inferiores" se refieren al dolor lumbar, lumbosacro, sacroilíaco, de cadera, de nalgas y de miembros inferiores.

(332) Como se utiliza en el presente documento, "dolor de músculo y de hueso" incluye, pero no se limita a, dolor miofascial, dolor causado por traumatismos y síndrome de dolor regional crónico.

(333) Como se utiliza en el presente documento, "dolor por neuropatía periférica diabética" se refiere al dolor causado por una lesión nerviosa complicada por la diabetes, y la lesión nerviosa en la diabetes está causada, al menos parcialmente, por la reducción del flujo sanguíneo y la hiperglicemia.

(334) Como se utiliza en el presente documento, "dolor visceral" incluye, pero no se limita a, el dolor del síndrome inflamatorio intestinal (SII), con o sin síndrome de fatiga crónica (SFC), enfermedad inflamatoria del intestino (EII) y cistitis intersticial.

(335) Como se utiliza en el presente documento, "dolor vascular" se refiere al dolor generado por uno o más de los siguientes factores. En primer lugar, perfusión inadecuada del tejido, que da como resultado una isquemia temporal o persistente, por ejemplo, la isquemia en los músculos de las extremidades durante el ejercicio físico. En segundo lugar, cambio diferido, por ejemplo, úlcera o gangrena en la piel o en los órganos abdominales. En tercer lugar, el cambio repentino y acelerado del diámetro de los grandes vasos, por ejemplo, el cambio de aneurisma arterial. En cuarto lugar, rotura de la aorta, que da como resultado un derrame sanguíneo y la estimulación de las fibras nociceptivas en las capas parietales del peritoneo o la pleura. En quinto lugar, fuerte calambre causado por la estimulación intensa del endotelio arterial por una

inyección intraarterial. En sexto lugar, el daño del retorno venoso, que da lugar a un gran número de edemas del compartimento de la fascia rápidamente expandido (Bonica *et al.*, The Management of Pain, volumen 1 (la 2ª versión), Filadelfia; Leas y Feboger, 1990).

(336) Como se utiliza en el presente documento, "dolor reflejo del nervio autónomo" se refiere al dolor causado por el "síndrome de atrofia simpática refleja". En el síndrome de atrofia simpática, después de que el cuerpo sufra una lesión aguda o crónica, se produce un dolor espontáneo intenso y el cuerpo es sensible al sentido del tacto y del dolor.

(337) Como se utiliza en el presente documento, "dolor postoperatorio" se refiere a una respuesta fisiológica compleja del organismo a la propia enfermedad y a la lesión tisular causada por la operación, mostrando una experiencia psicológica y conductual desagradable.

(338) Como se utiliza en el presente documento, "dolor artrítico" incluye, pero no se limita a, el dolor causado por artrosis, artritis reumatoide, espondilitis anquilosante articular, artropatía psoriásica, gota, pseudogota, artritis infecciosa, tendinitis, bursitis, daños óseos e inflamación de los tejidos articulares blandos.

(339) Como se utiliza en el presente documento, "neuralgia postherpética" se refiere al dolor subcutáneo intenso de larga duración en el lugar de la erupción después de la curación de la erupción del herpes zóster.

(340) Como se utiliza en el presente documento, "dolor nociceptivo" se refiere al dolor causado por la lesión tisular provocada por los nociceptores, o al dolor causado por la excitación prolongada de los nociceptores.

(341) Sobre la base de no transgredir el conocimiento habitual en la materia, las afecciones preferidas anteriores pueden combinarse arbitrariamente para obtener ejemplos preferidos de la presente divulgación.

(342) Todos los reactivos y las materias primas utilizados en la presente divulgación están disponibles en el mercado.

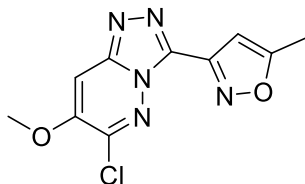
(343) El efecto de progreso positivo de la presente divulgación se basa en que el derivado de triazolopiridazina de la presente divulgación tiene una buena actividad agonista inversa, solubilidad termodinámica, biodisponibilidad y propiedades farmacocinéticas frente al $\alpha 5$ -GABA_A.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA REALIZACIÓN PREFERIDA

(344) Realización y método de preparación

(345) Intermedio 1

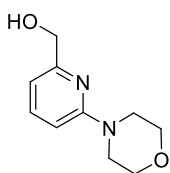
(346) 3-(6-Cloro-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)-5-metilisoxazol



(347) Se añadieron secuencialmente 3,6-dicloro-4-metoxi-piridazina (9,9 g, 55,6 mmol) e hidrazida del ácido 5-metil-isoxazol-3-carboxílico (7,8 g, 55,6 mmol) en 50 ml de *n*-butanol, se calentaron y se pusieron a reflujo bajo protección con argón durante 4 horas. El disolvente se evaporó a sequedad, y se suspendió un sólido en diclorometano. Se filtró una sustancia insoluble y la fase orgánica se concentró. Se purificó un residuo mediante una cromatografía en columna para obtener 500 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 3 %. RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ = 7,35 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 4,07 (s, 3H). CL-EM: m/z [M+H]⁺ = 266.

(348) Intermedio 2

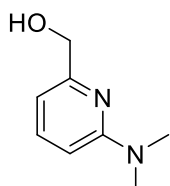
(349) (6-Morfolinopiridin-2-il)metanol



(350) Se mezclaron (6-fluoropiridin-2-il)metanol (150 mg, 1,2 mmol) y morfolina (1 ml, 12 mmol), y la mezcla de reacción se agitó en un tubo sellado a 160 °C durante 6 horas. La mezcla se concentró a presión reducida y se separó mediante una cromatografía en capa fina para obtener 220 mg del compuesto del título con un rendimiento del 94 % y aspecto de sólido de color amarillo pálido. CL-EM: m/z [M+H]⁺ = 195.

(351) Intermedio 3

(352) (6-(Dimetilamino)piridin-2-il)metanol

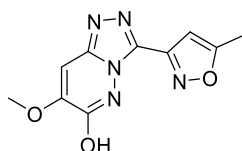


(353) Se mezclaron (6-fluoropiridin-2-il)metanol (150 mg, 1,2 mmol) y una solución en tetrahidrofurano de dimetilamina (2 M, 3 ml, 6 mmol), y la mezcla de reacción se agitó en un tubo sellado a 90 °C durante 16 horas. La mezcla se concentró a presión reducida para obtener 180 mg de un producto en bruto del compuesto del título que

contenía el material de partida (6-fluoropiridil-2-il)metanol con aspecto de aceite de color amarillo pálido. CL-EM: m/z $[M+H]^+ = 153$.

(354) Intermedio 4

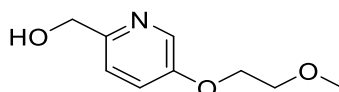
(355) 7-Metoxi-3-(5-metilisoxazol-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-ol



(356) Se añadió una solución acuosa de hidróxido potásico al 10 % (5 ml) a una solución en tetrahidrofurano (5 ml) de 3-(6-cloro-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)-5-metilisoxazol (380 mg, 1,43 mmol), y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 3 días. El pH se ajustó a 2 con ácido clorhídrico 1 N, y el sólido precipitado se filtró y se secó para obtener 310 mg del compuesto del título con un rendimiento del 87,6 % y aspecto de sólido de color amarillo pálido. CL-EM: m/z $[M+H]^+ = 248$.

(357) Intermedio 5

(358) 5-(2-Metoxietoxi)piridin-2-il)metanol



(359) Etapa 1) Preparación de 5-(2-metoxietoxi)picolinato de metilo

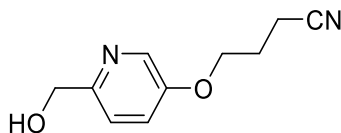
(360) Se añadieron secuencialmente 5-hidroxipicolinato de metilo (2,5 g, 16,3 mmol), 1-bromo-2-metoxietano (2,7 g, 19,6 mmol) y carbonato de cesio (8,0 g, 24,5 mmol) en DMF (30 ml), y la mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se vertió en agua helada, se extrajo tres veces con diclorometano. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron tres veces con agua y una vez con salmuera saturada. La fase orgánica se secó y se concentró para obtener 3,4 g del 5-(2-metoxietoxi)picolinato de metilo con un rendimiento del 99 %. CL-EM: m/z $[M+H]^+ = 212$.

(361) Etapa 2) Preparación de 5-(2-metoxietoxi)piridin-2-il)metanol

(362) Se disolvió el 5-(2-metoxietoxi)picolinato de metilo (3,4 g, 16,1 mmol) en un disolvente mixto de THF (80 ml) y MeOH (20 ml), y se añadió NaBH_4 (1,2 g, 32,2 mmol) en porciones, a continuación, la mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 16 horas. Después de inactivar con agua helada, la mezcla se extrajo tres veces con diclorometano, y las fases orgánicas se combinaron, se lavaron una vez con agua y una vez con salmuera saturada. La fase orgánica se secó y se concentró para obtener 2,31 g de un producto en bruto del compuesto del título. CL-EM: m/z $[M+H]^+ = 184$.

(363) **Intermedio 6**

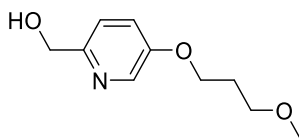
(364) **4-((6-(Hidroximetil)piridin-3-il)oxi)butanonitrilo**



(365) La operación experimental fue la misma que la del **intermedio 5**. En DMF (2 ml) se añadieron secuencialmente 5-hidroxipicolinato de metilo (150 mg, 1 mmol), 4-bromobutironitrilo (178 mg, 1,2 mmol) y carbonato potásico (207 mg, 1,5 mmol). Se obtuvieron 95 mg del compuesto del título mediante una reacción en dos etapas con un rendimiento del 49 %. CL-EM: m/z [M+H]⁺ = 193.

(366) **Intermedio 7**

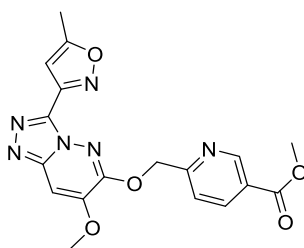
(367) **(5-(3-Metoxipropoxi)piridin-2-il)metanol**



(368) La operación experimental fue la misma que la del **intermedio 5**. En DMF (2 ml) se añadieron secuencialmente 5-hidroxipicolinato de metilo (150 mg, 1 mmol), 1-bromo-3-metoxipropano (184 mg, 1,2 mmol) y carbonato de cesio (489 mg, 1,5 mmol). Se obtuvieron 100 mg del compuesto del título mediante una reacción en dos etapas con un rendimiento del 51 %. CL-EM: m/z [M+H]⁺ = 198.

(369) **Intermedio 8**

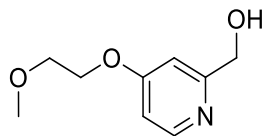
(370) **6-(((7-Metoxi-3-(5-metilisoxazol-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il)oxi)metil)nicotinato de metilo**



(371) A 10 ml de acetonitrilo se añadieron secuencialmente 6-cloro-7-metoxi-3-(5-metil-isoxazol-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina (240 mg, 0,9 mmol), 6-(hidroximetil) nicotinato de metilo (150 mg, 0,9 mmol) y carbonato de cesio (585 mg, 1,8 mmol), a continuación, la mezcla se calentó hasta 50 °C y se agitó durante 2 horas. El carbonato de cesio sólido se filtró con diatomita y la fase orgánica se concentró. El residuo se purificó mediante una TLC preparativa (diclorometano/metanol = 20/1) para obtener 300 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 84 % y un aspecto de sólido de color blanco. CL-EM: m/z [M+H]⁺ = 397.

(372) **Intermedio 9**

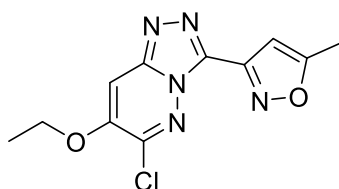
(373) **(4-(2-Metoxietoxi)piridin-2-il)metanol**



(374) La operación experimental referida al **intermedio 5**, partiendo de 4-hidroxipiridin-2-carboxilato de metilo (150 mg, 0,98 mmol) y 1-bromo-2-metoxietano (180 mg, 1,29 mmol), se obtuvieron 47 mg del compuesto del título con un rendimiento en dos etapas del 26,5 %. CL-EM: m/z $[M+H]^+ = 184$.

(375) **Intermedio 10**

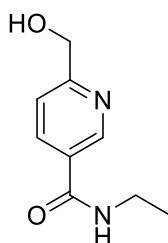
(376) **6-Cloro-7-etoxi-3-(5-metil-isoxazol-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina**



(377) Se añadieron secuencialmente 3,6-dicloro-4-etoxipiridazina (2 g, 10,4 mmol, véase *Pharmaceutical Bulletin*, 1958, vol. 6, pág. 641 para la síntesis), hidrazida del ácido 5-metil-isoxazol-3-carboxílico (1,47 g, 10,4 mmol) en 50 ml de *n*-butanol, y el procedimiento de síntesis fue el mismo que el del **intermedio 1** para obtener 110 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 4 %. CL-EM: m/z $[M+H]^+ = 280$.

(378) **Intermedio 11**

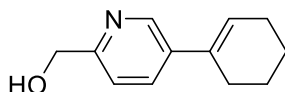
(379) **N-Etil-6-hidroximetil-nicotinamida**



(380) Se disolvió 6-hidroximetil-nicotinato de metilo (10 g, 60 mmol) en 150 ml de una solución etanólica al 35 % de etilamina, se selló el tubo y la mezcla se calentó a reflujo hasta el día siguiente. El disolvente se evaporó a sequedad para obtener 12 g de un producto en bruto del compuesto del título, CL-EM: m/z $[M+H]^+ = 181$.

(381) **Intermedio 12**

(382) **(5-Ciclohex-1-enil-piridin-2-il)-metanol**

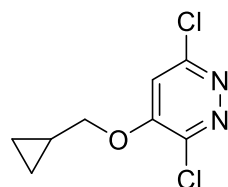


(383) Se disolvieron (5-bromo-piridin-2-il)-metanol (350 mg, 1,9 mmol), éster de

pinacol del ácido cicloetilen-1-borónico (350 mg, 1,9 mmol), dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio y la cantidad catalítica de carbonato de cesio en 10 ml de dioxano, y la mezcla se calentó a 100 °C hasta el día siguiente. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante una cromatografía en columna (diclorometano/acetato de etilo = 1/2) para obtener 200 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo con un rendimiento del 55 % y un aspecto de líquido de color amarillo. CL-EM: m/z $[M+H]^+ = 190$.

(384) Intermedio 13

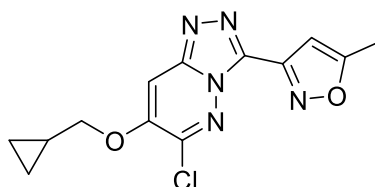
(385) 3,6-Dicloro-4-ciclopropilmetoxi-piridazina



(386) Se disolvió ciclopropilmetanol (400 mg, 5,5 mmol) en 20 ml de tetrahidrofurano anhidro, se enfrió hasta 0 °C. Se le añadió hidruro de sodio (250 mg, 5,5 mmol), y la mezcla se agitó durante 10 minutos y a continuación se le añadió 3,4,6-tricloropiridazina (1 g, 5,5 mmol), y la mezcla se elevó hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. Se añadió una gota de agua para inactivar la reacción. La mezcla se concentró y se añadieron 20 ml de agua para disolver el sólido, a continuación, la mezcla se extrajo dos veces con 20 ml de diclorometano, se secó (sulfato sódico anhidro) y se evaporó para obtener 1,2 g del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 100 %. CL-EM: m/z $[M+H]^+ = 219$.

(387) Intermedio 14

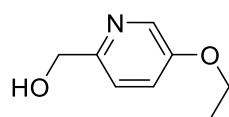
(388) 6-Cloro-7-ciclopropilmetoxi-3-(5-metil-isoxazol-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina



(389) Se añadieron secuencialmente 3,6-dicloro-4-ciclopropiletoxipiridazina (1,2 g, 5,4 mmol) e hidrazida del ácido 5-metil-isoxazol-3-carboxílico (770 mg, 5,4 mmol) en 50 ml de *n*-butanol, y el procedimiento de síntesis fue el mismo que el del **intermedio 1** para obtener 100 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 10 %. CL-EM: m/z $[M+H]^+ = 306$.

(390) Intermedio 15

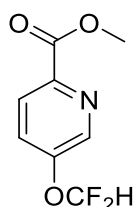
(391) (5-Etoxi-piridin-2-il)-metanol



(392) Se disolvió 5-etoxi-piridin-2-carboxilato de metilo (4 g, 10 mmol) en 100 ml de tetrahidrofurano anhidro, se agitó hasta su completa disolución y se enfrió hasta 0 °C. Se le añadió hidruro de litio y aluminio (380 mg, 11 mmol) y la mezcla se agitó durante 15 minutos, y a continuación, se le añadieron 400 mg de hidruro de litio y aluminio y la mezcla se agitó durante 10 minutos. Se le añadieron secuencialmente 0,8 ml de agua, 1,5 ml de solución de hidróxido sódico al 15 %, 2,5 ml de agua y la mezcla se filtró. El filtrado se secó (sulfato sódico anhidro) y se concentró, y el residuo se purificó mediante una cromatografía en columna (diclorometano/metanol = 30/1) para obtener 850 mg del compuesto del título en forma de un líquido de color amarillo con un rendimiento del 56 %. CL-EM: m/z $[M+H]^+ = 154$.

(393) **Intermedio 16**

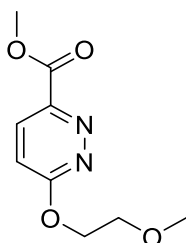
(394) **5-Difluorometoxi-piridin-2-carboxilato de metilo**



(395) Se disolvieron 5-hidroxil-piridin-2-carboxilato de metilo (1 g, 6,54 mmol), 2-cloro-2,2-difluoroacetato de sodio (2 g, 13,08 mmol) y carbonato potásico (1,1 g, 7,84 mmol) en 27 ml de (*N,N*-dimetilformamida/agua = 8:1), bajo la protección de argón, la mezcla se agitó a 100 °C durante 2 horas, se inactivó y a continuación se extrajo dos veces con 100 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron y se secaron con sulfato sódico anhidro, se concentraron y se sometieron a una cromatografía en columna para obtener 800 mg del compuesto del título con un rendimiento del 60 % y un aspecto de sólido de color blanco. CLEM: m/z $[M+H]^+ = 204$.

(396) **Intermedio 17**

(397) **6-(2-Metoxi-etoxi)-piridazin-3-carboxilato de metilo**

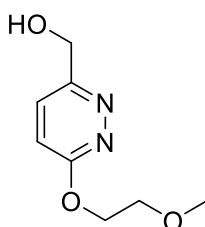


(398) Se añadieron secuencialmente 6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de metilo (500 mg, 3,2 mmol), éter metílico de 2-bromoetilo (541 mg, 3,9 mmol) y carbonato de plata (1,78 g, 6,5 mmol) en 5 ml de tolueno, y a continuación se selló el

tubo y la mezcla se calentó a 100 °C y se agitó hasta el día siguiente. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante una TLC preparativa (diclorometano/metanol = 30/1) para obtener 90 mg del compuesto del título en forma de un aceite incoloro con un rendimiento del 13 %. CL-EM: m/z [M+H]⁺ = 213.

(399) Intermedio 18

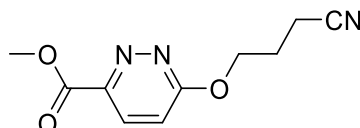
(400) [6-(2-Metoxi-etoxi)-piridazin-3-il]-metanol



(401) Se disolvió 6-(2-metoxi-etoxi)-piridazin-3-carboxilato de metilo (90 mg, 0,42 mmol) en 10 ml de tetrahidrofurano anhidro, y se le añadió borhidruro sódico (32 mg, 0,84 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 hora. Se añadió 1 ml de metanol para inactivar, y la mezcla se concentró, y el residuo se purificó mediante una TLC preparativa (diclorometano/metanol = 30/1) para obtener 40 mg del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo con un rendimiento del 52 %. CL-EM: m/z [M+H]⁺ = 185.

(402) Intermedio 19

(403) 6-(3-Cianopropoxi)piridazin-3-carboxilato de metilo

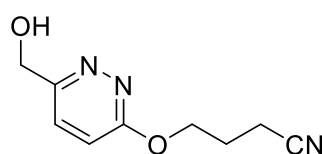


(404) Se disolvieron 6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de metilo (1 g, 6,4 mmol) y 4-bromobutironitrilo (1,5 g, 11,7 mmol) en 50 ml de tolueno, y se añadió carbonato de plata (3,6 g, 13,0 mmol), a continuación, la mezcla se calentó hasta 100 °C y se agitó durante 5 horas. La solución de reacción se enfrió, se filtró, se concentró, y el residuo se purificó mediante una TLC preparativa (diclorometano/metanol = 20/1) para obtener 100 mg del compuesto objetivo en forma de un aceite con un rendimiento del 7 % y un aspecto de aceite de color amarillo.

(405) CL-EM: m/z [M+H]⁺ = 222.

(406) Intermedio 20

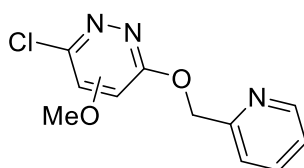
(407) 4-((6-(Hidroximetil)piridazin-3-il)oxi)butanonitrilo



(408) Se disolvió 6-(3-cianopropoxi)-piridazin-3-carboxilato de metilo (100 mg, 0,45 mol) en 5 ml de tetrahidrofurano anhidro, y se le añadió borhidruro sódico (34 mg, 0,90 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 hora. Se añadió 1 ml de metanol para inactivar y se concentró la fase orgánica. El residuo se purificó mediante una TLC preparativa (diclorometano/metanol = 20/1) para obtener 20 mg del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo con un rendimiento del 23 %. CL-EM: m/z $[M+H]^+ = 194$.

(409) **Intermedio 21**

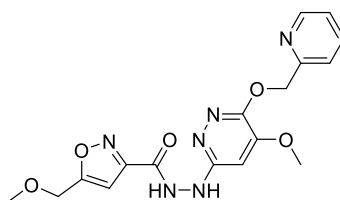
(410) **3-Cloro-4-metoxi-6-(piridin-2-metoxi)piridazina y un isómero de la misma**



(411) Se añadió piridin-2-metanol (13,7 g, 83,75 mmol) a tetrahidrofurano (250 ml), y a continuación se le añadió hidruro sódico (5,1 g, 125,6 mmol, 60 % en aceite mineral), y la reacción se llevó a cabo a la temperatura ambiente durante 30 minutos, y a continuación se enfrió hasta 0 °C. Se le añadió 3,6-dicloro-4-metoxipiridazina (15 g, 83,75 mmol) y la mezcla se agitó a 40 °C durante 2 horas. La solución de reacción se vertió en agua, se extrajo con acetato de etilo, se concentró y se sometió a una cromatografía en columna (diclorometano/metanol = 50/1) para obtener una mezcla de 3-cloro-4-metoxi-6-(piridin-2-metoxi)piridazina y un isómero 6-cloro-4-metoxi-3-(piridin-2-metoxi)piridazina (11 g, 52 %). La reacción de la siguiente etapa se llevó a cabo directamente sin purificación adicional. RMN- ^1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,64-8,62 (m, 1H), 7,73-7,69 (m, 1H), 7,51-7,47 (m, 1H), 7,28-7,22 (m, 1H), 6,80 (s, 1H), 5,67 (s, 2H), 3,95 (s, 3H).

(412) **Intermedio 22**

(413) **N-(5-Metoxi-6-(2-piridil-metoxi)piridazin-3-il)-5-(metoximetil)isoxazol-3-carbohidrazida**

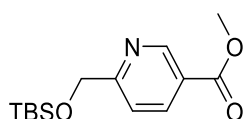


(414) Se añadió una mezcla de 3-cloro-4-metoxi-6-(piridin-2-metoxi)piridazina y 6-cloro-4-metoxi-3-(piridin-2-metoxi)piridazina (600 mg, 23,84 mmol), 5-(metoximetil)isoxazol-3-carboxilhidrazida (605 mg, 35,76 mmol, véase el documento CN106854207A para la síntesis) y ácido *p*-toluensulfónico monohidratado (453 mg, 23,84 mmol) a dioxano (100 ml), y la reacción se llevó a cabo a 120 °C durante 3 horas. La solución de reacción se diluyó con diclorometano y metanol (10/1). Se le añadió

una solución acuosa saturada de carbonato sódico, y la mezcla se extrajo con diclorometano y metanol (10/1), y las fases orgánicas se combinaron, se concentraron y a continuación se sometieron a una cromatografía en columna (diclorometano/metanol = 10/1) para obtener *N*-(5-metoxi-6-(2-piridil-metoxi)piridazin-3-il)-5-(metoximetil)isoxazol-3-carbohidrazida (120 mg, 13 %). CL-EM: m/z $[M+H]^+ = 433$.

(415) Intermedio 23

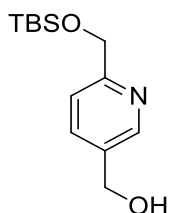
(416) 6-(((*tert*-Butildimetilsilil)oxi)metil)nicotinato de metilo



(417) Se disolvió ácido 6-(hidroximetil)nicotínico (5,98 g, 38,8 mmol) en diclorometano (200 ml), a continuación, se añadieron respectivamente imidazol (2,9 g, 42,7 mmol) y cloruro de *tert*-butildimetilsililo (6,44 g, 42,7 mmol); una vez completada la adición, la reacción se llevó a cabo a la temperatura ambiente durante 3 horas. La solución de reacción se filtró, se lavó con diclorometano y la fase orgánica se lavó con agua (50 ml * 3 veces), a continuación, se lavó con una solución saturada de cloruro de amonio (50 ml) una vez, y a continuación, se lavó con salmuera saturada (50 ml * una vez). La fase orgánica se secó y se concentró para obtener 2 g del compuesto del título con un rendimiento del 18,9 %. CL-EM: m/z $[M+H]^+ = 282$.

(418) Intermedio 24

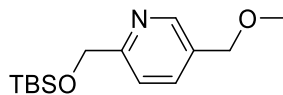
(419) 6-(((*tert*-Butildimetilsilil)oxi)metil)piridin-3-il)metanol



(420) Se disolvió 6-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)nicotinato de metilo (1,28 g, 4,5 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml), y se le añadió borhidruro sódico (684 mg, 22 mmol), a continuación, la reacción se llevó a cabo a la temperatura ambiente durante 3 horas. La solución de reacción se inactivó, se concentró y se separó mediante una columna cromatográfica para obtener 325 mg del compuesto del título con un rendimiento del 28,6 %. CL-EM: m/z $[M+H]^+ = 254,2$.

(421) Intermedio 25

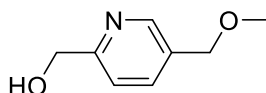
(422) 2-(((*tert*-Butildimetilsilil)oxi)metil)-5-(metoximetil)piridina



(423) Se añadió (6-(((*tert*)-butildimetilsililoxi)metil)piridin-3-il)metanol (270 mg, 1,06 mmol) a tetrahidrofurano (20 ml), bajo protección con argón, se le añadió hidruro sódico (51 mg, 1,28 mmol) y la mezcla se agitó a 0° C durante 10 minutos. Se le añadió yodometano (150 mg, 1,06 mmol); una vez completada la adición, la reacción se llevó a cabo a la temperatura ambiente durante 3 horas. La solución de reacción se inactivó con agua, se extrajo con diclorometano (20 ml * 3 veces) y las fases orgánicas se combinaron y a continuación se lavaron con salmuera saturada (15 ml * 1 vez). La fase orgánica se secó y se concentró para obtener 300 mg del compuesto del título con un rendimiento del 87 %. CL-EM: m/z [M+H]⁺ = 268.

(424) **Intermedio 26**

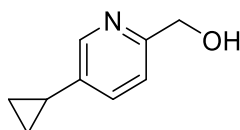
(425) **5-(Metoximetil)piridin-2-il)metanol**



(426) Se disolvió 2-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-5-(metoximetil)piridina (300 mg, 1,12 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml), y a continuación, se le añadió fluoruro de tetrabutilamonio (783 mg, 3,36 mmol), y la reacción se llevó a cabo a la temperatura ambiente durante 3 horas. La solución de reacción se concentró y se separó mediante una columna cromatográfica para obtener 30 mg del compuesto del título con un rendimiento del 17 %. CL-EM: m/z [M+H]⁺ = 154.

(427) **Intermedio 27**

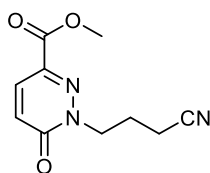
(428) **5-Ciclopropil-2-piconol**



(429) Se añadieron 5-bromo-2-piconol (1,0 g, 5,32 mmol), ácido ciclopropilborónico (1,37 g, 15,96 mmol), tetraquistrifenilfosfina paladio (612 mg, 0,53 mmol) y carbonato potásico (2,2 g, 15,96 mmol) a dioxano (15 ml), y la mezcla se agitó a 120 °C durante 2 horas bajo protección con nitrógeno. La solución de reacción se concentró y se sometió a una cromatografía en columna (diclorometano/metanol = 50/1) para obtener el compuesto del título (400 mg, 50 %) en forma de un aceite. CL-EM: m/z [M+H]⁺ = 150.

(430) **Intermedio 28**

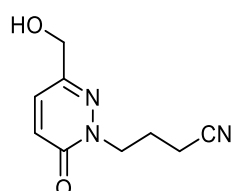
(431) **1-(3-Cianopropil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de metilo**



(432) Se añadieron secuencialmente 6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de metilo (1 g, 6,49 mmol), 4-bromobutironitrilo (960 mg, 6,49 mmol) y carbonato de cesio (4,2 g, 13 mmol) en 50 ml de acetonitrilo, y a continuación la mezcla se agitó a 50 °C durante dos horas. Después de la inactivación, la mezcla se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante una cromatografía en columna (diclorometano/metanol = 20/1) para obtener 1 g del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 69 %. CL-EM: m/z $[M+H]^+ = 222$.

(433) **Intermedio 29**

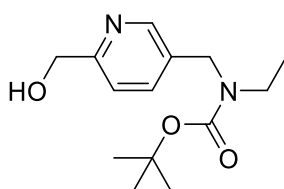
(434) **4-(3-(Hidroximetil)-6-oxopiridazin-1(6H)-il)butanonitrilo**



(435) Se disolvió 1-(3-cianopropil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de metilo (400 mg, 1,8 mol) en 5 ml de tetrahidrofurano anhidro, y se le añadió borhidruro sódico (102 mg, 2,7 mmol), a continuación, la mezcla se agitó durante 1 hora. Se añadió 1 ml de metanol para inactivar, y la mezcla se concentró, y el residuo se purificó mediante una TLC preparativa (diclorometano/metanol = 20/1) para obtener 90 mg del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo con un rendimiento del 26 %. CL-EM: m/z $[M+H]^+ = 194$.

(436) **Intermedio 30**

(437) **((6-(Hidroximetil)piridin-3-il)metil)carbamato de terc-butilo**

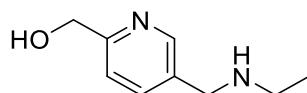


(438) Se añadieron secuencialmente (5-((etilamino)metil)piridin-2-il)metanol (800 mg de producto bruto, 5 mmol), dicarbonato de di-*terc*-butilo (1,5 ml, 6 mmol) y trietilamina (2 ml, 10 mmol) en 50 ml de diclorometano, y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante dos horas. Se le añadieron 50 ml de agua y 50 ml de una solución acuosa de cloruro de amonio, y la mezcla se extrajo dos veces con 50 ml de diclorometano, se secó con sulfato sódico y se concentró. El residuo se purificó mediante una cromatografía en columna (diclorometano/metanol = 40/1) para obtener 120 mg del compuesto del título en forma de un líquido de color amarillo con un

rendimiento del 9 %. CL-EM: m/z $[M+H]^+ = 267$.

(439) Intermedio 31

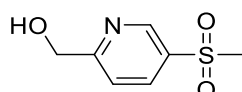
(440) (5-((Etilamino)metil)piridin-2-il)metanol



(441) Se disolvió *N*-etil-6-(hidroximetil)nicotinamida (900 mg, 5 mmol) en 20 ml de una solución en tetrahidrofurano de borano, y el recipiente se selló, y a continuación, la mezcla se calentó a 70 °C hasta el día siguiente. Se añadieron 10 ml de ácido clorhídrico 1 M para inactivar, y el disolvente se concentró para obtener 800 mg de un producto en bruto del compuesto del título en forma de un líquido de color amarillo con un rendimiento del 100 %. CL-EM: m/z $[M+H]^+ = 167$.

(442) Intermedio 32

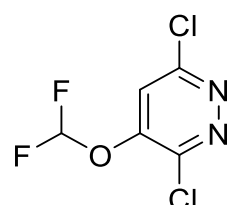
(443) (5-(Metilsulfonil)piridin-2-il)metanol



(444) Se añadieron 5-(metilsulfonil)picolinato de metilo (100 mg, 0,46 mmol) y tetrahidrofurano (20 ml) a un matraz de un solo cuello, a continuación, se le añadió borhidruro sódico (50 mg, 1,4 mmol) y la temperatura externa se calentó a 50 °C, y la reacción se llevó a cabo durante 1 hora. Se añadieron 0,5 ml de agua para inactivar el exceso de borhidruro sódico, a continuación, la mezcla se concentró, y el residuo se purificó mediante una TLC preparativa con diclorometano/metanol = 20/1 como disolvente de desarrollo para obtener 35 mg del compuesto del título con un rendimiento del 40,2 % y un aspecto de sólido de color amarillo. CL-EM: m/z $[M+H]^+ = 188$.

(445) Intermedio 33

(446) 3,6-Dicloro-4-(difluorometoxi)piridazina

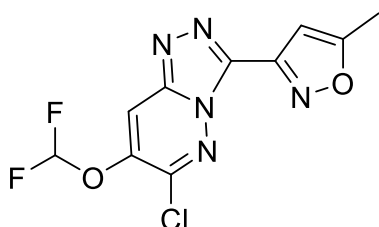


(447) Se añadieron 3,6-dicloro-4-hidroxipiridazina (1,55 g, 9,5 mmol), carbonato potásico (1,54 g, 11,2 mmol) y 2-cloro-2,2-difluoroacetato sódico (2,88 g, 18,9 mmol) a *N,N*- dimetilformamida (40 ml) y agua (5 ml), y la mezcla se agitó en un baño de aceite a 100 °C durante 3 horas. Se añadió agua al sistema, seguido de la extracción con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con el agua, a continuación, se lavó con salmuera saturada, se secó y se concentró. El resultante se separó mediante una

cromatografía en columna para obtener 0,83 g del compuesto del título con un rendimiento del 40,8 % en forma de un líquido de color amarillo pálido. CL-EM: m/z $[M+H]^+ = 215$.

(448) Intermedio 34

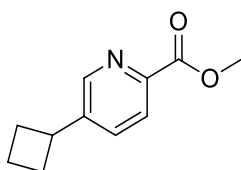
(449) 3-(6-Cloro-7-(difluorometoxi)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)-5-metil isoxazol



(450) Se añadieron 3,6-dicloro-4-(difluorometoxi)piridazina (0,82 g, 3,8 mmol) y 5-metilisoxazol-3-carboxihidrazida (0,54 g, 3,8 mmol) a *n*-butanol (20 ml), y la mezcla se agitó en un baño de aceite a 120 °C durante 3 horas bajo protección con argón. Los insolubles del sistema se retiraron por filtración y el filtrado se concentró y se separó mediante una cromatografía en columna. El resultante se purificó adicionalmente mediante una TLC preparativa para obtener 124 mg del compuesto del título con un rendimiento del 10,7 % en forma de un sólido de color amarillo. CL-EM: m/z $[M+H]^+ = 302$.

(451) Intermedio 35

(452) 5-Ciclobutylpicolinato de metilo

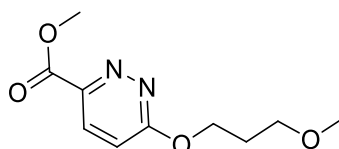


(453) En condiciones anhidras y anaerobias, se añadió polvo de magnesio (1,154 g, 48 mmol) a un matraz de tres cuellos y se le añadió THF (2 ml). A 40 °C, se le añadió una solución iniciadora de complejo de cloruro de isopropilmagnesio y litio (disuelto en tetrahidrofurano, 1,3 M, 0,96 ml, 0,74 mmol). El material de partida bromociclobutano (5,0 g, 37 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (30 ml) y se añadió gradualmente a la solución de reacción. La reacción se llevó a cabo a 40 °C durante 2 horas. Se le añadió cloruro de cinc (5,54 g, 40,7 mmol) a 0 °C y la reacción se llevó a cabo a la temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadieron los materiales de partida 5-bromopicolinato de metilo (3,98 g, 18,5 mmol), yoduro cuproso (351,5 g, 1,85 mmol) y dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno] paladio (1,35 g, 1,85 mmol) a la solución de reacción. A continuación, bajo protección con nitrógeno, la reacción se llevó a cabo hasta el día siguiente a 80 °C. A la solución de reacción se añadió una solución saturada de cloruro de amonio (100 ml), a continuación, la mezcla se extrajo con acetato de etilo tres veces,

y las fases orgánicas se recogieron, se secaron con sulfato sódico anhidro, se concentraron y se sometieron a una fase líquida preparativa para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (1,04 g, 14,7 %). RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 8,56 (s, 1H), 8,08 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,69 (dd, *J* = 8,0 Hz, 2,4 Hz, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,66-3,62 (m, 1H), 2,46-2,39 (m, 2H), 2,22-2,10 (m, 3H), 1,96-1,92 (m, 1H).

(454) Intermedio 36

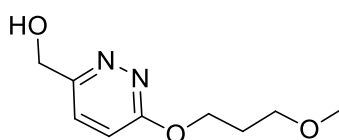
(455) 6-(3-Metoxipropoxi)piridazin-3-carboxilato de metilo



(456) Se disolvieron 6-cloropiridazin-3-carboxilato de metilo (2 g, 11,63 mmol), 3-metoxipropanol (1,25 g, 14 mmol) y carbonato de cesio (11,34 g, 34,89 mmol) en 100 ml de acetonitrilo, y la mezcla se agitó hasta el día siguiente a la temperatura ambiente bajo protección con argón. La mezcla se filtró y el filtrado se extrajo dos veces con 100 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron con sulfato sódico anhidro, se concentraron y se separaron mediante una cromatografía en columna para obtener 0,5 g del compuesto del título en forma de un aceite incoloro con un rendimiento del 19 %. CL-EM: *m/z* [M+H]⁺ = 227.

(457) Intermedio 37

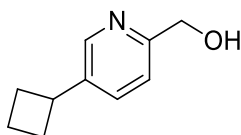
(458) 6-(3-Metoxipropoxi)piridazin-3-il)metanol



(459) Se disolvió 6-(3-metoxipropoxi)piridazin-3-carboxilato de metilo (0,5 g, 2,21 mmol) en 20 ml de tetrahidrofurano, y se le añadió borhidruro sódico (160 mg, 4,21 mmol), a continuación, la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió 1 ml de metanol para inactivar, y la mezcla se concentró y se sometió a una cromatografía en columna para obtener 0,3 g del compuesto del título con un rendimiento del 69 % y un aspecto de aceite incoloro. CL-EM: *m/z* [M+H]⁺ = 199.

(460) Intermedio 38

(461) (5-Ciclobutilpiridin-2-il)metanol

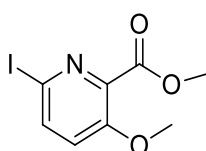


(462) Se disolvió 5-ciclobutilpicolinato de metilo (750 mg, 3,92 mmol) en metanol (7 ml), y se le añadió lentamente borhidruro sódico (430 mg, 11,8 mmol) a la

temperatura ambiente, y a continuación, la reacción se llevó a cabo a la temperatura ambiente hasta el día siguiente. La solución de reacción se vertió directamente en agua, se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó con sulfato sódico anhidro, se concentró y se separó mediante una cromatografía en columna (éter de petróleo:acetato de etilo = 10:1) para obtener el compuesto del título (550 mg, 85 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido. RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ= 8,39 (s, 1H), 7,55 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 7,19 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 4,72 (s, 2H), 3,57-3,53 (m, 1H), 2,41-2,36 (m, 2H), 2,17-1,88 (m, 4H).

(463) Intermedio 39

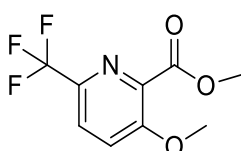
(464) 6-yodo-3-Metoxipicolinato de metilo



(465) Se disolvió 6-bromo-3-metoxipiridin-2-carboxilato de metilo (500 mg, 2,32 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (5 ml), y se le añadió yoduro de cobre (1320 mg, 6,97 mmol), y la reacción se llevó a cabo a 170 °C durante 4 horas. La solución de reacción se enfrió y se le añadió agua (30 ml), se extrajo con acetato de etilo (20 ml * 3 veces), y las fases orgánicas se combinaron, y a continuación, se lavaron con salmuera saturada (15 ml * 1 vez). La fase orgánica se secó y se concentró para obtener 400 mg del compuesto del título con un rendimiento del 65 %. CL-EM: *m/z* [M+H]⁺ = 293,9.

(466) Intermedio 40

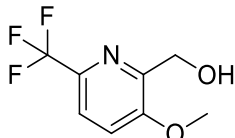
(467) 3-Metoxi-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxilato de metilo



(468) Se disolvió 6-yodo-3-metoxipicolinato de metilo (106 mg, 0,55 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (20 ml), a continuación, se le añadieron yoduro de cobre (106 mg, 0,55 mmol) y fluorosulfonil difluoroacetato de metilo (500 mg, 2,6 mmol) y la reacción se llevó a cabo a 90 °C durante 1 hora. La solución de reacción se enfrió y se le añadió agua (30 ml), se extrajo con acetato de etilo (20 ml * 3 veces), y las fases orgánicas se combinaron, y a continuación, se lavaron con salmuera saturada (15 ml * 1 vez). La fase orgánica se secó, se concentró y se separó mediante una cromatografía en columna para obtener 120 mg del compuesto del título con un rendimiento del 92 %. CL-EM: *m/z* [M+H]⁺ = 236.

(469) **Intermedio 41**

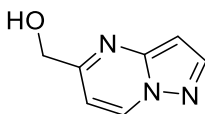
(470) **3-Metoxi-6-(trifluorometil)piridin-2-metanol**



(471) Se disolvió 3-metoxi-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxilato de metilo (80 mg, 0,38 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml), y se le añadió borhidruro sódico (29 mg, 0,76 mmol), a continuación, la reacción se llevó a cabo a la temperatura ambiente durante 3 horas. La solución de reacción se inactivó, se concentró y se separó mediante una columna cromatográfica para obtener 20 mg del compuesto del título con un rendimiento del 25,3 %. CL-EM: m/z $[M+H]^+ = 208$.

(472) **Intermedio 42**

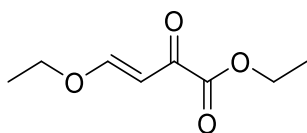
(473) **Pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-ilmetanol**



(474) Se añadieron trietilamina (84 mg, 84 μ l, 0,834 mmol) y cloroformiato de isobutilo (62 mg, 62 μ l, 0,458 mmol) a una solución en THF (15 ml) del ácido pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-carboxílico (68 mg, 0,417 mmol), y la mezcla se agitó completamente a la temperatura ambiente durante 1 hora. A continuación, se añadió gota a gota 1 ml de una solución acuosa de NaBH_4 (31 mg, 0,834 mmol). La mezcla se agitó completamente y se hizo reaccionar a la temperatura ambiente durante 0,5 horas. La CLEM mostró que la reacción se había completado. La mezcla se concentró y se purificó mediante una cromatografía en capa fina preparativa para obtener 33 mg del compuesto del título con un rendimiento del 53 %. CL-EM: m/z $[M+H]^+ = 210,1$.

(475) **Intermedio 43**

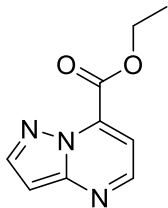
(476) **(E)-4-Etoxi-2-oxobut-3-enoato de etilo**



(477) Se añadió gota a gota etil vinil éter (36 g, 263 mmol) a 2-cloro-2-oxoacetato de etilo (10 ml, 263 mmol) bajo protección con argón y en un baño de hielo, y el proceso se continuó durante aproximadamente 20 minutos. La protección con el baño de hielo se mantuvo durante aproximadamente 2 horas. A continuación, se retiró el baño de hielo y el compuesto se calentó lentamente hasta la temperatura ambiente. Después de 15 horas de reacción, la solución de reacción se fraccionó y el producto se recogió para obtener 0,5 g del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo. CL-EM: m/z $[M+H]^+ = 173,1$.

(478) **Intermedio 44**

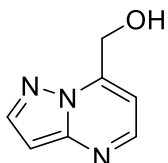
(479) **Pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-carboxilato de etilo**



(480) Se disolvió (*E*)-4-etoxi-2-oxobut-3-enoato de etilo (300 mg, 1,74 mmol) en 10 ml de etanol, y a continuación, se le añadió 2-aminopirazol (100 mg, 1,74 mmol). La solución de reacción se hizo reaccionar a 90 °C durante 16 horas. La solución de reacción se concentró y el residuo se separó mediante una placa preparativa para obtener 120 mg del compuesto del título. CL-EM: m/z $[M+H]^+ = 192,1$.

(481) **Intermedio 45**

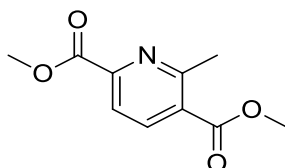
(482) **Pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-ilmetanol**



(483) Se disolvió pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-carboxilato de etilo (47,7 mg, 2,5 mmol) en 5 ml de tetrahidrofurano y 5 ml de metanol, y a continuación, se le añadió borhidruro sódico (22,5 mg, 7,5 mmol). La solución de reacción se hizo reaccionar a la temperatura ambiente durante 16 horas. La solución de reacción se concentró y el residuo se separó mediante una placa preparativa para obtener 27 mg del compuesto del título. CL-EM: m/z $[M+H]^+ = 150,1$.

(484) **Intermedio 46**

(485) **6-Metilpiridin-2,5-dicarboxilato de dimetilo**

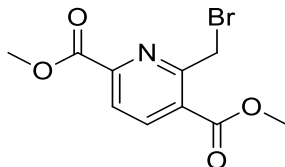


(486) Se añadió 3,6-dibromo-2-piridina (7,5 g, 30 mmol) a metanol (100 ml), a continuación, se le añadieron trietilamina (9,1 g, 90 mmol) y dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (1,1 g, 1,5 mmol), y la reacción se llevó a cabo hasta el día siguiente a 100 °C bajo una atmósfera de 5 MPa de monóxido de carbono. La solución de reacción se concentró y se separó mediante una cromatografía en columna (éter de petróleo/acetato de etilo = 10/1-2/1) para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color pálido (4,5 g, 72 %). RMN- ^1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,31 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 8,01 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 4,80 (s,

1H), 2,91 (s, 3H). CL-EM: m/z [M+H]⁺ = 210,1.

(487) Intermedio 47

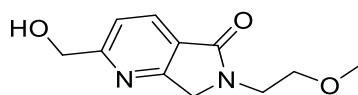
(488) 6-(Bromometil)piridin-2,5-dicarboxilato de dimetilo



(489) Se añadió 6-metilpiridin-2,5-dicarboxilato de dimetilo (5,0 g, 23,9 mmol) a tetracloruro de carbono (60 ml), y se le añadieron *N*-bromosuccinimida (4,25 g, 23,9 mmol) y peróxido de dibenzoilo (291 mg, 1,2 mmol), y la mezcla se agitó a 80 °C hasta el día siguiente. La mezcla se diluyó con agua, se extrajo con acetato de etilo; la fase orgánica se lavó con bicarbonato sódico, se lavó con salmuera saturada, se secó con sulfato sódico anhidro y se concentró para obtener el compuesto del título (5,6 g, 81 %) en forma de un aceite de color amarillo. CL-EM: m/z [M+H]⁺ = 288,0.

(490) Intermedio 48

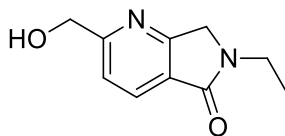
(491) 2-(Hidroximetil)-6-(2-metoxietil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona



(492) Se disolvió 6-(bromometil)piridin-2,5-dicarboxilato de dimetilo (1,0 g, 3,47 mmol) en acetonitrilo (20 ml), 2-metoxietilamina (260 mg, 3,47 mmol) y trietilamina (701 mg, 6,94 mmol), a continuación, la mezcla se agitó a la temperatura ambiente hasta el día siguiente. La mezcla se diluyó con agua, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera saturada, se secó con sulfato sódico anhidro, se secó y separó mediante una cromatografía en columna (diclorometano:metanol = 100:1-50:1) para obtener 130 mg del compuesto en forma de un sólido de color blanco, que se añadió a metanol (1,5 ml). Se le añadió borhidruro sódico (30 mg, 0,78 mmol) a 0 °C, y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió una pequeña cantidad de agua para inactivar la reacción, a continuación, la mezcla se concentró y se separó mediante una cromatografía en columna (diclorometano:metanol = 100:1-20:1) para obtener el compuesto del título (100 mg, un rendimiento en dos etapas del 13 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,07 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,58 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,62 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 4,66 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 4,52 (s, 2H), 3,70 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 3,57 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 3,27 (s, 3H). CL-EM: m/z [M+H]⁺ = 223,1.

(493) Intermedio 49

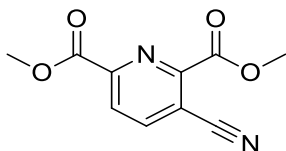
(494) 6-Etil-2-(hidroximetil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona



(495) Se disolvió 6-(bromometil)piridin-2,5-dicarboxilato de dimetilo (5,6 g, 19,4 mmol) en acetonitrilo (60 ml), a continuación, se le añadieron clorhidrato de etilamina (1,90 g, 23,28 mmol) y trietilamina (4,91 g, 48,6 mmol), y la mezcla se agitó a 40 °C durante 2 horas. La mezcla se diluyó con agua, se extrajo con acetato de etilo y se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas se combinaron y se evaporaron a sequedad por evaporación rotatoria. El residuo se mezcló con gel de sílice y se separó mediante una cromatografía en columna (diclorometano:metanol = 100:1-25:1) para obtener el compuesto (1,0 g, 23 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido, que se añadió a metanol (15 ml). Se le añadió borhidruro sódico (257 mg, 6,75 mmol), y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se concentró y se separó mediante una cromatografía en columna (diclorometano:metanol = 100/1-25/1) para obtener el compuesto del título (430 mg, un rendimiento en dos etapas del 11 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,05 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,57 (d, *J* = 8,0Hz, 1H), 5,62 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 4,66 (d, *J* = 6,0Hz, 2H), 4,49 (s, 2H), 3,56 (c, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,18 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). CL-EM: *m/z* [M+H]⁺ = 193,1.

(496) Intermedio 50

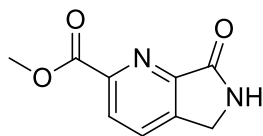
(497) 3-Cianopiridin-1,6-dicarboxilato de dimetilo



(498) Se añadieron secuencialmente 2,6-dicloronicotinonitrilo (10,0 g, 57,8 mmol), cloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (4,23 g, 5,78 mmol) y trietilamina (17,51 g, 173,4 mmol) en metanol (150 ml). A continuación, la mezcla se hizo reaccionar hasta el día siguiente bajo una atmósfera de 5 MPa de monóxido de carbono a 80 °C. La mezcla se filtró, se concentró y se separó mediante una cromatografía en columna (éter de petróleo:acetato de etilo = 4:1-2:1) para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (2,30 g, 18,1 %). RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,41(d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,34 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,10 (s, 3H), 4,07 (s, 3H). CL-EM: *m/z* [M+H]⁺ = 221.

(499) Intermedio 51

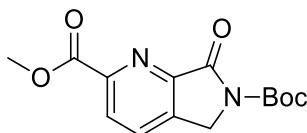
(500) 7-Oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-2-carboxilato de metilo



(501) Se añadieron secuencialmente 3-cianopiridin-1,6-dicarboxilato de dimetilo (2,3 g, 10,5 mmol) y níquel Raney® (1,24 g, 21,0 mmol) en metanol (300 ml). A continuación, la mezcla se hizo reaccionar durante 5 horas bajo 0,34 MPa (50 psi) de hidrógeno a 40 °C. La mezcla se filtró a presión reducida y se concentró para obtener 2,1 g de un producto en bruto del compuesto del título. CL-EM: m/z $[M+H]^+ = 193$.

(502) **Intermedio 52**

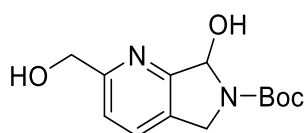
(503) **6-*terc*-Butil-2-metil-7-oxo-5H-pirrólo[3,4-*b*]piridin-2,6(7H)-dicarboxilato**



(504) Se añadieron secuencialmente 7-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrólo[3,4-*b*]piridin-2-carboxilato de metilo (2,1 g, 11,0 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (201 mg, 1,65 mmol) en diclorometano (20 ml). A continuación, se le añadió gota a gota el material de partida dicarbonato de di-*terc*-butilo (3,6 g, 16,5 mmol), y la mezcla se hizo reaccionar a 50 °C durante 30 minutos. La mezcla se concentró y se separó mediante una cromatografía en columna (diclorometano:metanol = 100/1) para obtener el compuesto del título (1,7 g 53,0 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,36 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 8,03 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 4,85 (s, 2H), 4,03 (s, 3H), 1,62 (s, 9H). CL-EM: m/z $[M+H]^+ = 293$.

(505) **Intermedio 53**

(506) **7-Hidroxi-2-(hidroximetil)-5,7-dihidro-6H-pirrólo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de *terc*-butilo**

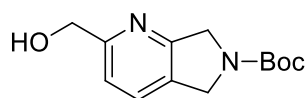


(507) A 0 °C, el material de partida 6-*terc*-butil-2-metil-7-oxo-5H-pirrólo[3,4-*b*]piridin-2,6(7H)-dicarboxilato (930 mg, 3,2 mmol) se añadió a tetrahidrofurano (10 ml). Bajo protección con nitrógeno, el material de partida hidruro de diisobutil aluminio (disuelto en tetrahidrofurano, 9,6 ml, 9,6 mmol, 1 M) se añadió lentamente, gota a gota, a la solución. La mezcla se hizo reaccionar hasta el día siguiente a la temperatura ambiente. A la mezcla se añadió agua para inactivar la reacción, se concentró y se separó mediante una cromatografía en columna (diclorometano/metanol = 30:1- 20:1) para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo (376 mg, 44,2 %). RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,63 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,32 (dd, $J = 8,0$ Hz, 4,0 Hz, 1H), 4,83 (s, 2H), 4,69-4,68 (m, 2H), 4,07-4,03 (m, 1H), 1,55 (s, 9H). CL-EM: m/z $[M+H]^+ =$

267.

(508) Intermedio 54

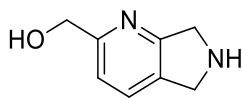
(509) 2-(Hidroximetil)-5,7-dihidro-6H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-carboxilato de *tert*-butilo



(510) Se añadieron secuencialmente 7-hidroxi-2-(hidroximetil)-5,7-dihidro-6H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-carboxilato de *tert*-butilo (376 mg, 1,4 mmol) y cianoborhidruro sódico (97,0 mg, 1,54 mmol) en ácido acético (4 ml). La mezcla se hizo reaccionar a la temperatura ambiente durante 1 hora. El ácido acético se evaporó a sequedad por evaporación rotatoria a baja temperatura, y el residuo se disolvió en diclorometano/metanol = 10:1. El pH de la mezcla se ajustó a aproximadamente 9 con a una solución saturada de bicarbonato sódico, y la mezcla se extrajo con diclorometano/metanol = 10:1. La fase orgánica se recogió, se secó con sulfato sódico anhidro, se evaporó a sequedad por evaporación rotatoria, y se sometió a una cromatografía en columna (diclorometano/metanol = 60:1-40:1) para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (200 mg, 57,1 %) como un producto. RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,60-7,53 (m, 1H), 7,15 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,78-4,77 (m, 2H), 4,71-4,68 (m, 4H), 3,43-3,37 (m, 1H), 1,53 (s, 9H). CL-EM: *m/z* [M+H]⁺ = 251.

(511) Intermedio 55

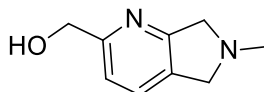
(512) (6,7-Dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-2-il)metanol



(513) Se añadieron secuencialmente 2-(hidroximetil)-5,7-dihidro-6H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-carboxilato de *tert*-butilo (240 mg, 0,96 mmol) y ácido trifluoroacético (3 ml) en diclorometano (3 ml). La mezcla se hizo reaccionar a la temperatura ambiente durante 30 minutos, y la solución se evaporó a sequedad por evaporación rotatoria a baja temperatura, se disolvió en metanol, se añadió una resina de intercambio iónico y se agitó durante 3 horas hasta que el pH de la solución fuera alcalino. La mezcla se filtró y se concentró para obtener 200 mg de un producto en bruto del compuesto del título en forma de un aceite de color pardo rojizo. RMN-¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 7,82 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,48 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,70 (s, 2H), 4,54 (s, 2H), 4,30 (s, 2H). CL-EM: *m/z* [M+H]⁺ = 151.

(514) Intermedio 56

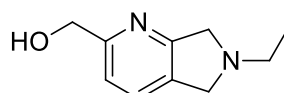
(515) (6-Metil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-2-il)metanol



(516) Se disolvió (6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-2-il)metanol (150 mg, 1 mmol, producto en bruto) en diclorometano (3 ml), y se le añadió gota a gota 1 gota de ácido acético y, a continuación, se le añadió una solución acuosa de formaldehído (0,5 ml); la mezcla se hizo reaccionar a la temperatura ambiente durante 30 minutos, y a continuación, se le añadió triacetoxiborhidruro sódico (636 mg, 3 mmol) y la mezcla se hizo reaccionar a la temperatura ambiente hasta el día siguiente. La solución de reacción se concentró, se disolvió en metanol, se concentró y se separó mediante una cromatografía en columna (diclorometano:metanol = 10:1) para obtener el compuesto del título (80 mg, 30 %) en forma de un aceite de color pardo. RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃ y CD₃OD) δ 7,63 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,37 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,71 (s, 2H), 4,01-3,99 (m, 4H), 2,66 (s, 3H).

(517) Intermedio 57

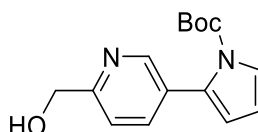
(518) (6-Etil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-2-il)metanol



(519) Se añadieron secuencialmente (6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-2-il)metanol (200 mg, 1,3 mmol), yodoetano (203 mg, 1,3 mmol) y trietilamina (404 mg, 3,9 mmol) en acetonitrilo (2 ml). La mezcla se hizo reaccionar hasta el día siguiente a 85 °C. La mezcla se concentró y se separó mediante una cromatografía en columna (diclorometano:metanol = 50:1-10:1) para obtener el compuesto del título (120 mg, 70,2 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN-¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 7,59 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,28 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,53 (s, 2H), 4,05-3,99 (m, 4H), 2,90-2,85 (m, 2H), 1,16-1,14 (m, 3H). CL-EM: *m/z* [M+H]⁺ = 179.

(520) Intermedio 58

(521) 2-(6-(Hidroximetil)piridin-3-il)-1H-pirrol-1-carboxilato de terc-butilo

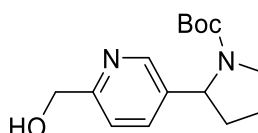


(522) Se añadieron en dioxano (25 ml) (5-bromopiridin-2-il)metanol (2,5 g, 13,3 mmol), ácido (1-(*terc*-butoxicarbonil)-1H-pirrol-2-il)borónico (3,37 g, 15,96 mmol), dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (974 mg, 1,33 mmol) y carbonato potásico (2,75 g, 39,9 mmol), y se le añadió agua (5 ml), a continuación, la mezcla se agitó a 100 °C durante 4 horas bajo protección con nitrógeno. La mezcla se concentró

y se separó mediante una cromatografía en columna (éter de petróleo/acetato de etilo = 50/1-10/1) para obtener el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (3,5 g, 96 %). RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,56-8,55 (m, 1H), 7,70-7,67 (m, 1H), 7,40-7,39 (m, 1H), 7,26-7,24 (m, 1H), 6,27-6,24 (m, 2H), 4,79-4,78 (m, 2H), 3,67-3,64 (m, 1H), 1,41 (s, 9H). CL-EM: m/z [M+H]⁺ = 275,0.

(523) Intermedio 59

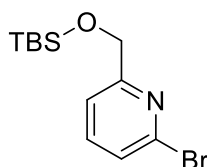
(524) 2-(6-Hidroximetilpiridin-3-il)pirrolidincarboxilato de *terc*-butilo



(525) Se disolvió 2-(6-(hidroximetil)piridin-3-il)-1*H*-pirrol-1-carboxilato de *terc*-butilo (4,0 g, 3,65 mmol) en metanol (20 ml), a continuación, se le añadió paladio/carbono (10 %, 4,0 g) y la mezcla se hizo reaccionar bajo una atmósfera de 0,34 MPa (50 psi) de hidrógeno a 50 °C. La mezcla se filtró, se concentró y se separó mediante una cromatografía en columna (diclorometano:metanol = 100:1-20:1) para obtener el compuesto del título (2,3 g, 57 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido. RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,41 (s, 1H), 7,51-7,48 (m, 1H), 7,20-7,18 (m, 1H), 4,95-4,81 (m, 1H), 4,75 (s, 2H), 3,64-3,49 (m, 2H), 2,40-2,31 (m, 1H), 1,93-1,90 (m, 2H), 1,85-1,77 (m, 1H), 1,45-1,21 (m, 9H). CL-EM: m/z [M+H]⁺ = 279,0.

(526) Intermedio 60

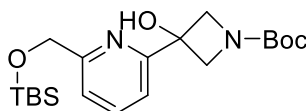
(527) 2-Bromo-6-((*terc*-butildimetilsililoxi)metil)piridina



(528) Se añadió (6-bromopiridin-2-il)metanol (9,96 g, 53,0 mmol) a diclorometano (110 ml), a continuación, se inició la agitación y se añadió imidazol (10,82 g, 159 mmol) a la solución de reacción. En un baño de hielo, se añadió lentamente a la solución de reacción cloruro de *terc*-butildimetilsililo (11,98 g, 79,5 mmol), y la solución de reacción se hizo reaccionar a la temperatura ambiente hasta el día siguiente bajo protección con nitrógeno. La solución de reacción se lavó secuencialmente con una solución saturada de cloruro de amonio, una solución saturada de bicarbonato sódico y una solución saturada de cloruro sódico. La fase orgánica se concentró y se separó mediante una cromatografía en columna (éter de petróleo:acetato de etilo = 50/1) para obtener el compuesto del título (15,00 g, 94 %) en forma de un aceite incoloro. RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,78 (t, *J* = 8 Hz, 1H), 7,52 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7,45 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 4,73 (s, 2H), 0,91 (s, 9H), 0,09 (s, 6H).

(529) Intermedio 61

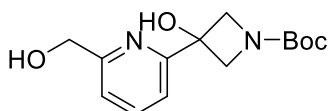
(530) 3-Hidroxi-3-(6-((*tert*-butildimetilsililoxi)metil)piridin-2-il)azetidin-1-carboxilato de *tert*-butilo



(531) Se disolvió 2-bromo-6-((*tert*-butildimetilsililoxi)metil)piridina (5,0 g, 16,6 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml), a continuación, se le añadió *n*-butil-litio (2,5 M, 7,3 ml, 18,3 mmol) a -78 °C; la mezcla se agitó a -78 °C durante 30 minutos, y se le añadió 3-oxoazetidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (2,83 g, 16,6 mmol) y la mezcla se agitó a -78 °C durante 2 horas. La solución de reacción se vertió en agua helada, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera saturada, se secó con sulfato sódico anhidro, se concentró y se separó mediante una cromatografía en columna (PE:EA = 50:1-5:1) para obtener el compuesto del título (3,8 g, 58 %) en forma de un aceite de color amarillo. RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,86-7,82 (m, 1H), 7,54-7,48 (m, 2H), 5,97 (s, 1H), 4,82 (s, 2H), 4,31-4,29 (m, 2H), 4,11-4,09 (m, 2H), 1,49 (s, 9H), 0,97 (s, 9H), 0,13 (s, 6H). CL-EM: m/z [M+H]⁺ = 394,9.

(532) Intermedio 62

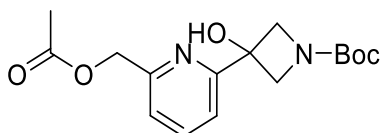
(533) 3-Hidroxi-3-(6-(hidroximetil)piridin-2-il)azetidin-1-carboxilato de *tert*-butilo



(534) Se disolvió 3-hidroxi-3-(6-((*tert*-butildimetilsililoxi)metil)piridin-2-il)azetidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (3,8 g, 9,6 mmol) en tetrahidrofurano (30 ml), a continuación, se le añadió fluoruro de tetrabutilamonio (1 M, 5,8 ml, 5,8 mmol) y la mezcla se agitó la mezcla a la temperatura ambiente hasta el día siguiente. Se le añadió acetato de etilo (150 ml) y la mezcla se lavó con una solución saturada de cloruro de amonio (50 ml * 2), se secó y se concentró para obtener el compuesto del título (2,6 g, 96 %) en forma de un aceite de color amarillo. RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,86-7,82 (m, 1H), 7,60-7,58 (m, 1H), 7,35-7,34 (m, 1H), 4,81 (s, 2H), 4,31-4,28 (m, 2H), 4,16-4,12 (m, 2H), 1,49 (s, 9H). CL-EM: m/z [M+H]⁺ = 281,0.

(535) Intermedio 63

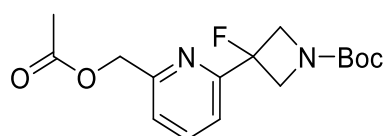
(536) 3-Hidroxi-3-(6-(acetoximetil)piridin-2-il)azetidin-1-carboxilato de *tert*-butilo



(537) Se disolvió 3-hidroxi-3-(6-(hidroximetil)piridin-2-il)azetidín-1-carboxilato de *terc*-butilo (2,6 g, 9,3 mmol) en diclorometano (90 ml), a continuación, se le añadieron trietilamina (1,88 g, 18,6 mmol) y anhídrido acético (949 mg, 9,3 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora y a continuación se agitó a la temperatura ambiente durante 2 horas. Se le añadió agua (100 ml) y la mezcla se extrajo con diclorometano, se lavó tres veces con la solución saturada de cloruro sódico, se secó y se concentró para obtener un producto en bruto del compuesto del título (2,6 g, 87 %) en forma de un aceite de color amarillo. RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,77-7,73 (m, 1H), 7,53-7,52 (m, 1H), 7,26-7,24 (m, 1H), 5,13 (s, 2H), 4,22-4,20 (m, 2H), 4,02-3,99 (m, 2H), 2,01 (s, 3H), 1,39 (s, 9H). CL-EM: m/z [M+H]⁺ = 322,9.

(538) Intermedio 64

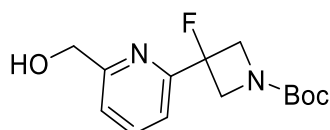
(539) 3-Fluoro-3-(6-(acetoximetil)piridin-2-il)azetidín-1-carboxilato de *terc*-butilo



(540) Se disolvió 3-hidroxi-3-(6-(acetoximetil)piridin-2-il)azetidín-1-carboxilato de *terc*-butilo (2,6 g, 8 mmol) en diclorometano (90 ml), a continuación, se le añadió trifluoruro de dietilaminoazufre (1,95 g, 12 mmol) a 0 °C para que reaccionara durante 5 minutos. La solución de reacción se vertió en una solución acuosa (100 ml) que contenía carbonato sódico, se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera saturada, se secaron con sulfato sódico anhidro, se concentraron y se separaron mediante una cromatografía en columna (PE:EA = 50:1-5:1) para obtener el compuesto del título (1,5 g, 57 %) en forma de un aceite de color amarillo. RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,77-7,75 (m, 1H), 7,45-7,43 (m, 1H), 7,31-7,29 (m, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,54-4,46 (m, 2H), 4,32-4,24 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 1,49 (s, 9H). CL-EM: m/z [M+H-56]⁺ = 269,0.

(541) Intermedio 65

(542) 3-Fluoro-3-(6-(hidroximetil)piridin-2-il)azetidín-1-carboxilato de *terc*-butilo

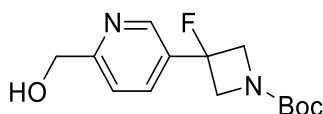


(543) Se disolvió 3-fluoro-3-(6-(acetoximetil)piridin-2-il)azetidín-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,5 g, 4,6 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml), y a continuación, se le añadieron agua (10 ml) e hidróxido de litio monohidratado (292 mg, 6,9 mmol). La solución de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 2 horas, se vertió en agua, se extrajo con acetato de etilo, se concentró y se separó mediante una cromatografía en

columna (PE:EA = 20:1-5:1) para obtener el compuesto del título (1,2 g, 92 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,76-7,72 (m, 1H), 7,44-7,42 (m, 1H), 7,23-7,21 (m, 1H), 4,79-4,78 (m, 2H), 4,52-4,45 (m, 2H), 4,35-4,27 (m, 2H), 3,68-3,69 (m, 1H), 1,48 (s, 9H). CL-EM: m/z [M+H]⁺ = 283,0.

(544) **Intermedio 66**

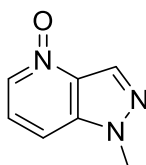
(545) **3-Fluoro-3-(6-(hidroximetil)piridin-3-il)azetidín-1-carboxilato de *terc*-butilo**



(546) A partir de (5-bromopiridin-2-il)metanol (10,0 g, 53,4 mmol), el compuesto del título (1,1 g, 63 %) obtenido mediante el mismo método de síntesis que el **intermedio 65**, era un aceite de color amarillo, que se convirtió en un sólido de color amarillo después de reposar durante un tiempo. RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,69 (s, 1H), 7,79-7,77 (m, 1H), 7,36-7,34 (m, 1H), 4,80 (s, 2H), 4,45-4,41 (m, 2H), 4,29-4,22 (m, 2H), 3,64 (s, 1H), 1,49 (s, 9H).

(547) **Intermedio 67**

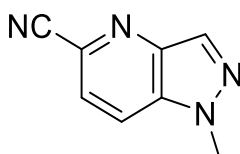
(548) **4-Óxido de 1-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina**



(549) Se añadieron secuencialmente 1-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina (1,03 g, 7,7 mmol) (referida al documento US20140343065A1) y ácido *m*-cloroperoxibenzoico (1,47 g, 8,5 mmol, 85 %) en diclorometano (40 ml), y la mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se ajustó a alcalinidad con una solución acuosa de hidróxido sódico 4 M, se extrajo con diclorometano, se secó y se concentró para obtener 904 mg del compuesto del título con un rendimiento del 75 %. CL-EM: m/z [M+H]⁺ = 150.

(550) **Intermedio 68**

(551) **1-Metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-carbonitrilo**

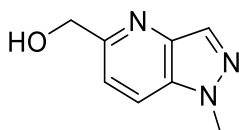


(552) Se añadieron secuencialmente 4-óxido de 1-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina (870 mg, 5,8 mmol), cianuro de trimetilsililo (863 mg, 8,7 mmol) y trietilamina (1,17 g,

11,6 mmol) en acetonitrilo (30 ml), y la mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante 16 horas. La mezcla se concentró y se separó mediante una cromatografía en columna para obtener 958 mg del compuesto del título con un rendimiento del 100 %. RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 8,52 (s, 1H), 8,42 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,98 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 4,15 (s, 3H). CL-EM: *m/z* [M+H]⁺ = 159.

(553) Intermedio 69

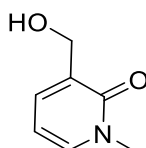
(554) (1-Metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-il)metanol



(555) Se añadieron secuencialmente 1-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-carbonitrilo (200 mg, 1,26 mmol) e hidróxido sódico (202 mg, 5,04 mmol) en metanol (20 ml) y agua (4 ml), y la mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 16 horas. La mezcla se concentró, y el pH del residuo se ajustó a entre 3 y 4 con ácido clorhídrico 1 N. El sólido precipitado se filtró y se recogió, se secó para obtener 208 mg del ácido 1-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-carboxílico. Se añadieron secuencialmente el ácido 1-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-carboxílico y trimetilsilildiazometano (4,68 ml, 9,36 mmol, solución en *n*-hexano 2 M) en diclorometano (4 ml) y metanol (0,5 ml), y la mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se vertió en agua, se extrajo con diclorometano, se secó y se concentró para obtener 260 mg de un producto en bruto del compuesto del título. Se añadieron secuencialmente el producto bruto y borhidruro sódico (206 mg, 5,4 mmol) en tetrahidrofurano (6 ml) y metanol (1,5 ml), y la mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción se inactivó con agua, se extrajo con acetato de etilo, se secó y se concentró para obtener un producto en bruto, y se separó mediante una cromatografía en capa fina para obtener 120 mg del compuesto del título. CL-EM: *m/z* [M+H]⁺ = 164.

(556) Intermedio 70

(557) 1-Metil-3-(hidroximetil)piridin-2(1*H*)-ona

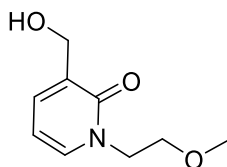


(558) Se añadieron secuencialmente 3-(hidroximetil)piridin-2(1*H*)-ona (100 mg, 0,8 mmol), yodometano (1,1 g, 8 mmol) y carbonato potásico (442 mg, 3,2 mmol) en metanol (4 ml), y la mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se vertió en agua, se extrajo con diclorometano, se secó y se concentró, y se separó mediante una cromatografía en capa fina para obtener 93 mg

del compuesto del título.

(559) **Intermedio 71**

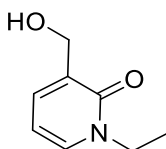
(560) **1-(2-Metoxietil)-3-(hidroximetil)piridin-2(1H)-ona**



(561) Se añadieron secuencialmente 3-(hidroximetil)piridin-2(1H)-ona (100 mg, 0,8 mmol), 1-bromo-2-metoxietano (667 mg, 4,8 mmol) y carbonato potásico (442 mg, 3,2 mmol) en metanol (4 ml). La operación experimental fue la misma que la del intermedio 70, y la mezcla se separó mediante una cromatografía en capa fina para obtener 48 mg del compuesto del título.

(562) **Intermedio 72**

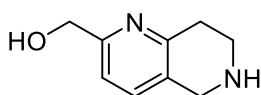
(563) **1-Etil-3-(hidroximetil)piridin-2(1H)-ona**



(564) Se añadieron secuencialmente 3-(hidroximetil)piridin-2(1H)-ona (150 mg, 1,2 mmol), yodoetano (1,87 g, 12 mmol) y carbonato potásico (663 mg, 4,8 mmol) en metanol (10 ml). La operación experimental fue la misma que la del **intermedio 70** para obtener 75 mg del compuesto del título.

(565) **Intermedio 73**

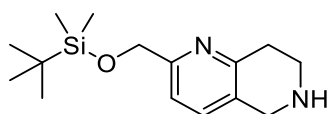
(566) **(5,6,7,8-Tetrahidro-1,6-naftiridin-2-il)metanol**



(567) Se añadió ácido trifluoroacético (10 ml) a una solución en diclorometano (10 ml) de 2-(hidroximetil)-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5H)-carboxilato de *terc*-butilo (1,1 g, 4,2 mmol), y la mezcla se agitó durante 16 horas. La mezcla se concentró para obtener 3 g del compuesto del título con un rendimiento del producto en bruto superior al 99 % y un aspecto de aceite de color amarillo pálido. CL-EM: m/z $[M+H]^+ = 165$.

(568) **Intermedio 74**

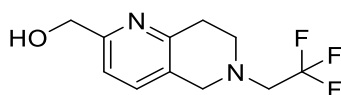
(569) **2-(((*terc*-Butildimetilsilil)oxi)metil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina**



(570) Se añadieron (5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-2-il)metanol (2,9 g, 4,2 mmol, de producto en bruto) y diisopropiletilamina (11,2 g, 87 mmol) a tetrahidrofurano (80 ml), a continuación, se añadió gota a gota una solución de cloruro de *tert*-butildimetilsililo (2,64 g, 17,4 mmol) en THF (20 ml) a la solución anterior, y la mezcla se hizo reaccionar y se agitó hasta el día siguiente. La solución de reacción se separó mediante una cromatografía en columna para obtener una mezcla del compuesto del título y diisopropiletilamina (2,5 g, 40 % de pureza) con un rendimiento del 85 % y un aspecto de aceite de color amarillo. CL-EM: m/z $[M+H]^+ = 279$.

(571) **Intermedio 75**

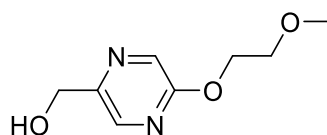
(572) **(6-(2,2,2-Trifluoroetil)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-2-il)metanol**



(573) Se añadieron secuencialmente 2-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridina (500 mg, 40 % de pureza, 0,72 mmol), trifluorometansulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo (335 mg, 1,44 mmol) y carbonato de cesio (469 mg, 1,44 mmol) en acetonitrilo (8 ml), y la mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se vertió en agua, se extrajo con acetato de etilo, se secó y se concentró para obtener 140 mg del compuesto del título. Se añadieron secuencialmente el compuesto del título y fluoruro de tetrabutilamonio trihidratado (246 mg, 0,78 mmol) en diclorometano (5 ml), y la mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se vertió en agua, se extrajo con diclorometano, se secó y se concentró para obtener un producto en bruto, y se separó mediante una cromatografía en capa fina para obtener 54 mg del compuesto del título con un rendimiento en dos etapas del 30,5 %. CL-EM: m/z $[M+H]^+ = 247$.

(574) **Intermedio 76**

(575) **5-(2-Metoxipropoxi)pirazin-2-il)metanol**

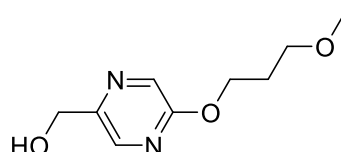


(576) Se añadieron secuencialmente 5-cloropirazin-2-carboxilato de metilo (1 g, 5,8 mmol), etilenglicol metil éter (1 g, 11,6 mmol) y carbonato de cesio (5,7 g, 17,4 mmol) en 50 ml de acetonitrilo, a continuación, la mezcla se calentó a 50 °C y se agitó hasta el día siguiente. El carbonato de cesio sólido se filtró con diatomita y la solución de reacción se diluyó con agua, se extrajo con diclorometano y la fase

orgánica se concentró. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 5/1) para obtener 180 mg de 5-(2-metoxietoxi)pirazin-2-carboxilato de 2-metoxietilo en forma de un líquido de color amarillo, que se disolvió en 20 ml de tetrahidrofurano anhidro. Se le añadió borhidruro sódico (120 mg, 3,5 mmol), y la mezcla se calentó a 70 °C y se calentó a reflujo durante 1 hora. Se añadió 1 ml de metanol para inactivar, a continuación, el sólido se filtró y la fase orgánica se concentró. El residuo se purificó mediante una cromatografía en capa fina preparativa (éter de petróleo/acetato de etilo = 2/1) para obtener 60 mg del compuesto del título en forma de un aceite incoloro con un rendimiento en dos etapas del 6 %. CL-EM: m/z $[M+H]^+$ = 185.

(577) Intermedio 77

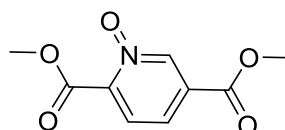
(578) 5-(3-Metoxipropoxi)pirazin-2-il)metanol



(579) Se añadieron secuencialmente 5-cloropirazin-2-carboxilato de metilo (1 g, 5,8 mmol), 3-metoxi-1-propanol (1 g, 11,6 mmol) y carbonato de cesio (5,7 g, mmol) en 50 ml de acetonitrilo. La operación experimental fue la misma que la del **intermedio 76** para obtener 120 mg del compuesto del título en forma de un aceite incoloro con un rendimiento en dos etapas del 9 %. CL-EM: m/z $[M+H]^+$ = 199.

(580) Intermedio 78

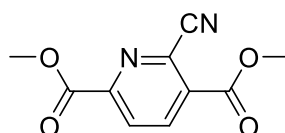
(581) 1-Óxido de 2,5-bis(metoxycarbonil)piridina



(582) Se disolvió piridin-2,5-dicarboxilato de dimetilo (4 g, 20 mmol) en 200 ml de diclorometano, a continuación, la mezcla se enfrió hasta 0 °C, y se le añadió ácido *m*-cloroperoxibenzoico (10,6 g, 61 mmol) en porciones. La solución de reacción se vertió en una solución acuosa de tiosulfato sódico, se extrajo con diclorometano y se secó con sulfato sódico. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = de 10/1 a 2/1) para obtener 3,5 g del compuesto objetivo en forma de un sólido de color amarillo con un rendimiento del 81 % y un aspecto de sólido de color amarillo. CL-EM: m/z $[M+H]^+$ = 212.

(583) Intermedio 79

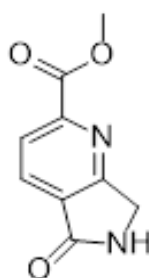
(584) 6-Cianopiridin-2,5-dicarboxilato de dimetilo



(585) Se añadieron secuencialmente 1-óxido de 2,5-bis(metoxicarbonil)piridina (3,5 g, 15,8 mmol), TMSCN (3,1 g, 31,7 mmol) y trietilamina (2,4 g, 23,7 mmol) en 100 ml de acetonitrilo, a continuación, la mezcla se calentó a 80 °C y se agitó hasta el día siguiente. La solución de reacción se concentró. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = de 10/1 a 2/1,) para obtener 1,8 g del compuesto objetivo en forma de un sólido de color amarillo con un rendimiento del 52 % y un aspecto de sólido de color amarillo. CL-EM: m/z $[M+H]^+ = 221$.

(586) Intermedio 80

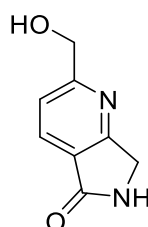
(587) 5-Oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-2-carboxilato de metilo



(588) Se disolvió 6-cianopiridin-2,5-dicarboxilato de dimetilo (1,8 g, 8,1 mol) en 100 ml de metanol, a continuación, se le añadió níquel Raney® y la mezcla se agitó hasta el día siguiente a la temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno. La solución de reacción se filtró y la torta del filtro se secó para obtener 1 g del compuesto del título en forma de un sólido de color gris con un rendimiento del 64 %. CL-EM: m/z $[M+H]^+ = 193$.

(589) Intermedio 81

(590) 2-(Hidroximetil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona

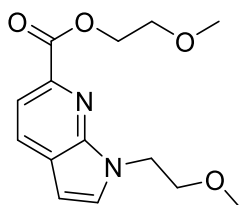


(591) Se disolvió 5-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-2-carboxilato de metilo (300 mg, 1,5 mol) en 50 ml de tetrahidrofurano anhidro, la mezcla se enfrió hasta -10 °C y se le añadió DIBAL-H (1 N, 9 ml, 9 mmol), y la mezcla se agitó durante 10 min, y a continuación, se calentó a la temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. Se le añadió 1 ml de agua, y la solución de reacción se concentró, y el residuo se purificó mediante una TLC preparativa (diclorometano/metanol = de 50/1 a 20/1) para obtener

200 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color gris con un rendimiento del 78 %. CL-EM: m/z [M+H]⁺ = 165.

(592) Intermedio 82

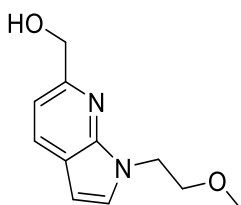
(593) 1-(2-Metoxietil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-6-carboxilato de 2-metoxietilo



(594) Se añadieron secuencialmente 1H-pirrolo[2,3-b]piridin-6-carboxilato (200 mg, 1,23 mmol), éter metílico de 2-bromoetilo (514 mg, 3,7 mmol) y carbonato potásico (852 mg, 6,2 mmol) en 50 ml de DMF, a continuación, la mezcla se calentó a 80 °C hasta el día siguiente. La solución de reacción se diluyó con agua, se extrajo con acetato de etilo, se secó y se concentró. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice (diclorometano/metanol = de 50/1 a 20/1). Se obtuvieron 160 mg del compuesto del título en forma de líquido con un rendimiento del 59 % y un aspecto de aceite de color amarillo. CL-EM: m/z [M+H]⁺ = 279.

(595) Intermedio 83

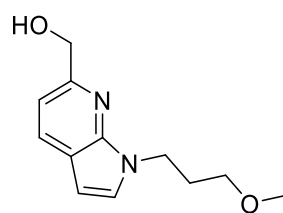
(596) (1-(2-Metoxietil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-6-il)metanol



(597) Se disolvió 1-(2-metoxietil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-6-carboxilato de 2-metoxietilo (320 mg, 1,2 mol) en 10 ml de tetrahidrofurano anhidro, a continuación, la mezcla se enfrió hasta 0 °C y se le añadió hidruro de litio y aluminio (91 mg, 2,4 mmol); la mezcla se agitó durante 10 minutos. Secuencialmente se le añadieron 0,1 ml de agua, 0,1 ml de solución de hidróxido sódico al 15 % y 0,3 ml de agua. El sólido se filtró y la fase orgánica se concentró. El residuo se purificó mediante una TLC preparativa (diclorometano/metanol = de 50/1 a 20/1) para obtener 160 mg del compuesto del título en forma de un líquido de color amarillo con un rendimiento del 65 % y un aspecto de aceite de color amarillo. CL-EM: m/z [M+H]⁺ = 207.

(598) Intermedio 84

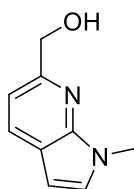
(599) (1-(3-Metoxipropil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-6-il)metanol



(600) Se añadieron secuencialmente 1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-6-carboxilato (200 mg, 1,23 mmol), 1-bromo-3-metoxipropano (567 mg, 3,7 mmol) y carbonato potásico (852 mg, 6,2 mmol) en 50 ml de DMF, y la operación experimental fue la misma que el método de síntesis del **intermedio 83**. Se llevó a cabo una reacción en dos etapas para obtener 170 mg del compuesto del título en forma de un líquido de color amarillo con un rendimiento del 65 % y un aspecto de aceite de color amarillo. CL-EM: m/z $[M+H]^+ = 221$.

(601) **Intermedio 85**

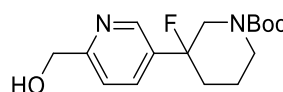
(602) **(1-Metil-1*H*-pirazolo[2,3-*b*]piridin-6-il)metanol**



(603) Se añadieron secuencialmente ácido 1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-6-carboxílico (250 mg, 1,54 mmol), yodometano (1,02 g, 7,7 mmol) y carbonato potásico (1,28 g, 9,2 mmol) en 10 ml de DMF, y la operación experimental fue la misma que el método de síntesis del **intermedio 83**. Se llevó a cabo una reacción en dos etapas para obtener 150 mg del compuesto del título en forma de un líquido de color amarillo con un rendimiento del 67 % y un aspecto de aceite de color amarillo. CL-EM: m/z $[M+H]^+ = 163$.

(604) **Intermedio 86**

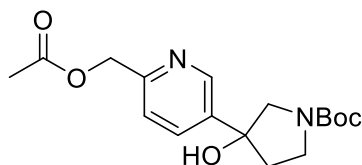
(605) **3-Fluoro-3-(6-(hidroximetil)piridin-3-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo**



(606) A partir de 5-bromo-2-(((*terc*-butildimetilsilil)oxi)metil)piridina (4 g, 13,2 mmol) y 3-oxopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (2,6 g, 13,2 mmol), la operación experimental fue la misma que el método de síntesis del **intermedio 65** para obtener 130 mg del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo. CL-EM: m/z $[M+H]^+ = 311$.

(607) **Intermedio 87**

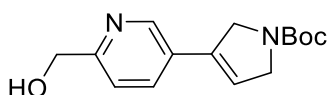
(608) 3-(6-(Acetoximetil)piridin-3-il)-3-hidroxipirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



(609) A partir de 5-bromo-2-(((*terc*-butildimetilsilil)oxi)metil)piridina (2 g, 6,6 mmol) y 3-oxopirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,2 g, 6,6 mmol) como materiales de partida, la operación experimental fue la misma que el método de síntesis del **intermedio 63** para obtener 300 mg del compuesto del título en forma de un líquido de color amarillo. CL-EM: m/z [M+H]⁺ = 337.

(610) Intermedio 88

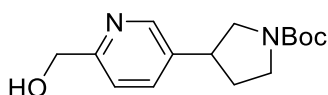
(611) 3-(6-(Hidroximetil)piridin-3-il)-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-1-carboxilato de *terc*-butilo



(612) Se disolvió 3-(6-(acetoximetil)piridin-3-il)-3-hidroxipirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (300 mg, 0,89 mmol) en 50 ml de diclorometano, a continuación, la mezcla se enfrió hasta 0 °C, y se le añadió DAST (215 mg, 1,33 mmol), y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 20 minutos. La solución de reacción se vertió en 20 ml de una solución acuosa de bicarbonato sódico para inactivarla, se extrajo con diclorometano, se secó y se concentró para obtener 300 mg de 3-(6-(acetoximetil)piridin-3-il)-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-1-carboxilato de *terc*-butilo en forma de un aceite de color amarillo, disuelto en 5 ml de tetrahidrofurano. Se le añadió hidróxido de litio monohidratado (60 mg, 1,4 mmol), y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 3 horas. La solución de reacción se vertió en agua, se extrajo con acetato de etilo, se secó y se concentró, y el residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice (diclorometano/metanol = 20/1) para obtener 250 mg del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo con un rendimiento en dos etapas del 90 %. CL-EM: m/z [M+H]⁺ = 277.

(613) Intermedio 89

(614) 3-(6-(Hidroximetil)piridin-3-il)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

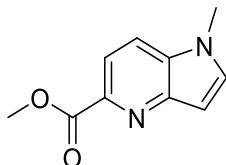


(615) Se disolvió 3-(6-(hidroximetil)piridin-3-il)-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-1-carboxilato de *terc*-butilo (250 mg, 0,9 mmol) en 10 ml de metanol, a continuación, se le añadió

catalizador de paladio-carbono (20 mg) y la mezcla se agitó hasta el día siguiente a la temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno a presión normal. El paladio-carbono se filtró, y la solución de reacción se concentró para obtener 210 mg del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo con un rendimiento del 90 %. CL-EM: m/z $[M+H]^+ = 279$.

(616) Intermedio 90

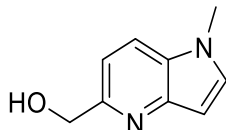
(617) 1-Metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-5-carboxilato de metilo



(618) Se añadieron carbonato de cesio (743 mg, 2,28 mmol) y yoduro de metilo (324 mg, 2,28 mmol) a una solución en DMF (3 ml) de 1H-pirrolo[3,2-b]piridin-5-carboxilato de metilo (200 mg, 1,14 mmol), y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 1 hora. La solución de reacción se vertió en agua (10 ml), se extrajo con acetato de etilo (4 ml x 4), se secó con sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró para obtener 210 mg del compuesto del título con un rendimiento del 97 % y un aspecto de aceite de color amarillo pálido. CL-EM: m/z $[M+H]^+ = 191$.

(619) Intermedio 91

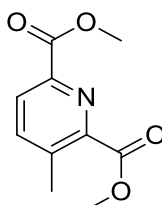
(620) (1-Metil-1H-pirazolo[3,2-b]piridin-5-il)metanol



(621) Se añadió 1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-5-carboxilato de metilo (160 mg, 0,84 mmol) a una suspensión en THF (10 ml) de LiAlH₄ (96 mg, 2,53 mmol), y la mezcla se agitó durante 2 horas. Se añadieron 96 mg de agua para inactivar, a continuación, la mezcla se filtró y se concentró, a continuación, se hizo pasar a través de una columna para obtener 50 mg del compuesto del título con un rendimiento del 37 % y un aspecto de sólido de color amarillo pálido. CL-EM: m/z $[M+H]^+ = 163$.

(622) Intermedio 92

(623) 3-Metilpiridin-2,6-dicarboxilato de dimetilo

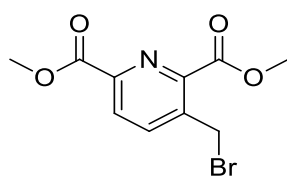


(624) El compuesto 2,6-dicloro-3-metilpiridina (10,04 g, 62 mmol) se añadió a 180 ml

de metanol anhidro. A la solución de reacción se añadieron secuencialmente trietilamina (18,78 g, 186 mmol) y dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (4,54 g, 6,2 mmol). Se bombeó monóxido de carbono a una presión interna de 5,0 MPa, a continuación, la mezcla se calentó a 100 °C y se hizo reaccionar hasta el día siguiente. Se añadieron agua y diclorometano a la solución de reacción y se separaron las fases. La fase orgánica se lavó con salmuera saturada, se concentró y se separó mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo desde 8:1 a 2:1) para obtener el compuesto del título (11,7 g, 90,7 %) en forma de un sólido de color gris. CL-EM: m/z $[M+H]^+ = 210$.

(625) Intermedio 93

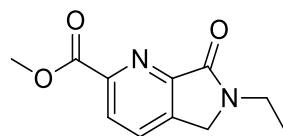
(626) 3-(Bromometil)piridin-2,6-dicarboxilato de dimetilo



(627) A 0 °C, se añadieron secuencialmente un material de partida 3-metilpiridin-2,6-dicarboxilato de dimetilo (5,7 g, 27,3 mmol), un material de partida *N*-bromosuccinimida (4,86 g, 27,3 mmol) y peróxido de benzoilo (339 mg, 1,4 mmol) en tetracloruro de carbono (60 ml). A continuación, la mezcla se calentó a reflujo y se hizo reaccionar hasta el día siguiente a 85 °C. La mezcla se evaporó a sequedad por evaporación rotatoria y se sometió a una cromatografía en columna (éter de petróleo/acetato de etilo = 20:1-10:1) para obtener un producto en forma de un sólido de color blanco (6,14 mg, 78,1 %). RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,27-8,24 (m, 1H), 8,07-8,05 (m, 1H), 4,94 (s, 2H), 4,04-4,02 (m, 6H). CL-EM: m/z $[M+H]^+ = 290$.

(628) Intermedio 94

(629) 6-Etil-7-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-*b*]piridin-2-carboxilato de metilo

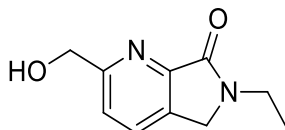


(630) Se añadieron secuencialmente un material de partida 3-(bromometil)piridin-2,6-dicarboxilato de dimetilo (4,44 g, 15,4 mmol), un material de partida clorhidrato de etilamina (1,5 g, 18,5 mmol) y carbonato potásico (4,68 g, 34 mmol) en tetrahidrofurano (45 ml). La mezcla se hizo reaccionar hasta el día siguiente a la temperatura ambiente. Se añadió agua (100 ml) a la solución de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se recogió, se secó con sulfato sódico anhidro, se evaporó a sequedad por evaporación rotatoria y se sometió a una cromatografía en columna (diclorometano/metanol = 100:1-60:1) para obtener el compuesto del título (1,2 g, 35,4 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN-¹H

(400 MHz, CDCl₃): δ 8,30-8,28 (m, 1H), 7,99-7,97 (m, 1H), 4,49 (s, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,80-3,75 (m, 2H), 1,32-1,29 (m, 3H). CL-EM: m/z [M+H]⁺ = 221.

(631) Intermedio 95

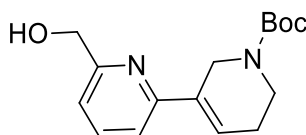
(632) 6-Etil-2-(hidroximetil)-5Hpirrolo[3,4-b]piridin-7(6H)-ona



(633) A 0 °C, se añadieron secuencialmente en metanol (15 ml) 6-etil-7-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-2-carboxilato de metilo (1,2 g, 5,5 mmol) y un material de partida borhidruro sódico (627 mg, 16,5 mmol). La mezcla se hizo reaccionar hasta el día siguiente a la temperatura ambiente. La solución de reacción se concentró y se sometió a una cromatografía en columna (diclorometano/metanol = 60:1-50:1) para obtener el compuesto del título (420 mg, 39,8 %) en forma de un aceite de color amarillo como un producto. RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,82 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,90-4,89 (m, 2H), 4,41 (s, 2H), 3,77-3,75 (m, 2H), 1,33-1,29 (m, 3H). CL-EM: m/z [M+H]⁺ = 193.

(634) Intermedio 96

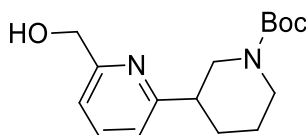
(635) 6-(Hidroximetil)-5',6'-dihidro-[2,3'-bipiridin]-1'(2'H)-carboxilato de *terc*-butilo



(636) Se añadieron (6-bromopiridin-2-il)metanol (450 mg, 2,39 mmol), 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *terc*-butilo (500 mg, 2,39 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (146 mg, 0,2 mmol) y carbonato potásico (990 mg, 7,17 mmol) en dioxano y agua (8 ml/2 ml), y la mezcla se agitó a 100 °C durante 5 horas bajo protección con nitrógeno. La solución de reacción se concentró y se sometió a una cromatografía en columna (éter de petróleo/acetato de etilo = 1/1) para obtener un compuesto (500 mg, 72 %). CL-EM: m/z [M+H]⁺ = 291.

(637) Intermedio 97

(638) 3-(6-(Hidroximetil)piridin-2-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

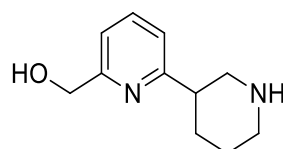


(639) Se disolvió 6-(hidroximetil)-5',6'-dihidro-[2,3'-bipiridin]-1'(2'H)-carboxilato de *terc*-butilo (500 mg, 1,72 mmol) en metanol (10 ml), a continuación, se le añadió paladio carbono al 10 % (50 mg) y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente

durante 4 horas bajo protección con hidrógeno. La solución de reacción se filtró, se concentró y se sometió a una cromatografía en columna (éter de petróleo/acetato de etilo = 2/1) para obtener el compuesto del título (350 mg, 70 %). CL-EM: m/z $[M+H]^+ = 293$.

(640) Intermedio 98

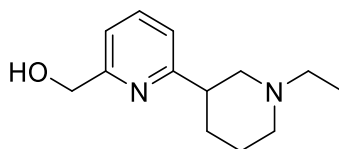
(641) (6-(Piperidin-3-il)piridin-2-il)metanol



(642) Se disolvió 3-(6-hidroximetilpiridin-2-il)-1-piperidincarboxilato de *terc*-butilo (1,13 g, 3,86 mmol) en diclorometano (10 ml), a continuación, se le añadió ácido trifluoroacético (6 ml) y la mezcla se hizo reaccionar hasta el día siguiente a la temperatura ambiente. La solución de reacción se evaporó directamente a sequedad por evaporación rotatoria, se disolvió en metanol y se le añadió un sólido de carbonato potásico, y la mezcla se agitó durante 30 minutos, se filtró. Al filtrado se le añadió alúmina alcalina y se sometió a una cromatografía en columna (diclorometano:metanol = 10:1) para obtener el compuesto del título (500 mg, 67 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido. CL-EM: m/z $[M+H]^+ = 193$.

(643) Intermedio 99

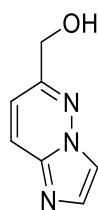
(644) (6-(1-Etilpiperidin-4-il)piridin-2-il)metanol



(645) Se añadieron secuencialmente 6-(piperidin-3-il)piridin-2-il)metanol (200 g, 1 mmol), yodoetano (468 mg, 3 mmol) y carbonato de cesio (1,0 g, 3 mmol) en 10 ml de acetonitrilo, a continuación, la mezcla se agitó a la temperatura ambiente hasta el día siguiente. El carbonato de cesio sólido se filtró con diatomita y la fase orgánica se concentró. El residuo se purificó mediante una TLC preparativa (diclorometano:metanol = 5/1) para obtener el compuesto del título (80 mg, 35 %) en forma de un aceite incoloro. CL-EM: m/z $[M+H]^+ = 221$.

(646) Intermedio 100

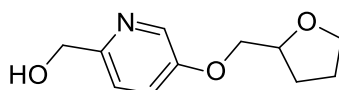
(647) Imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-ilmetanol



(648) Se añadió metilimidazo[1,2-*b*]piridazin-6-carboxilato de metilo (200 mg, 1,13 mmol) a una solución mixta de tetrahidrofurano (5 ml) y metanol (2 ml). Bajo protección con argón, se disolvió borhidruro sódico (85 mg, 2,26 mmol) en tetrahidrofurano y se añadió gota a gota a la solución anterior en un baño de hielo, a continuación, la mezcla se hizo reaccionar a 0 °C durante 2 horas, y la solución de reacción se diluyó con una solución de carbonato sódico (30 ml), se extrajo con acetato de etilo (20 ml * 3 veces). Las fases orgánicas se combinaron y, a continuación, se lavaron con salmuera saturada (tandas de 10 ml). La fase orgánica se concentró para obtener 110 mg del compuesto del título con un rendimiento del 64,9 %. CL-EM: m/z $[M+H]^+ = 150$.

(649) Intermedio 101

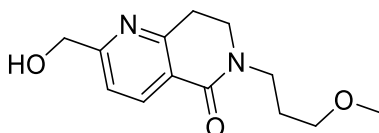
(650) 5-((Tetrahidrofuran-2-il)metoxi)piridin-2-il)metanol



(651) Se añadieron secuencialmente 5-hidroxipicolinato de metilo (306 mg, 2 mmol), 2-(bromometil)tetrahidrofurano (990 mg, 6 mmol) y carbonato potásico (1,38 g, 10 mmol) en 30 ml de acetonitrilo, y la operación experimental fue la misma que la del **intermedio 5** para obtener 40 mg del compuesto del título en forma de un aceite incoloro con un rendimiento del 22 %. CL-EM: m/z $[M+H]^+ = 210$.

(652) Intermedio 102

(653) 2-(Hidroximetil)-6-(3-metoxipropil)-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-5(6H)-ona

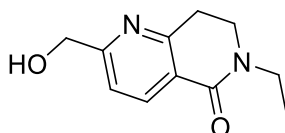


(654) Se añadieron secuencialmente (5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2-il)metanol (1 g, 6,1 mmol), 1-bromo-3-metoxipropano (1 g, 6,7 mmol) y carbonato potásico (2,52 g, 18,3 mmol) en 30 ml de acetonitrilo, y a continuación, la mezcla se agitó a 70 °C hasta el día siguiente. La mezcla se filtró a presión reducida, y las aguas madre se evaporaron a sequedad para obtener 820 mg de un aceite de color amarillo, que se disolvió en 160 ml de un disolvente mixto de THF y agua (THF/H₂O = 2,5/1), a continuación, se le añadieron secuencialmente bicarbonato sódico (2,85 g, 33,9 mmol) y yodo (6,46 g, 25,43 mmol), y a continuación, la mezcla se agitó hasta el día siguiente

a la temperatura ambiente. La mezcla se neutralizó con tiosulfato sódico hasta que el color se desvaneció, se extrajo con DCM y se sometió a una cromatografía en columna para obtener 400 mg de un aceite incoloro con un rendimiento en dos etapas del 47 %. CL-EM: m/z $[M+H]^+ = 251$.

(655) Intermedio 103

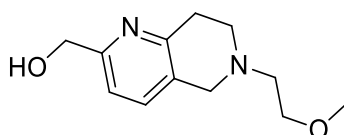
(656) 6-Etil-2-(hidroximetil)-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-5(6H)-ona



(657) Se añadieron secuencialmente (5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2-il)metanol (400 mg, 2,44 mmol), yodoetano (380 mg, 2,44 mmol) y carbonato potásico (1,01 g, 7,32 mmol) en 20 ml de acetonitrilo, y la operación experimental fue la misma que la del **intermedio 102** para obtener 60 mg del compuesto del título en forma de un aceite incoloro con un rendimiento en dos etapas del 12,5 %. CL-EM: m/z $[M+H]^+ = 207$.

(658) Intermedio 104

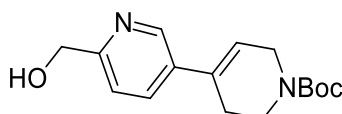
(659) (6-(2-Metoxietil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2-il)metanol



(660) Se añadieron secuencialmente (5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2-il)metanol (650 mg, 3,96 mmol), 1-bromo-2-metoxietano (650 mg, 4,76 mmol) y carbonato potásico (1,64 g, 12 mmol) en 20 ml de acetonitrilo, y la operación experimental fue la misma que la del **intermedio 102** para obtener 85 mg del compuesto del título en forma de un aceite incoloro con un rendimiento del 10 %. CL-EM: m/z $[M+H]^+ = 237$.

(661) Intermedio 105

(662) 6-(Hidroximetil)-5',6'-dihidro-[3,4'-bipiridin]-1'(2'H)-carboxilato de *terc*-butilo

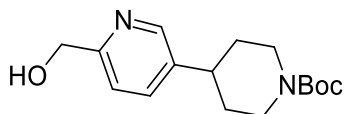


(663) Se añadieron secuencialmente (5-bromopiridin-2-il)metanol (1,88 g, 10 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *terc*-butilo (4,5 g, 15 mmol), carbonato de cesio (6,5 g, 20 mmol) y $Pd(dppf)_2Cl_2$ (0,8 g, 1 mmol) en 80 ml de dioxano, y a continuación, la mezcla se agitó a 100 °C hasta el día siguiente bajo protección con argón. La TLC (diclorometano:metanol = 20:1) mostró una reacción completa de los materiales de partida. La mezcla se filtró con diatomita a presión reducida, se concentró y se purificó mediante una cromatografía en columna

(diclorometano/metanol = 20/1) para obtener 3 g del compuesto del título en forma de un aceite incoloro. CL-EM: $[M+H]^+ = 291$.

(664) Intermedio 106

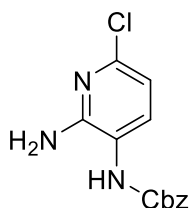
(665) 4-(6-(Hidroximetil)piridin-3-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



(666) Se disolvió 6-(hidroximetil)-5',6'-dihidro-[3,4'-bipiridin]-1'(2'*H*)-carboxilato de *terc*-butilo (3 g, 10,3 mmol) en 50 ml de metanol, a continuación, se le añadió carbono paladio (200 mg) y la mezcla se hidrogenó y se agitó hasta el día siguiente a temperatura y presión normales. La mezcla se filtró y se concentró para obtener 2 g del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo. CL-EM: $[M+H]^+ = 293$.

(667) Intermedio 107

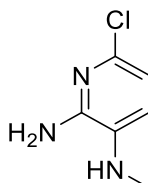
(668) (2-Amino-6-cloropiridin-3-il)carbamato de bencilo



(669) Se disolvió 6-cloropiridin-2,3-diamina (2,27 g, 15,8 mmol) en 150 ml de 1,4-dioxano. Se le añadió cloroformiato de bencilo (2,70 g, 15,8 mmol) y la mezcla se agitó hasta el día siguiente en la oscuridad. La solución de reacción se filtró y el sólido se disolvió en diclorometano, se lavó con una solución saturada de bicarbonato sódico y salmuera saturada, se secó con sulfato sódico anhidro, se concentró y se separó mediante una cromatografía en columna (éter de petróleo:acetato de etilo = 5:1) para obtener 1,20 g de un sólido de color amarillo pálido con un rendimiento del 27 %. CL-EM: $m/z [M+H]^+ = 278$.

(670) Intermedio 108

(671) 6-Cloro-N³-metilpiridin-2,3-diamina

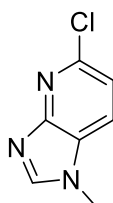


(672) Se disolvió (2-amino-6-cloropiridin-3-il)carbamato de bencilo (1,20 g 4,60 mmol) en tetrahidrofurano (60 ml). Se le añadió lentamente hidruro de litio y aluminio (0,66 g, 17,5 mmol) en tres tandas, y la mezcla se calentó a reflujo durante 15 minutos. La reacción se inactivó con agua. La solución se ajustó a neutralidad con

un ácido acético, se extrajo con acetato de etilo, se secó, se concentró y se separó mediante una cromatografía en columna (éter de petróleo:acetato de etilo = 8/1) para obtener 375 mg del compuesto del título con un rendimiento del 52 %. CL-EM: m/z $[M+H]^+ = 158$.

(673) Intermedio 109

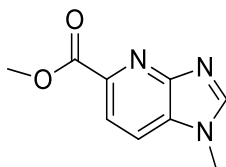
(674) 5-Cloro-1-metil-1H-imidazo[4,5-b]piridina



(675) Se disolvió 6-cloro-*N*³-metilpiridin-2,3-diamina (150 mg, 0,96 mmol) en ácido fórmico (7,5 ml), a continuación, la mezcla se calentó a reflujo durante 3 horas, y el disolvente se eliminó. El residuo se disolvió en diclorometano, se lavó con bicarbonato sódico saturado y salmuera saturada, y se secó con sulfato sódico anhidro. Después de concentrar, se obtuvieron 150 mg de producto con un rendimiento del 93 %. RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 3,88 (s, 3H) 7,37 (d, *J* = 8,31 Hz, 1H) 8,14 (d, *J* = 8,31 Hz, 1H) 8,49 (s, 1H). CL-EM: m/z $[M+H]^+ = 168$.

(676) Intermedio 110

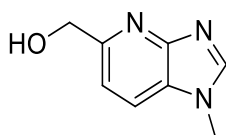
(677) 1-Metil-1H-imidazo[4,5-b]piridin-5-carboxilato de metilo



(678) Se disolvieron en metanol (5 ml) 5-cloro-1-metil-1H-imidazo[4,5-b]piridina (100 mg, 0,59 mmol), dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (43 mg, 0,059 mmol) y trietilamina (180 mg, 1,78 mmol), y la mezcla se hizo reaccionar bajo una atmósfera de 5 MPa de monóxido de carbono a 120 °C hasta el día siguiente. Se añadió dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio adicional (43 mg, 0,059 mmol) y se continuó la reacción de la mezcla hasta el día siguiente. La solución de reacción se diluyó con diclorometano, se concentró y se separó mediante una cromatografía en columna (diclorometano/metanol = 20/1) para obtener 60 mg del compuesto del título en forma un aceite de color naranja con un rendimiento del 53 %. CL-EM: m/z $[M+H]^+ = 192$.

(679) Intermedio 111

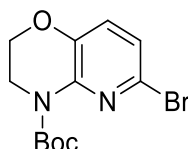
(680) (1-Metil-1H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il)metanol



(681) Se disolvieron en metanol (5 ml) 5-cloro-1-metil-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina (100 mg, 0,59 mmol), dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (43 mg, 0,059 mmol) y trietilamina (180 mg, 1,78 mmol), y la mezcla se hizo reaccionar bajo una atmósfera de 5 MPa de monóxido de carbono a 120 °C hasta el día siguiente. Se añadió dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio adicional (43 mg, 0,059 mmol) y se continuó la reacción de la mezcla bajo una atmósfera de 5 MPa de monóxido de carbono a 120 °C hasta el día siguiente. La solución de reacción se diluyó con diclorometano, se concentró y se separó mediante una cromatografía en columna (diclorometano:metanol = 20:1) para obtener un compuesto oleoso (60 mg, 53 %), que se disolvió en tetrahidrofurano (3 ml), y se le añadió hidruro de litio y aluminio (48 mg, 1,256 mmol) a 0 °C para que reaccionaran a la temperatura ambiente hasta el día siguiente. La solución de reacción se diluyó con una pequeña cantidad de acetato de etilo, a continuación, se inactivó con una pequeña cantidad de agua; la mezcla se mezcló directamente con gel de sílice y se separó mediante una cromatografía en columna (diclorometano/metanol = 30/1) para obtener el compuesto del título en forma de un aceite de color naranja (34 mg, rendimiento del 66 %). RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,07 (s, 1H), 7,74-7,72 (m, 1H), 7,22-7,20 (m, 1H), 4,89 (s, 2H), 3,89 (s, 3H). CL-EM: m/z [M+H]⁺ = 192.

(682) Intermedio 112

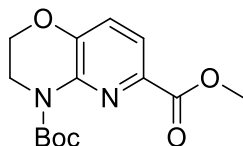
(683) 6-Bromo-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-4(3*H*)-carboxilato de *terc*-butilo



(684) Se añadieron en diclorometano (30 ml) 6-bromo-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazina (1,86 g, 8,65 mmol), 4-dimetilaminopiridina (0,21 g, 1,73 mmol), trietilamina (1,75 g, 17,3 mmol), y la mezcla se enfrió hasta entre 0 y 10 °C en un baño de hielo bajo protección con nitrógeno. Se añadió anhídrido de BOC (2,83 g, 12,97 mmol) lentamente a la solución de reacción, a continuación, la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 15 minutos, se calentó a 40 °C y se hizo reaccionar durante 3 horas. La solución de reacción se inactivó añadiendo agua, se extrajo con diclorometano y la fase orgánica se secó con sulfato sódico anhidro, y a continuación, se concentró y se sometió a cromatografía en columna (éter de petróleo/acetato de etilo = 12/1) para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (2,64 g, 97 %). RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,26-7,21 (m, 2H), 4,24 (t, *J* = 4 Hz, 2H), 3,81 (t, *J* = 4 Hz, 2H), 1,48 (s, 9H).

(685) **Intermedio 113**

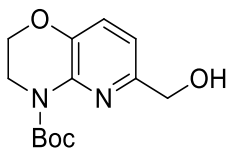
(686) **4-*tert*-Butil-6-metil-2Hpirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-4,6(3*H*)-dicarboxilato**



(687) Se añadió *tert*-butil-6-bromo-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-4(3*H*)-carboxilato de metilo (2,32 g, 7,36 mmol) a metanol anhidro (50 ml). Se le añadieron secuencialmente trietilamina (2,23 g, 22,08 mmol), dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno paladio (0,54 g, 0,74 mmol). Se bombeó monóxido de carbono y se purgó hasta una presión interna de 6,0 MPa, y la mezcla se calentó a 120 °C para que reaccionara hasta el día siguiente. Se añadieron agua y diclorometano a la solución de reacción y se separaron las fases. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron con sulfato sódico anhidro, se concentró y se sometieron a una cromatografía en columna (éter de petróleo:acetato de etilo = 4:1) para obtener el compuesto del título (0,81 g, 37 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,74(d, *J* = 8 Hz, 1H), 7,38 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 4,33 (t, *J* = 4 Hz, 2H), 3,85 (t, *J* = 4 Hz, 2H), 3,83 (s, 1H), 1,50 (s, 9H). CL-EM: *m/z* [M+H]⁺ = 295.

(688) **Intermedio 114**

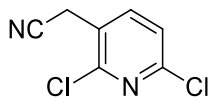
(689) **6-(Hidroximetil)-2-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-4(3*H*)-carboxilato de *tert*-butilo**



(690) Se añadió 4-*tert*-butil-6-metil-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-4,6(3*H*)-dicarboxilato de metilo (590 mg, 2,0 mmol) a tetrahidrofurano anhidro (8 ml), y la mezcla se enfrió hasta entre 0 y 10 °C en un baño de hielo bajo protección con nitrógeno. Después de agitar durante 30 minutos, a la solución de reacción se añadió lentamente hidruro de diisobutilo y aluminio (1,0 M en *n*-hexano) (5,0 ml), y la mezcla se hizo reaccionar en un baño de hielo durante 2 horas. La solución de reacción se inactivó añadiendo agua, se extrajo con acetato de etilo, y la fase orgánica se secó con sulfato sódico anhidro, se concentró y se sometió a una cromatografía en columna (éter de petróleo/acetato de etilo = 5/1) para obtener el compuesto del título (210 mg, 39 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CL-EM: *m/z* [M+H]⁺ = 267.

(691) **Intermedio 115**

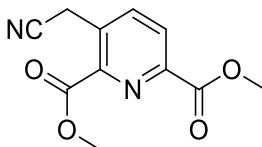
(692) **2-(2,6-Dicloropiridin-3-il)acetonitrilo**



(693) Se añadió 3-(bromometil)-2,6-dicloropiridina (500 mg, 2,08 mmol) a DMF (10 ml), a continuación, la mezcla se enfrió hasta 0 °C, y se le añadió una solución de cianuro sódico (508 mg, 2,08 mmol) en agua (2 ml), y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 5 horas. La solución de reacción se vertió en agua, se extrajo con acetato de etilo y la fase orgánica se concentró y se sometió a una cromatografía en columna (éter de petróleo/acetato de etilo = 4/1) para obtener el compuesto del título (180 mg, 46 %). RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,85 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,37 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 3,84 (s, 2H).

(694) Intermedio 116

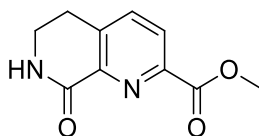
(695) 3-(Cianometil)piridin-2,6-dicarboxilato de dimetilo



(696) Se añadieron 2-(2,6-dicloropiridin-3-il)acetonitrilo (180 mg, 0,963 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (73 mg, 0,1 mmol) y trietilamina (292 mg, 2,89 mmol) a metanol (4 ml), y a continuación, la mezcla se hizo reaccionar hasta el día siguiente bajo una atmósfera de 5 MPa de monóxido de carbono a 100 °C. La solución de reacción se concentró y se sometió a una cromatografía en columna (éter de petróleo/acetato de etilo = 4/1) para obtener el compuesto del título (100 mg, 44 %). RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,34 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,19 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,34 (s, 2H), 4,03 (s, 6H).

(697) Intermedio 117

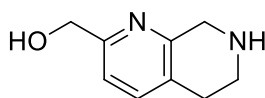
(698) 8-Oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,7-naftiridin-2-carboxilato de metilo



(699) Se añadieron secuencialmente el material de partida 3-(cianometil)piridin-2,6-dicarboxilato de dimetilo (100 mg, 0,43 mmol) y níquel Raney® (51 mg, 0,86 mmol) en metanol (300 ml). La mezcla se hizo reaccionar a 40 °C bajo una atmósfera de 0,34 MPa (50 psi) de presión de hidrógeno durante 5 horas. La mezcla se filtró a presión reducida y el filtrado se evaporó a sequedad por evaporación rotatoria para obtener un producto en bruto que se hizo reaccionar directamente en la siguiente etapa. CL-EM: *m/z* [M+H]⁺ = 207.

(700) Intermedio 118

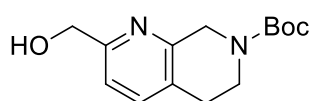
(701) (5,6,7,8-Tetrahidro-1,7-naftiridin-2-il)metanol



(702) Se añadió 8-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-1,7-naftiridin-2-carboxilato de metilo (500 mg, 2,42 mmol) a tetrahidrofurano (10 ml), y la mezcla se enfrió hasta 0 °C. Se le añadió una solución en tetrahidrofurano de hidruro de litio y aluminio (4,84 ml, 4,84 mmol) y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente hasta el día siguiente. La solución de reacción se enfrió hasta 0 °C y se añadió gota a gota acetato de etilo, a continuación, se le añadió agua y la solución de reacción se concentró para obtener un producto en bruto (1,0 g, 100 %).

(703) Intermedio 119

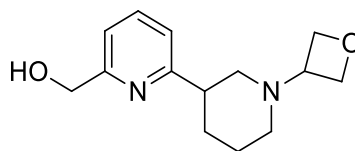
(704) 2-(Hidroximetil)-5,6-dihidro-1,7-naftiridin-7-(8H)-carboxilato de *terc*-butilo



(705) Se añadieron (5,6,7,8-tetrahydro-1,7-naftiridin-2-il)metanol (1,0 g, 6,1 mmol), dicarbonato de di-*terc*-butilo (1,33 g, 6,1 mmol) y trietilamina (1,85 g, 18,3 mmol) a diclorometano, y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 3 horas. La solución de reacción se concentró y se sometió a una cromatografía en columna para obtener un producto (50 mg, 8 %). CL-EM: m/z [M+H]⁺ = 265.

(706) Intermedio 120

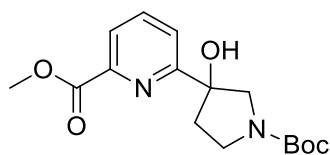
(707) (6-(1-(Oxetan-3-il)-3-piperidinil)piridin-2-il)metanol



(708) Se disolvió (6-(piperidin-3-il)piridin-2-il)metanol (100 mg, 0,52 mmol) en diclorometano (3 ml), y se le añadió gota a gota 1 gota de ácido acético. A continuación, se le añadió oxetan-3-ona (116 mg, 1,56 mmol) y la mezcla se hizo reaccionar a la temperatura ambiente durante 30 minutos, y a continuación, se le añadió triacetoxiborhidruro sódico (330 mg, 1,56 mmol) y la mezcla se hizo reaccionar a la temperatura ambiente hasta el día siguiente. La solución de reacción se filtró directamente, se concentró y el filtrado se sometió a una cromatografía en capa fina (diclorometano/metanol = 20/1) para obtener el compuesto del título (100 mg, 77 %) en forma de un aceite de color amarillo. CL-EM: m/z [M+H]⁺ = 249.

(709) Intermedio 121

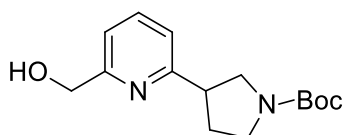
(710) 6-(1-(*terc*-Butoxicarbonil)-3-hidroxipirrolidin-3-il)picolinato de metilo



(711) Se añadió 2,6-dibromopiridina (7,0 g, 29,55 mmol) a tetrahidrofurano (70 ml) y la mezcla se enfrió hasta $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, a continuación, se le añadió gota a gota *n*-butil-litio (13 ml, 32,5 mmol); la mezcla se agitó a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 30 minutos, y a continuación, se le añadió 3-oxopirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (5,47 g, 32,5 mmol) y la mezcla se calentó de forma natural hasta la temperatura ambiente y se hizo reaccionar durante 1 hora. La solución de reacción se vertió en agua, se extrajo con acetato de etilo, y la fase orgánica se concentró y se sometió a una cromatografía en columna para obtener un producto, 3-(6-bromopiridin-2-il)-3-hidroxi-pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (3,0 g); a continuación, se añadieron el producto, $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (637 mg, 0,87 mmol) y trietilamina (2,65 g, 26,22 mmol) a metanol (50 ml), y la mezcla se hizo reaccionar a $80\text{ }^{\circ}\text{C}$ hasta el día siguiente bajo una atmósfera de 1 MPa de monóxido de carbono. La solución de reacción se concentró y se sometió a una cromatografía en columna (éter de petróleo/acetato de etilo = 1/1) para obtener el compuesto del título (1,5 g, un rendimiento en dos etapas del 16 %). CL-EM: $m/z\ [\text{M}+\text{H}]^+ = 323$.

(712) **Intermedio 122**

(713) **3-(6-(Hidroximetil)piridin-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo**

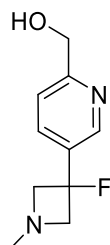


(714) Se disolvieron 6-(1-(*tert*-butoxicarbonil)-3-hidroxi-pirrolidin-3-il)picolinato de metilo (860 mg, 2,67 mmol) y trietilamina (809 mg, 18,01 mmol) en diclorometano (10 ml), a continuación, la mezcla se enfrió hasta $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se le añadió cloruro de metansulfonilo (397 mg, 3,47 mmol), y a continuación, la mezcla se hizo reaccionar a la temperatura ambiente hasta el día siguiente. La solución de reacción se vertió en agua, se extrajo con diclorometano y la fase orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó con sulfato sódico anhidro, se concentró, y se sometió a una cromatografía en columna (éter de petróleo/acetato de etilo = 5/1) para obtener 430 mg de un sólido de color amarillo pálido. El sólido de color amarillo pálido se disolvió en metanol (8 ml) y se le añadió paladio/carbono (800 mg), a continuación, la mezcla se hizo reaccionar hasta el día siguiente a $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ bajo una atmósfera de hidrógeno. La solución de reacción se filtró para eliminar el paladio/carbono. El filtrado se evaporó a sequedad por evaporación rotatoria para obtener 440 mg de un producto en bruto en forma de un sólido de color gris, y se tomaron 200 mg del producto en bruto y se disolvieron en tetrahidrofurano (2 ml). Se le añadió hidruro de diisobutilo y aluminio (1 M, 1,95 ml, 1,95 mmol) en un baño de hielo etanólico, y la mezcla se hizo reaccionar durante dos

horas a 0 °C. La solución de reacción se vertió en agua, se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó con sulfato sódico anhidro, se concentró y se separó mediante una cromatografía en columna (diclorometano/metanol = 50/1) para obtener 90 mg de un aceite de color amarillo con a rendimiento multietapa del 25 %. CL-EM: m/z [M+H]⁺ = 279.

(715) Intermedio 123

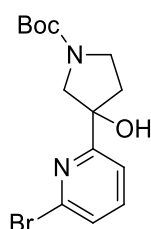
(716) 5-(3-Fluoro-1-metilazetidín-3-il)piridin-2-il)metanol



(717) Se disolvió 5-(3-fluoroazanil-3-il)piridin-2-il)metanol (600 mg, 3,3 mmol) en diclorometano (6 ml). Se le añadió 1 gota de ácido acético y una solución acuosa de formaldehído (1,5 ml), y la mezcla se hizo reaccionar a la temperatura ambiente durante 30 minutos, a continuación, se le añadió triacetoxiborhidruro sódico (2 g, 9,9 mmol), y se dejó que la mezcla reaccionara a la temperatura ambiente hasta el día siguiente. La solución de reacción se evaporó a sequedad por evaporación rotatoria y se disolvió en metanol, y se separó mediante una cromatografía en columna (diclorometano:metanol = 10:1) para obtener 100 mg del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo con un rendimiento del 13 %. CL-EM: m/z [M+H]⁺ = 197.

(718) Intermedio 124

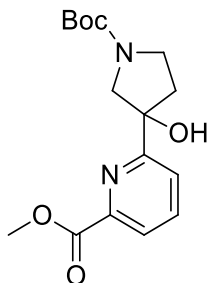
(719) 3-(6-Bromopiridin-2-il)-3-hidroxipirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



(720) Se añadió 2,6-dibromopiridina (7,0 g, 29,55 mmol) a tetrahidrofurano (70 ml) y la mezcla se enfrió hasta -78 °C, a continuación, se le añadió gota a gota *n*-butil-litio (13 ml, 32,5 mmol) y la mezcla se agitó a -78 °C durante 30 minutos, y a continuación, se le añadió **2** (5,47 g, 32,5 mmol) y la mezcla se dejó calentar de forma natural hasta la temperatura ambiente y se hizo reaccionar durante 1 hora. La solución de reacción se vertió en agua, se extrajo con acetato de etilo y la fase orgánica se concentró y se sometió a una cromatografía en columna (éter de petróleo:acetato de etilo = 3:1) para obtener 3,0 g del compuesto del título con un rendimiento del 30 %. CL-EM: m/z [M+H-56]⁺ = 289.

(721) **Intermedio 125**

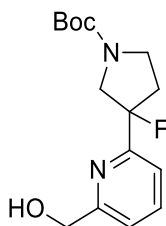
(722) **6-(1-(*tert*-Butoxicarbonil)-3-hidroxipirrolidin-3-il)picolinato de metilo**



(723) Se añadieron 3-(6-bromopiridin-2-il)-3-hidroxipirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (3,0 g, 8,74 mmol), el Pd(dppf)Cl₂ (637 mg, 0,87 mmol) y trietilamina (2,65 g, 26,22 mmol) a metanol (50 ml), y la mezcla se hizo reaccionar a 80 °C bajo una atmósfera de 1 MPa de monóxido de carbono hasta el día siguiente. La solución de reacción se concentró y se separó mediante una cromatografía en columna (éter de petróleo:acetato de etilo = 1:1) para obtener el compuesto del título (1,5 g, 54 %). CL-EM: m/z [M+H]⁺ = 323.

(724) **Intermedio 126**

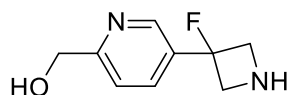
(725) **3-Fluoro-3-(6-(hidroximetil)piridin-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo**



(726) Se añadió 6-(1-(*tert*-butoxicarbonil)-3-hidroxipirrolidin-3-il)picolinato de metilo (500 mg, 1,55 mmol) a diclorometano (10 ml), y la mezcla se enfrió hasta 0 °C. Se le añadió gota a gota DAST (375 mg, 2,33 mmol), y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 2 horas. La solución de reacción se vertió en agua, y el pH se ajustó a 8, a continuación, la mezcla se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se concentró y se sometió a una cromatografía en columna (éter de petróleo:acetato de etilo = 3:1) para obtener 300 mg de un compuesto, que se añadió a tetrahidrofurano (5 ml), se enfrió hasta 0 °C. Se le añadió gota a gota DIBAL-H (2,8 ml, 2,78 mmol) y la reacción se llevó a cabo durante 2 horas. La solución de reacción se vertió en agua, se extrajo con acetato de etilo, y la fase orgánica se concentró y se separó mediante una cromatografía en columna (éter de petróleo:acetato de etilo = 2:1) para obtener el compuesto del título (120 mg, un rendimiento en dos etapas del 26,4 %). CL-EM: m/z [M+H]⁺ = 297.

(727) **Intermedio 127**

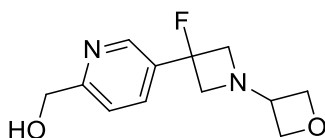
(728) **(5-(3-Fluorazanil-3-il)piridin-2-il)metanol**



(729) Se disolvió 3-fluoro-3-(6-(hidroximetil)piridin-3-il)azetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (500 mg, 1,77 mmol) en diclorometano (3 ml), y se le añadió ácido trifluoroacético (1 ml), a continuación, la mezcla se hizo reaccionar a la temperatura ambiente durante 1 hora. Se le añadió ácido trifluoroacético adicional (1 ml) para que reaccionara a la temperatura ambiente durante 2 horas. La solución de reacción se evaporó directamente a sequedad por evaporación rotatoria, a continuación, se disolvió en metanol y se le añadió un sólido de carbonato potásico, y la mezcla se agitó durante 30 minutos, se filtró, se evaporó a sequedad por evaporación rotatoria, se sometió a una cromatografía en columna con alúmina alcalina (diclorometano/metanol = 5/1) para obtener 200 mg del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo con un rendimiento del 62 %. RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,78 (s, 1H), 7,90 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 7,327 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,79 (s, 2H), 4,29-4,21 (m, 2H), 3,91-3,84 (m, 2H), 2,53-2,22 (m, 2H).

(730) Intermedio 128

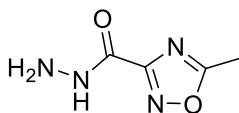
(731) (5-(3-Fluoro-1-(oxetan-3-il)azetidin-3-il)piridin-2-il)metanol



(732) Se disolvió (5-(3-fluoroazetidin-3-il)piridin-2-il)metanol (150 mg, 0,81 mmol) en diclorometano (3 ml), y se le añadió gota a gota 1 gota de ácido acético. A continuación, se le añadió oxetan-3-ona (179,8 mg, 2,43 mmol) y la mezcla se hizo reaccionar a la temperatura ambiente durante 30 minutos, y a continuación, se le añadió triacetoxiborhidruro sódico (515 mg, 2,43 mmol) y la mezcla se hizo reaccionar a la temperatura ambiente hasta el día siguiente. La solución de reacción se vertió en agua, se extrajo con diclorometano, se secó con sulfato sódico anhidro, se concentró, y se separó mediante una cromatografía en columna preparativa (diclorometano/metanol = 20/1) para obtener 80 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo con un rendimiento del 30 %. CL-EM: *m/z* [M+H]⁺ = 239.

(733) Intermedio 129

(734) 5-Metil-1,2,4-oxadiazol-3-carbohidrazida

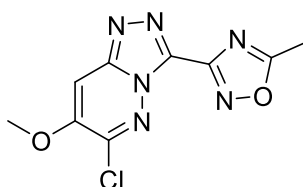


(735) Se disolvió 5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-carboxilato de etilo (10 g, 64,1 mmol) en etanol (100 ml), y se le añadió gota a gota hidrato de hidrazina (2,46 g, 76,92 mmol,

99 %) en un baño de hielo y a la temperatura ambiente durante 16 horas. La solución de reacción se filtró, y la torta de filtro se lavó con etanol, se secó para obtener 7,2 g del compuesto del título con un rendimiento del 78,5 %. CL-EM: m/z $[M+H]^+ = 143$.

(736) Intermedio 130

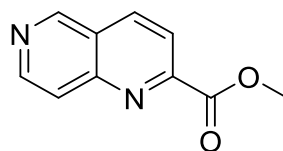
(737) 3-(6-Cloro-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)-5-metil-1,2,4-oxadiazol



(738) Se disolvieron 3,6-dicloro-4-metoxipiridazina (1 g, 5,62 mmol) y 5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-carbohidrazida (797 mg, 5,62 mmol) en *terc*-butanol (20 ml), a continuación, se le añadió ácido metansulfónico (1,08 g, 11,24 mmol), y la mezcla se hizo reaccionar a 85 °C durante 16 horas bajo protección con argón. La solución de reacción se enfrió, se concentró y se separó mediante una cromatografía en columna para obtener 36 mg del compuesto del título con un rendimiento del 2,4 %. CL-EM: m/z $[M+H]^+ = 267$.

(739) Intermedio 131

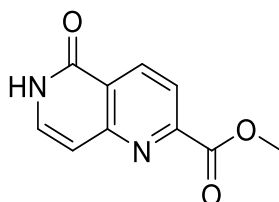
(740) 1,6-Naftiridin-2-carboxilato de metilo



(741) Se disolvieron 4-amino-3-piridincarbaldehído (5,0 g, 41 mmol), piruvato sódico (4,56 g, 41 mmol) e hidróxido sódico (0,62 g, 16 mmol) en etanol (300 ml); una vez completada la adición, la mezcla se calentó a 70 °C y hizo reaccionar durante 5 horas. Después de que se completara la reacción, la solución de reacción se filtró y la torta de filtro se aclaró con una pequeña cantidad de etanol y se secó para obtener 7,83 g de un compuesto sólido; el compuesto sólido y el ácido sulfúrico concentrado (9,0 ml) se disolvieron en metanol (350 ml). Una vez completada la adición, la mezcla se calentó a reflujo y hizo reaccionar durante 3 horas. Después de que se completara la reacción, la mayor parte del disolvente se concentró, a continuación, se añadieron 150 ml de agua al residuo y se añadió una solución saturada de bicarbonato sódico para ajustar el valor del pH del sistema a 8-9, a continuación, la mezcla se extrajo con diclorometano (400 ml * 2 veces). Las fases orgánicas se combinaron y, a continuación, se lavaron con salmuera saturada (400 ml * 1 vez). La fase orgánica se secó y se concentró para obtener 6,4 g del compuesto del título con un rendimiento en dos etapas del 83 %. CL-EM: m/z $[M+H]^+ = 189,07$.

(742) **Intermedio 132**

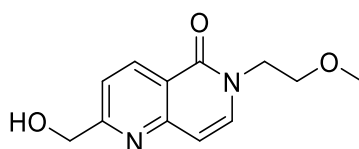
(743) **5-Oxo-5,6-dihidro-1,6-naftiridin-2-carboxilato de metilo**



(744) Se añadieron 1,6-naftiridin-2-carboxilato de metilo (5,1 g, 27 mmol) y ácido *m*-cloroperoxibenzoico (9,36 g, 54 mmol) a diclorometano (75 ml), y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 2 horas. Después de que se completara la reacción, se le añadió una solución acuosa saturada de carbonato sódico (150 ml) y la mezcla se agitó durante 15 minutos, a continuación, se dejó reposar para la separación de capas. La fase orgánica se separó, a continuación, se extrajo una fase acuosa con diclorometano (200 ml *3 veces), y se combinaron las fases orgánicas, a continuación, se lavaron con salmuera saturada (300 ml * 1 vez). La fase orgánica se secó y se evaporó a sequedad por evaporación rotatoria para obtener un compuesto sólido, que se disolvió en anhídrido acético (110 ml). Una vez completada la adición, la mezcla se calentó a 140 °C y se agitó durante 4 horas, a continuación, el sistema se enfrió hasta 100 °C; se le añadió agua (40 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 0,5 horas, a continuación, el sistema se enfrió hasta la temperatura ambiente; se añadió agua (100 ml) al sistema de reacción, seguido de una extracción con acetato de etilo (250 ml * 3 veces). Las fases orgánicas se combinaron y, a continuación, se lavaron con salmuera saturada (300 ml * 1 vez). La fase orgánica se secó y se concentró para obtener 2,66 g del compuesto del título con un rendimiento en dos etapas del 48 %. CL-EM: m/z $[M+H]^+ = 205,11$.

(745) **Intermedio 133**

(746) **2-(Hidroximetil)-6-(2-metoxietil)-1,6-naftiridin-5(6H)-ona**

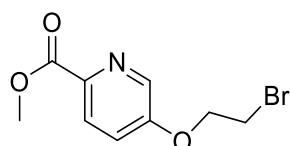


(747) Se disolvieron 5-oxo-5,6-dihidro-1,6-naftiridin-2-carboxilato de metilo (200 mg, 0,98 mmol) y 1-bromo-2-metoxietano (135 mg, 0,98 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (5 ml), y se le añadió hidruro sódico (58 mg, 1,47 mmol, 60 %), a continuación, la mezcla se hizo reaccionar a la temperatura ambiente durante 3 horas. La solución de reacción se inactivó con agua, se extrajo con acetato de etilo (10 ml * 3 veces) y las fases orgánicas se combinaron y a continuación, se lavaron con salmuera saturada (15 ml * 1 vez). La fase orgánica se secó y se concentró para obtener un compuesto

sólido, que se disolvió en una solución mixta de tetrahidrofurano (5 ml) y metanol (5 ml), y se le añadió borhidruro sódico (87 mg, 2,29 mmol), y la mezcla se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 1 hora. A la solución de reacción se le añadió metanol para inactivarla, y se separó mediante una cromatografía en columna para obtener 82 mg del compuesto del título con un rendimiento en dos etapas del 36,2 %. CL-EM: m/z $[M+H]^+ = 235$.

(748) Intermedio 134

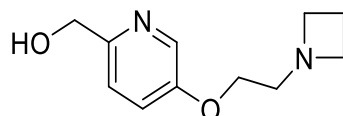
(749) 5-(2-Bromoetoxi)picolinato de metilo



(750) Se disolvieron 5-hidroxipicolinato de metilo (3 g, 19,5 mmol) y 1,2-dibromoetano (10,9 g, 58,5 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (50 ml), a continuación, se le añadió carbonato de cesio (6,3 g, 19,5 mmol) y la mezcla se hizo reaccionar hasta el día siguiente a 60 °C bajo protección con argón. La solución de reacción se enfrió y se le añadió agua, se extrajo con acetato de etilo (20 ml * 3 veces). Las fases orgánicas se combinaron y a continuación, se lavaron con salmuera saturada (25 ml * 1 vez). La fase orgánica se secó y se concentró para obtener 2,5 g del compuesto del título con un rendimiento del 49,5 %. CL-EM: m/z $[M+H]^+ = 259$.

(751) Intermedio 135

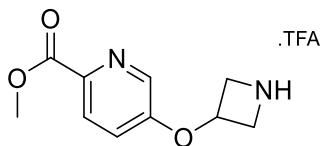
(752) 5-(2-(Azetidin-1-il)etoxi)piridin-2-il)metanol



(753) Se disolvió 5-(2-bromoetoxi)picolinato de metilo (100 mg, 0,39 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml), y se le añadió borhidruro sódico (30 mg, 0,78 mmol), a continuación, la mezcla se hizo reaccionar a 50 °C durante 5 horas. La solución de reacción se inactivó con metanol, se evaporó a sequedad por evaporación rotatoria, se extrajo con diclorometano (10 ml * 3 veces). Las fases orgánicas se combinaron y, a continuación, se lavaron con salmuera saturada (15 ml * 1 vez). La fase orgánica se secó y se concentró para obtener 65 mg de un compuesto; se disolvieron el compuesto y azetidina (48 mg, 0,85 mmol) en acetonitrilo (10 ml) y a continuación, la mezcla se hizo reaccionar a la temperatura ambiente durante 16 horas. La solución de reacción se concentró para obtener 35 mg del compuesto del título con un rendimiento en dos etapas del 39 %. CL-EM: m/z $[M+H]^+ = 209$.

(754) Intermedio 136

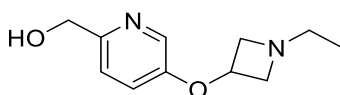
(755) 5-(Azetidin-3-iloxi)picolinato trifluoroacetato de metilo



(756) Se disolvieron 5-hidroxipicolinato de metilo (2 g, 13,0 mmol) y 3-yodoazetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (7,4 g, 26,0 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (100 ml), a continuación, se le añadieron carbonato de cesio (8,4 g, 26 mmol) y yoduro cuproso (2,5 g, 13 mmol) respectivamente, y la mezcla se hizo reaccionar hasta el día siguiente a 100 °C bajo protección con argón. La solución de reacción se enfrió y se filtró con diatomita, se lavó con agua y diclorometano. El filtrado se extrajo con diclorometano (50 ml * 3 veces) y las fases orgánicas se combinaron, y a continuación, se lavaron con salmuera saturada (30 ml * 1 vez). La fase orgánica se evaporó a sequedad por evaporación rotatoria y se separó mediante una cromatografía en columna para obtener 1,92 g de compuesto con un rendimiento del 47,8 %. Se tomó 1 g del compuesto y se disolvió en diclorometano (20 ml), a continuación, se le añadió ácido trifluoroacético (5 ml) y la mezcla se hizo reaccionar a la temperatura ambiente durante 3 horas. La solución de reacción se evaporó a sequedad por evaporación rotatoria y se le añadió acetato de etilo, a continuación, se evaporó a sequedad por evaporación rotatoria, y se le añadió tolueno, a continuación, se evaporó a sequedad por evaporación rotatoria para obtener 1,04 g del compuesto del título con un rendimiento del 100 %. CL-EM: m/z $[M+H]^+ = 209$.

(757) Intermedio 137

(758) 5-((1-Etilazetidin-3-il)oxi)piridin-2-il)metanol

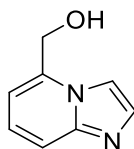


(759) Se disolvió 5-(azetidin-3-iloxi)picolinato de metilo (1,04 g, 3,23 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml), y se le añadió una solución en tetrahidrofurano de acetaldehído (6,26 ml, 6,26 mmol), a continuación, se le añadió triacetoxiborhidruro sódico (2,05 g, 9,69 mmol) y la mezcla se hizo reaccionar a la temperatura ambiente durante 16 horas una vez completada la adición. La solución de reacción se concentró y se separó mediante una cromatografía en columna para obtener 283 mg de compuesto con un rendimiento del 37,0 %. Se tomó el compuesto (113 mg, 0,55 mmol) y se disolvió en una solución mixta (4 ml) de tetrahidrofurano y metanol, a continuación, se añadió borhidruro sódico (150 mg, 4 mmol) para que reaccionara a la temperatura ambiente durante 6 horas. La solución de reacción se inactivó añadiendo una solución de cloruro de amonio, se extrajo con acetato de etilo (10 ml * 3 veces). Las fases orgánicas se combinaron, a continuación, se lavaron con solución salina saturada

(15 ml * 1 vez). La fase orgánica se secó y se concentró para obtener 25 mg del compuesto del título con un rendimiento del 21,8 %. CL-EM: m/z [M+H]⁺ = 209.

(760) Intermedio 138

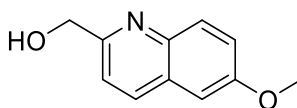
(761) Imidazo[1,2]piridin-5-ilmetanol



(762) Se disolvió imidazo[1,2]piridin-5-carboxilato (100 mg, 0,62 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml), y se le añadió hidruro de litio y aluminio (35 mg, 0,93 mmol) en un baño de hielo, a continuación, la mezcla se hizo reaccionar a la temperatura ambiente durante 2 horas bajo protección con argón. a la solución de reacción se añadieron 15 ml de agua y 15 ml de una solución al 15 % de hidróxido sódico para inactivarla, y la mezcla se extrajo con diclorometano (20 ml * 3 veces). Las fases orgánicas se combinaron y a continuación, se lavaron con salmuera saturada (15 ml * 1 vez). La fase orgánica se secó, se concentró y se separó mediante una cromatografía en columna para obtener 45 mg del compuesto del título con un rendimiento del 48,7 %. CL-EM: m/z [M+H]⁺ = 149.

(763) Intermedio 139

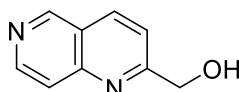
(764) (6-Metoxiquinolin-2-il)metanol



(765) Se añadió el material de partida 6-metoxiquinolin-2-carboxilato (203 mg, 1 mmol) a tetrahidrofurano anhidro (20 ml), a continuación, se le añadió hidruro de litio y aluminio (60 mg, 1,5 mmol) y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 1 hora. Se le añadieron 3 gotas de agua para inactivar el exceso de hidruro de litio y aluminio, y la mezcla se filtró a presión reducida. El filtrado se evaporó a sequedad por evaporación rotatoria y se purificó mediante una placa preparativa para obtener 30 mg del compuesto del título en forma de un líquido incoloro con un rendimiento del 15,8 %. CL-EM: m/z [M+H]⁺ = 190.

(766) Intermedio 140

(767) (1,6-Naftiridin-2-il)metanol

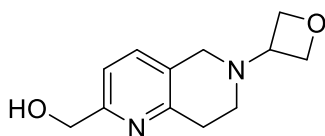


(768) Se disolvieron 1,6-naftiridin-2-carboxilato de metilo (200 mg, 1,06 mmol), metanol (4 ml), borhidruro sódico (200 mg, 5,26 mmol) en tetrahidrofurano (12 ml).

Una vez completada la adición, la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 1,5 horas, y se separó con una columna cromatográfica para obtener 62 mg del compuesto del título con un rendimiento del 36,5 %. CL-EM: m/z $[M+H]^+ = 161,10$.

(769) Intermedio 141

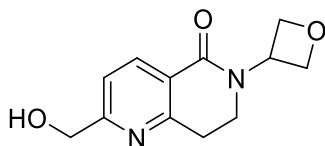
(770) (6-(Oxetan-3-il)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naftalen-2-il)metanol



(771) Se añadieron (5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naftalen-2-il)metanol (400 mg, 2,44 mmol), oxetan-3-ona (878,4 mg, 12,2 mmol) y triacetoxiborhidruro sódico (2,58 g, 12,2 mmol) a 1,2-dicloroetano (40 ml), y la mezcla se agitó durante 15 horas. La mezcla se añadió a una solución saturada de bicarbonato sódico y se agitó, se extrajo con diclorometano (20 ml * 5), se concentró y se separó mediante una cromatografía en capa fina preparativa para obtener 140 mg del compuesto del título con un rendimiento del 26,1 % y un aspecto de sólido de color amarillo. CL-EM: m/z $[M+H]^+ = 221$.

(772) Intermedio 142

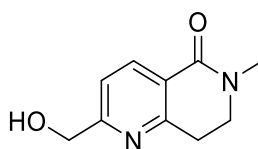
(773) 2-(Hidroximetil)-6-(oxetan-3-il)-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-5(6H)-ona



(774) Se añadieron secuencialmente (6-(oxetan-3-il)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naftalen-2-il)metanol (140 mg, 0,64 mmol), bicarbonato sódico (537,6 mg, 6,4 mmol) y yodo (1219,4 mg, 4,8 mmol) en 13 ml de una solución de THF/H₂O (2,5:1), y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 5 horas. Se añadió gota a gota una solución de Na₂S₂O₃ hasta que la solución de reacción se desvaneció, y la mezcla se extrajo con diclorometano (10 ml * 5); las fases orgánicas se combinaron, se concentraron y se separaron mediante una cromatografía en capa fina preparativa para obtener 30 mg del compuesto del título con un rendimiento del 20,0 % y un aspecto de sólido incoloro. CL-EM: m/z $[M+H]^+ = 235$.

(775) Intermedio 143

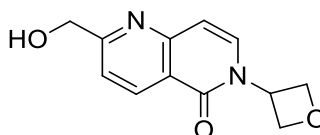
(776) 2-(Hidroximetil)-6-metil-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-5(6H)-ona



(777) Se añadieron (5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftalen-2-il)metanol (400 mg, 1,68 mmol) y una solución de formaldehído al 37 % en peso (102,28 mg, 3,66 mmol) a metanol (10 ml). Se añadió NaBH₄ (369 mg, 9,76 mmol) en porciones en un baño de hielo-agua, y la mezcla se agitó durante 1 hora. Se le añadieron 5 ml de acetona y la mezcla se agitó durante 10 min, se filtró con diatomita, se concentró y se separó mediante una cromatografía en capa fina preparativa para obtener 230 mg de un sólido de color amarillo. Se añadieron secuencialmente 200 mg del sólido de color amarillo, bicarbonato sódico (924 mg, 11 mmol) y yodo (2,1 g, 8,3 mmol) en 35 ml de una solución de THF/H₂O (2,5:1), y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 5 horas. Se añadió gota a gota una solución de tiosulfato sódico hasta que la solución de reacción se desvaneció, y la mezcla se extrajo con diclorometano (10 ml * 5); las fases orgánicas se combinaron y se concentraron para obtener 70 mg del compuesto del título con un rendimiento en dos etapas del 25 % y un aspecto de sólido de color amarillo. CL-EM: m/z [M+H]⁺ = 193.

(778) Intermedio 144

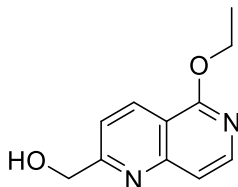
(779) 2-(Hidroximetil)-6-(oxetan-3-il)-1,6-naftiridin-5(6H)-ona



(780) Se disolvieron en DMF (12,0 ml) 5-oxo-5,6-dihidro-1,6-naftiridin-2-carboxilato de metilo (204 mg, 1,0 mmol), hidruro de sodio (60 %) (80 mg, 2,0 mmol) y 3-yodo-oxetano (920 mg, 5,0 mmol). Una vez completada la adición, la mezcla se calentó a 50 °C y se agitó durante 3 horas. Después de que se completara la reacción, al sistema de reacción se le añadió agua (50 ml) y a continuación, la mezcla se extrajo con acetato de etilo (50 ml * 2 veces); las fases orgánicas se combinaron y a continuación, se lavaron con salmuera saturada (30 ml * 1 vez). La fase orgánica se secó, se concentró y se separó mediante una cromatografía en columna para obtener 18,0 mg de compuesto; el compuesto y borhidruro sódico (80 mg, 2,35 mmol) se disolvieron en una solución mixta de tetrahidrofurano y metanol (tetrahidrofurano:metanol = 4:1) (10 ml). Una vez completada la adición, la mezcla se agitó y se hizo reaccionar a la temperatura ambiente durante 1,5 horas. Después de que se completara la reacción, la solución de reacción se separó mediante una cromatografía en columna para obtener 10,0 mg del compuesto del título con un rendimiento en dos etapas del 4,3 %. CL-EM: m/z [M+H]⁺ = 233,08.

(781) **Intermedio 145**

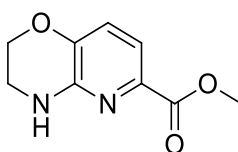
(782) **(5-Etoxi-1,6-naftalen-2-il)metanol**



(783) Se disolvió 5-oxo-5,6-dihidro-1,6-naftiridin-2-carboxilato de metilo (200 mg, 1,0 mmol) en oxicloruro de fósforo (3,0 ml), y la temperatura del sistema se elevó hasta 80 °C, a continuación, la mezcla se agitó y se hizo reaccionar durante 4 horas. Después de que se completara la reacción, el exceso de oxicloruro de fósforo del sistema se eliminó mediante destilación. A continuación, se añadió etanol (20,0 ml) al residuo y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 2 horas. Después de que se completara la reacción, el exceso de etanol del sistema se eliminó mediante destilación a presión reducida. Se añadió agua (20 ml) al sistema, seguido por una extracción con acetato de etilo (40 ml * 2 veces); las fases orgánicas se combinaron y a continuación, se lavaron con salmuera saturada (30 ml * 1 vez). La fase orgánica se secó y se concentró para obtener 200 mg de un compuesto en bruto. Se disolvieron 170 mg del producto en bruto y borhidruro sódico (140 mg, 3,68 mmol) en una solución mixta de tetrahidrofurano y metanol (tetrahidrofurano:metanol = 4:1) (10 ml). Una vez completada la adición, la mezcla se agitó y se hizo reaccionar a la temperatura ambiente durante 2,0 horas. Después de que se completara la reacción, la solución de reacción se concentró y se separó mediante una cromatografía en columna para obtener 147,0 mg del compuesto del título con un rendimiento del 98,3 %. CL-EM: m/z [M+H]⁺ = 205,11.

(784) **Intermedio 146**

(785) **3,4-Dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-carboxilato de metilo**

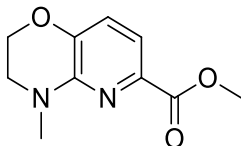


(786) Se añadió 6-bromo-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-4(3H)-carboxilato de *terc*-butilo (2,32 g, 7,36 mmol) a metanol anhidro (50 ml). Se le añadieron secuencialmente trietilamina (2,23 g, 22,08 mmol), dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno paladio (0,54 g, 0,74 mmol). Se bombeó monóxido de carbono y se purgó hasta una presión interna de 6,0 MPa, y la mezcla se calentó a 120 °C y reaccionó hasta el día siguiente. A la solución de reacción se le añadió agua y diclorometano, y las fases se separaron. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron con sulfato sódico anhidro, se concentró y se separaron mediante una cromatografía en columna (éter de petróleo:acetato de etilo = 1:1) para obtener el compuesto del título (0,87 g, 61 %) en

forma de un sólido de color blanco. RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,26-7,24 (m, 2H), 7,02 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 4,17 (t, *J* = 4 Hz, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,42-3,40 (m, 2H). CL-EM: *m/z* [M+H]⁺ = 195.

(787) **Intermedio 147**

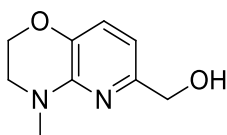
(788) **4-Metil-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-6-carboxilato de metilo**



(789) Se añadió 3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-6-carboxilato de metilo (194 mg, 1,0 mmol) a *N,N*-dimetilformamida (3 ml), y se inició la agitación. A la solución de reacción se le añadieron secuencialmente carbonato de cesio (488 mg, 1,5 mmol) y yoduro de metilo (142 mg, 1,0 mmol). bajo protección con nitrógeno, la reacción se calentó a 40 °C y se llevó a cabo hasta el día siguiente. La solución de reacción se inactivó añadiendo agua, se extrajo con acetato de etilo; la fase orgánica se secó con sulfato sódico anhidro, se concentró y se separó mediante una cromatografía en columna (éter de petróleo:acetato de etilo = 2:1) para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (42 mg, 20 %). CL-EM: *m/z* [M+H]⁺ = 209.

(790) **Intermedio 148**

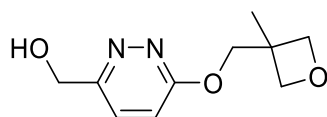
(791) **4-Metil-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-6-ilmetanol**



(792) A 0 °C, se añadieron secuencialmente en tetrahidrofurano (2 ml) 4-metil-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-6-carboxilato de metilo (71 mg, 0,34 mmol) e hidruro de litio y aluminio (38,8 mg, 1,02 mmol). La reacción se llevó a cabo durante 2 h. A la solución de reacción se le añadió agua para inactivar la reacción, se concentró y se separó mediante una cromatografía en columna (diclorometano/metanol = 100:1-80:1) para obtener el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (53 mg, 86,9 %) como un producto. RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 6,89 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,39 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,25-4,23 (m, 2H), 3,65-3,64 (m, 1H), 3,46-3,44 (m, 2H), 3,15 (s, 3H). CL-EM: *m/z* [M+H]⁺ = 181.

(793) **Intermedio 149**

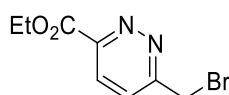
(794) **6-((3-Metilpiridin-3-il)metoxi)piridazin-3-il)metanol**



(795) Se disolvieron 6-cloropiridazin-3-carboxilato de metilo (500 mg, 2,90 mmol) y (3-metilpiridin-3-il)metanol (3 g, 29 mmol) en acetonitrilo (30 ml), y se le añadió carbonato de cesio (1,9 g, 5,8 mmol), a continuación, la mezcla se hizo reaccionar a la temperatura ambiente durante 3 horas. a la solución de reacción se le añadieron 25 ml de agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (20 ml * 3 veces). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron, se concentraron y se separaron mediante una cromatografía en columna para obtener 250 mg de un aceite incoloro. El aceite incoloro se disolvió en una solución mixta de tetrahidrofurano (10 ml) y metanol (10 ml); se le añadió borhidruro sódico (119 mg, 3,15 mmol) y la mezcla se hizo reaccionar a la temperatura ambiente durante 3 horas. La solución de reacción se concentró directamente, se separó y se purificó mediante una columna cromatográfica para obtener el compuesto del título (120 mg, un rendimiento en dos etapas del 20 %) en forma de un aceite incoloro. CL-EM: m/z [M+H]⁺ = 211.

(796) Intermedio 150

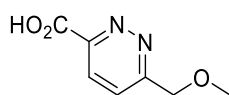
(797) 6-(Bromometil)piridazin-3-carboxilato de etilo



(798) Se añadieron secuencialmente 6-metilpiridazin-3-carboxilato de etilo (460 mg, 2,8 mmol), NBS (605 mg, 3,4 mmol) y AIBN (49 mg, 0,3 mmol) en DMF (6 ml), y la mezcla se calentó a 80 °C y se agitó durante 0,5 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua, se extrajo tres veces con acetato de etilo y la fase orgánica combinada se lavó tres veces con agua y se lavó una vez con salmuera saturada. La fase orgánica se secó y se concentró para obtener un producto en bruto, y el producto en bruto se separó mediante una cromatografía en capa fina para obtener el compuesto del título (400 mg, 58 %) en forma de un sólido de color marrón rojizo. CL-EM: m/z [M+H]⁺ = 245/247.

(799) Intermedio 151

(800) Ácido 6-(metoximetil)piridazin-3-carboxílico

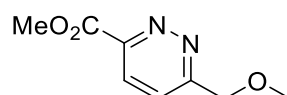


(801) Se disolvieron 6-(bromometil)piridazin-3-carboxilato de etilo (400 mg, 1,6 mmol) y una solución en metanol 1,8 M de metóxido sódico (3,5 ml, 6,4 mmol) en metanol (3,5 ml), y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 16 horas. La

solución de reacción se acidificó hasta pH = de 5 a 6 y se añadió diclorometano (35 ml) para diluirla, a continuación, la mezcla se filtró con diatomita y el filtrado se concentró para obtener el compuesto del título (340 mg, producto en bruto) en forma de un aceite de color amarillo pálido. CL-EM: m/z [M+H]⁺ = 169.

(802) Intermedio 152

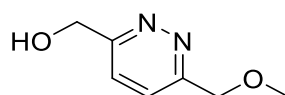
(803) 6-(Metoximetil)piridazin-3-carboxilato de metilo



(804) Se añadieron secuencialmente ácido 6-(metoximetil)piridazin-3-carboxílico (340 mg, producto en bruto), cloruro de oxalilo (432 mg, 3,4 mmol) y una cantidad catalítica de DMF en diclorometano (5 ml), y la mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 0,5 horas. Se le añadió metanol (5 ml) y la mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se vertió en bicarbonato sódico saturado (40 ml), se extrajo tres veces con diclorometano y la fase orgánica combinada se lavó una vez con salmuera saturada. La fase orgánica se secó y se concentró para obtener un producto en bruto, y el producto en bruto se separó mediante una cromatografía en capa fina preparativa (éter de petróleo/acetato de etilo = 1/1) para obtener el compuesto del título (153 mg, un rendimiento en dos etapas del 51 %). CL-EM: m/z [M+H]⁺ = 183.

(805) Intermedio 153

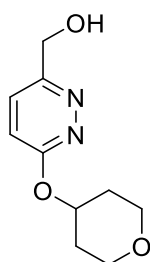
(806) 6-(Metoximetil)piridazin-3-il)metanol



(807) Se disolvió 6-(metoximetil)piridazin-3-carboxilato de metilo (150 mg, 0,82 mmol) en tetrahidrofurano (8 ml) y metanol (2 ml), a continuación, se le añadió borhidruro sódico (240 mg, 6,3 mmol), y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 16 horas. La solución de reacción se filtró a través de diatomita, y el filtrado se concentró y se separó mediante una cromatografía en capa fina preparativa (diclorometano/metanol = 10/1) para obtener el compuesto del título (95 mg, 75 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido. CL-EM: m/z [M+H]⁺ = 155.

(808) Intermedio 154

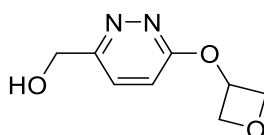
(809) 6-((Tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)piridazin-3-il)metanol



(810) Se disolvieron 6-cloropiridazin-3-carboxilato de metilo (500 mg, 2,90 mmol) y tetrahidro-2*H*-piran-4-ol (1,48 g, 14,5 mmol) en acetonitrilo (50 ml), y se le añadió carbonato de cesio (1,9 g, 5,8 mmol), y la mezcla se hizo reaccionar a la temperatura ambiente durante 3 horas. A la solución de reacción se le añadieron 25 ml de agua y la solución de reacción se extrajo con acetato de etilo (30 ml * 3 veces). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron, se concentraron y se separaron mediante una cromatografía en columna para obtener 180 mg de un aceite incoloro. El aceite incoloro se disolvió en una solución mixta de tetrahidrofurano (5 ml) y metanol (5 ml), y a continuación, se le añadió borhidruro sódico (86 mg, 2,27 mmol), y la mezcla se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 3 horas. La solución de reacción se concentró directamente, se separó y se purificó mediante una columna cromatográfica para obtener el compuesto del título (134 mg, 84 %) en forma de un aceite incoloro. CL-EM: m/z $[M+H]^+ = 211$.

(811) Intermedio 155

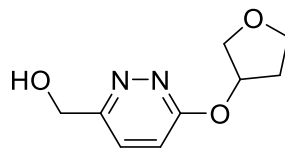
(812) (6-(Oxetan-3-iloxi)piridazin-3-il)metanol



(813) Se añadieron 6-cloropiridazin-3-carboxilato de metilo (2,9 g, 16,8 mmol), oxetan-3-ol (2,5 g, 33,7 mmol) y carbonato de cesio (17,2 g, 52,8 mmol) en acetonitrilo (80 ml), y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 4 horas. A la solución de reacción se le añadió diclorometano (200 ml), se agitó durante 0,5 h y a continuación se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener 5,0 g de un producto en bruto de éster. Se añadieron 3,5 g del producto en bruto de éster y borhidruro sódico (1,9 g, 50,0 mmol) en metanol (20 ml) y tetrahidrofurano (80 ml), a continuación, la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 4 horas. La solución de reacción se concentró y se sometió a una cromatografía en columna (diclorometano/metanol = 20/1) para obtener 3,5 g de un producto en bruto del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo. CL-EM: m/z $[M+H]^+ = 183,1$.

(814) Intermedio 156

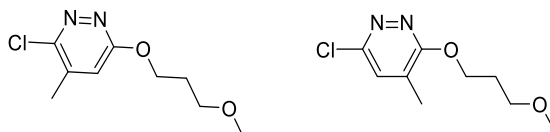
(815) 6-((Tetrahidrofuran-3-il)oxi)piridazin-3-il)metanol



(816) Se disolvieron 6-cloropiridazin-3-carboxilato de metilo (500 mg, 2,90 mmol) y tetrahidrofuran-3-ol (1,3 g, 14,5 mmol) en acetonitrilo (50 ml), y se le añadió carbonato de cesio (1,9 g, 5,8 mmol), a continuación, la mezcla se hizo reaccionar a la temperatura ambiente durante 3 horas. A la solución de reacción se le añadieron 25 ml de agua y la solución de reacción se extrajo con acetato de etilo (30 ml * 3 veces). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron, se concentraron y se separaron mediante una cromatografía en columna para obtener 130 mg de compuesto en forma de un aceite incoloro. El compuesto se disolvió en una solución mixta de tetrahidrofurano (10 ml) y metanol (5 ml), a continuación, se le añadió borhidruro sódico (50 mg, 1,28 mmol) y la mezcla se hizo reaccionar a la temperatura ambiente durante 3 horas. La solución de reacción se concentró directamente, se separó y se purificó mediante una columna cromatográfica para obtener el compuesto del título (83 mg, un rendimiento en dos etapas del 15,6 %) en forma de un aceite incoloro. CL-EM: m/z [M+H]⁺ = 197.

(817) Intermedio 157

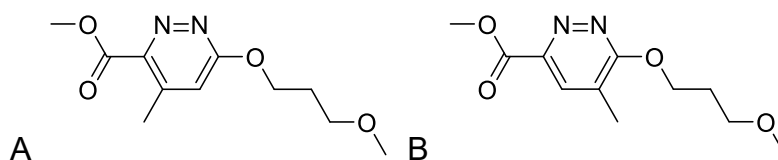
(818) 6-Cloro-3-(3-metoxipropoxi)-4-metilpiridazina y 3-cloro-6-(3-metoxipropoxi)-4-metilpiridazina



(819) Se disolvieron 3,6-dicloro-4-metilpiridazina (3 g, 18,4 mmol) y 3-metoxipropan-1-ol (1,82 g, 20,24 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml). Se le añadió hidruro sódico al 60 % (736 mg, 18,4 mmol) a 0 °C, y a continuación, la mezcla se hizo reaccionar a la temperatura ambiente durante 1 hora. La solución de reacción se vertió en agua, se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó con sulfato sódico anhidro, se concentró y se separó mediante una cromatografía en columna (éter de petróleo:acetato de etilo = 10:1) para obtener una mezcla (2,4 g, 61 %) de 6-cloro-3-(3-metoxipropoxi)-4-metilpiridazina y 3-cloro-6-(3-metoxipropoxi)-4-metilpiridazina en forma de un aceite de color amarillo. RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,20 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 4,59-4,53 (m, 4H), 3,57-3,52 (m, 4H), 3,35 (s, 6H), 2,34 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,12-2,06 (m, 4H).

(820) Intermedio 158

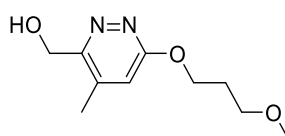
(821) 6-(3-Metoxipropoxi)-4-metilpiridazin-3-carboxilato de metilo y 6-(3-metoxipropoxi)-5-metilpiridazin-3-carboxilato de metilo



(822) Se disolvió una mezcla de 6-cloro-3-(3-metoxipropoxi)-4-metilpiridazina y 3-cloro-6-(3-metoxipropoxi)-4-metilpiridazina (2,4 g, 11,11 mmol), dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (813 mg, 1,11 mmol) y trietilamina (3,36 g, 33,33 mmol) en metanol (24 ml), y la mezcla se hizo reaccionar hasta el día siguiente a 80 °C bajo una atmósfera de 5 MP de monóxido de carbono. La solución de reacción se concentró directamente, y parte del residuo se sometió a una cromatografía en capa fina (éter de petróleo:acetato de etilo = 3:1) dos veces y (éter de petróleo:acetato de etilo = 2,5:1) dos veces para obtener 6-(3-metoxipropoxi)-4-metilpiridazin-3-carboxilato de metilo (140 mg) en forma de un aceite de color amarillo. RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 6,81 (s, 1H), 4,68-4,65 (m, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,56-3,53 (m, 2H), 3,35 (s, 3H), 2,54 (s, 3H), 2,12-2,09 (m, 2H). 6-(3-Metoxipropoxi)-5-metilpiridazin-3-carboxilato de metilo (85 mg) en forma de un sólido de color amarillo. RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,89 (s, 1H), 4,73-4,69 (m, 2H), 4,01 (s, 3H), 3,58-3,55 (m, 2H), 3,36 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,15-2,12 (m, 2H).

(823) Intermedio 159

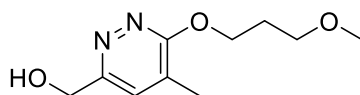
(824) (6-(3-Metoxipropoxi)-4-metilpiridazin-3-il)metanol



(825) Se disolvió 6-(3-metoxipropoxi)-4-metilpiridazin-3-carboxilato de metilo (140 mg, 0,58 mmol) en metanol (2 ml), a continuación, se le añadió borhidruro sódico (44,3 mg, 1,167 mmol) a 0 °C, y la mezcla se hizo reaccionar a la temperatura ambiente hasta el día siguiente. La solución de reacción se inactivó añadiendo 0,5 ml agua, se concentró, a continuación, se disolvió en diclorometano, se concentró y se separó mediante una cromatografía en columna (diclorometano:metanol = 50:1) para obtener el compuesto del título (90 mg, un rendimiento del 73 %) en forma de un aceite de color amarillo. CL-EM: m/z $[M+H]^+ = 213$.

(826) Intermedio 160

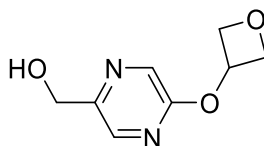
(827) (6-(3-Metoxipropoxi)-5-metilpiridazin-3-il)metanol



(828) La operación experimental fue la misma que la anterior, partiendo del material de partida 6-(3-metoxipropoxi)-5-metilpiridazin-3-carboxilato de metilo (85 mg, 0,35 mmol) para obtener (6-(3-metoxipropoxi)-5-metilpiridazin-3-il)metanol (56 mg, 75,6 %) en forma de un sólido de color amarillo. CL-EM: m/z $[M+H]^+ = 213$.

(829) **Intermedio 161**

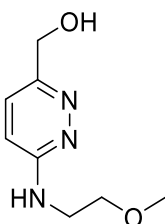
(830) **(5-(Oxetan-3-iloxi)pirazin-2-il)metanol**



(831) Se disolvieron 6-cloropiridazin-3-carboxilato de metilo (600 mg, 3,49 mmol) y oxetan-3-ol (774 mg, 10,46 mmol) en acetonitrilo (50 ml), y se le añadió carbonato de cesio (2,27 g, 6,98 mmol), a continuación, la mezcla se hizo reaccionar a la temperatura ambiente durante 3 horas. A la solución de reacción se le añadieron 25 ml de agua y la solución de reacción se extrajo con acetato de etilo (30 ml * 3 veces). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron, se concentraron y se separaron mediante una cromatografía en columna para obtener 220 mg de compuesto en forma de un aceite incoloro. El compuesto se disolvió en una solución mixta de tetrahidrofurano (10 ml) y metanol (5 ml), a continuación, se le añadió borhidruro sódico (108 mg, 2,86 mmol) y la mezcla se hizo reaccionar a la temperatura ambiente durante 3 horas. La solución de reacción se concentró directamente, se separó y se purificó mediante una columna cromatográfica para obtener el compuesto del título (85 mg, un rendimiento en dos etapas del 14,7 %) en forma de un aceite incoloro. CL-EM: m/z $[M+H]^+ = 183$.

(832) **Intermedio 162**

(833) **(6-((2-Metoxietil)amino)piridazin-3-il)metanol**

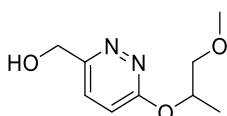


(834) Se disolvieron 6-cloropiridazin-3-carboxilato de metilo (500 mg, 2,9 mmol) y 2-metoxietilamina (2,15 g, 29 mmol) en acetonitrilo (20 ml), y se le añadió carbonato de cesio (1,9 g, 5,8 mmol), a continuación, la mezcla se hizo reaccionar hasta el día siguiente a la temperatura ambiente. A la solución de reacción se le añadieron 20 ml

de agua y la solución de reacción se extrajo con acetato de etilo (20 ml * 3 veces). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron, se concentraron y se separaron mediante una cromatografía en columna para obtener 230 mg de un producto en bruto en forma de un aceite incoloro. El compuesto se disolvió en una solución mixta de tetrahidrofurano (10 ml) y metanol (10 ml), a continuación, se le añadió borhidruro sódico (207 mg, 5,45 mmol) y la mezcla se hizo reaccionar a la temperatura ambiente durante 3 horas. La solución de reacción se concentró directamente, se separó y se purificó mediante una columna cromatográfica para obtener el compuesto del título (40 mg, 20 %) en forma de un aceite incoloro. CL-EM: m/z $[M+H]^+ = 184$.

(835) **Intermedio 163**

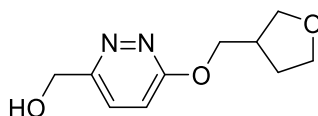
(836) **6-((1-Metoxiprop-2-il)oxi)piridazin-3-il)metanol**



(837) Este compuesto se preparó de la misma manera que el **intermedio 154** utilizando 1-metoxiprop-2-ol (607 mg, 6,7 mmol) para obtener un producto en bruto del compuesto del título (80 mg, 46 %) en forma de un aceite de color amarillo. CL-EM: m/z $[M+H]^+ = 199$.

(838) **Intermedio 164**

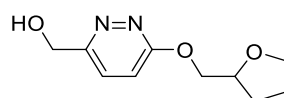
(839) **6-((Tetrahidrofuran-3-il)metoxi)piridazin-3-il)metanol**



(840) Este compuesto se preparó de la misma manera que el **intermedio 154** utilizando 3-tetrahidrofuranmetanol (704 mg, 7,0 mmol) para obtener un producto en bruto del compuesto del título (180 mg, 34 %) en forma de un aceite de color amarillo. CL-EM: m/z $[M+H]^+ = 211$.

(841) **Intermedio 165**

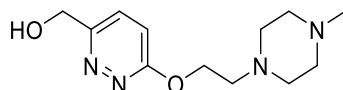
(842) **6-((Tetrahidrofuran-2-il)metoxi)piridazin-3-il)metanol**



(843) Este compuesto se preparó de la misma manera que el **intermedio 154** utilizando alcohol tetrahidrofurfurílico (704 mg, 7,0 mmol) para obtener un producto en bruto del compuesto del título (150 mg, 29 %) en forma de un aceite de color amarillo. CL-EM: m/z $[M+H]^+ = 211$.

(844) **Intermedio 166**

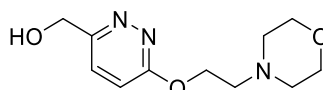
(845) **(6-(2-(4-Metilpiperazin-1-il)etoxi)piridazin-3-il)metanol**



(846) Este compuesto se preparó de la misma manera que el **intermedio 154** utilizando 1-(2-hidroxietil)-4-metilpiperazina (1 g, 6,94 mmol) para obtener del compuesto del título (34 mg, 2 %) en forma de un aceite. CL-EM: m/z $[M+H]^+ = 253,16$.

(847) **Intermedio 167**

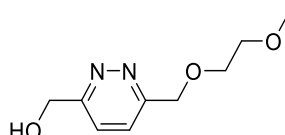
(848) **(6-(2-Morfolinoetoxi)piridazin-3-il)metanol**



(849) Este compuesto se preparó de la misma manera que el **intermedio 154** utilizando *N*-(2-hidroxietil)morfolina (150 mg, 1,14 mmol) para obtener el compuesto del título (34 mg, 12,2 %) en forma de un aceite. CL-EM: m/z $[M+H]^+ = 239,13$.

(850) **Intermedio 168**

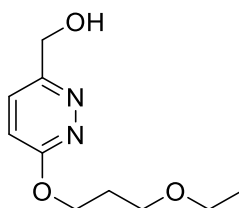
(851) **(6-((2-Metoxietoxi)metil)piridazin-3-il)metanol**



(852) Este compuesto se preparó de la misma manera que el **intermedio 153** utilizando 6-(bromometil)piridazin-3-carboxilato de etilo (100 mg, 0,41 mmol) y etilenglicol monometil éter (62 mg, 0,82 mmol) para obtener el compuesto del título (10 mg, 71 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido. CL-EM: m/z $[M+H]^+ = 199$.

(853) **Intermedio 169**

(854) **(6-(3-Etoxipropoxi)piridazin-3-il)metanol**

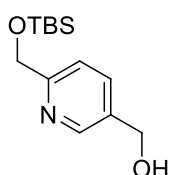


(855) Se disolvieron 6-cloropiridazin-3-carboxilato de metilo (500 mg, 2,9 mmol) y 3-etoxipropan-1-ol (907 mg, 8,72 mmol) en acetonitrilo (20 ml), y se le añadió carbonato

de cesio (1,9 g, 5,8 mmol), a continuación, la mezcla se hizo reaccionar hasta el día siguiente a la temperatura ambiente. A la solución de reacción se le añadieron 15 ml de agua y la solución de reacción se extrajo con diclorometano (20 ml * 3 veces). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron, se concentraron para obtener 300 mg de un aceite de color amarillo. El aceite de color amarillo se disolvió en una solución mixta de tetrahidrofurano (10 ml) y metanol (5 ml), a continuación, se le añadió borhidruro sódico (98 mg, 2,60 mmol) y la mezcla se hizo reaccionar hasta el día siguiente a la temperatura ambiente. La solución de reacción se concentró directamente, se separó y se purificó mediante una columna cromatográfica para obtener 170 mg del compuesto del título en forma de un aceite incoloro con un rendimiento en dos etapas del 27,7 %. CL-EM: m/z $[M+H]^+ = 213$.

(856) Intermedio 170

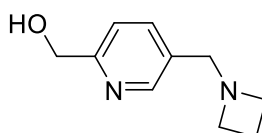
(857) 6-(((*terc*-Butildimetilsilil)oxi)metil)piridin-3-il)metanol



(858) Se disolvieron 6-(hidroximetil)nicotinato de metilo (2,0 g, 11,98 mmol) y TBSCl (2,2 g, 14,37 mmol) en diclorometano (50 ml), y se le añadió imidazol (2,44 g, 35,94 mmol) a 0 °C, a continuación, la mezcla se hizo reaccionar durante 1 hora a la temperatura ambiente. La solución de reacción se vertió en agua, se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se secó con sulfato sódico anhidro, se concentró y se sometió a una cromatografía en columna (éter de petróleo:acetato de etilo = 5:1) para obtener un líquido incoloro (3,5 g, producto en bruto). El líquido incoloro se disolvió en tetrahidrofurano anhidro (50 ml) y se le añadió hidruro de litio y aluminio (455 mg, 11,98 mmol) a 0 °C, a continuación, la mezcla se hizo reaccionar a la temperatura ambiente durante 10 minutos. Secuencialmente se le añadieron a la solución de reacción 0,5 ml de agua, 0,5 ml de una solución acuosa de hidróxido sódico al 15 % y 1,5 ml de agua. La mezcla se agitó durante 5 minutos, se filtró a presión reducida. Se concentraron unas aguas madre para obtener el compuesto del título (3 g, producto en bruto) en forma de un aceite de color amarillo claro, que se usó directamente en la siguiente etapa. CL-EM: $[M+H]^+ = 254$.

(859) Intermedio 171

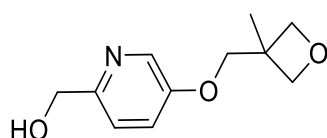
(860) 5-(Azetidín-1-ilmetil)piridin-2-il)metanol



(861) Se disolvieron 6-(((*terc*-butildimetilsilil)oxi)metil)piridin-3-il)metanol (0,5 g, 1,98 mmol) y trietilamina (1 g, 10 mmol) en dietilamina (20 ml), y se le añadió gota a gota MsCl (338 mg, 2,96 mmol) a 0 °C, a continuación, la mezcla se hizo reaccionar a la temperatura ambiente durante 2 horas; a continuación, se le añadió azetidina (339 mg, 5,94 mmol) y la mezcla se hizo reaccionar a la temperatura ambiente durante 2 horas. La solución de reacción se vertió en agua, se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se secó con sulfato sódico anhidro y se concentró para obtener un compuesto (0,5 g, producto en bruto) en forma de un aceite de color amarillo pálido. El compuesto se disolvió en diclorometano (30 ml) y se le añadió fluoruro de tetrabutilamonio (893 mg, 3,42 mmol), y la mezcla se hizo reaccionar a 50 °C durante 5 horas. La solución de reacción se sometió a una cromatografía en columna para obtener el compuesto del título (0,53 g, producto en bruto) en forma de un aceite incoloro. CL-EM: $[M+H]^+ = 179$.

(862) Intermedio 172

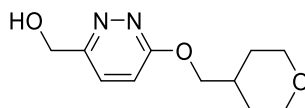
(863) (5-((3-Metilpiridin-3-il)metoxi)piridin-2-il)metanol



(864) Se disolvieron 5-fluoropiridin-2-carbaldehído (500 mg, 4 mmol) y (3-metilpiridin-3-il)metanol (1,12 g, 12 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (20 ml), y se le añadió carbonato de cesio (2,6 g, 8 mmol), a continuación, la mezcla se hizo reaccionar a 100 °C durante 2 horas. A la solución de reacción se le añadieron 25 ml de agua y la solución de reacción se extrajo con acetato de etilo (20 ml * 3 veces). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron, se concentraron y se separaron mediante una cromatografía en columna para obtener un aceite incoloro. El aceite incoloro se disolvió en una solución mixta de tetrahidrofurano (10 ml) y metanol (10 ml), y a continuación, se le añadió borhidruro sódico (200 mg, 5,31 mmol), y la mezcla se hizo reaccionar a la temperatura ambiente durante 3 horas. La solución de reacción se concentró directamente, se separó y se purificó mediante una columna cromatográfica para obtener el compuesto del título (120 mg, 54,2 %) en forma de un aceite incoloro. CL-EM: $m/z [M+H]^+ = 210$.

(865) Intermedio 173

(866) (6-((Tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metoxi)piridazin-3-il)metanol

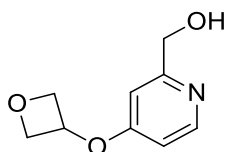


(867) Se disolvieron 6-cloropiridazin-3-carboxilato de metilo (500 mg, 2,90 mmol) y (tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metanol (1,01 g, 8,72 mmol) en acetonitrilo (20 ml), y se le

añadió carbonato de cesio (1,89 g, 5,8 mmol), a continuación, la mezcla se hizo reaccionar a la temperatura ambiente durante 3 horas. A la solución de reacción se le añadieron 25 ml de agua y la solución de reacción se extrajo con acetato de etilo (30 ml * 3 veces). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron, se concentraron y se separaron mediante una cromatografía en columna para obtener un aceite de color amarillo. El aceite de color amarillo se disolvió en una solución mixta de tetrahidrofurano (5 ml) y metanol (5 ml), a continuación, se le añadió borhidruro sódico (140 mg, 3,69 mmol) y la mezcla se hizo reaccionar a la temperatura ambiente durante 16 horas. La solución de reacción se concentró directamente, se separó y se purificó mediante una columna cromatográfica para obtener el compuesto del título (97 mg, un rendimiento en dos etapas del 19 %) en forma de un aceite incoloro. CL-EM: m/z $[M+H]^+ = 225$.

(868) Intermedio 174

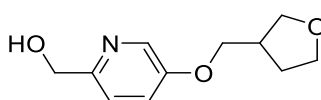
(869) (4-(Oxetan-3-iloxi)piridin-2-il)metanol



(870) Se disolvieron 4-cloropicolinato de metilo (380 mg, 2,25 mmol) y oxetan-3-ol (170 mg, 2,25 mmol) en acetonitrilo (5 ml), y se le añadió carbonato de cesio (1,461 g, 4,50 mmol), y la mezcla se hizo reaccionar a la temperatura ambiente durante 16 horas. La solución de reacción se vertió en agua, se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se secó con sulfato sódico anhidro, se concentró y se sometió a una cromatografía en columna (éter de petróleo:acetato de etilo = 5:1) para obtener un compuesto en forma de un líquido incoloro. El líquido incoloro se disolvió en tetrahidrofurano anhidro (20 ml) y se le añadió hidruro de litio y aluminio (114 mg, 3,0 mmol) a 0 °C, a continuación, la mezcla se hizo reaccionar a la temperatura ambiente durante 10 minutos. Secuencialmente se le añadieron a la solución de reacción 0,1 ml de agua, 0,1 ml de solución acuosa de hidróxido sódico al 15 % y 0,3 ml de agua. La mezcla se agitó durante 5 minutos, se filtró a presión reducida. Se concentraron unas aguas madre, se purificaron mediante una cromatografía en capa fina preparativa para obtener el compuesto del título (40 mg, 25 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido. CL-EM: m/z $[M+H]^+ = 182$.

(871) Intermedio 175

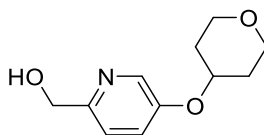
(872) (5-((Tetrahidrofuran-3-il)metoxi)piridin-2-il)metanol



(873) Se añadieron secuencialmente 5-fluoropiridin-2-carbaldehído (380 mg, 3,1 mmol), 3-tetrahidrofuranmetanol (634 mg, 6,3 mmol) y carbonato de cesio (4,0 g, 12,6 mmol) en 30 ml de DMF, y la mezcla se calentó a 100 °C hasta el día siguiente. La mezcla se diluyó con agua, se extrajo con acetato de etilo, y la fase orgánica se concentró y se purificó mediante una cromatografía en columna (diclorometano/metanol = 30/1). Se obtuvo un aceite de color amarillo, que se disolvió en 5 ml de tetrahidrofurano. 1 ml de metanol y se le añadieron borhidruro sódico (72 mg, 1,9 mmol), y después de agitar durante 15 minutos, se le añadió borhidruro sódico adicional (72 mg, 1,9 mmol). Se añadieron 5 ml de metanol para inactivar, a continuación, la fase orgánica se concentró y se purificó mediante una cromatografía en columna (diclorometano/metanol = 15/1) para obtener el compuesto del título (110 mg, un rendimiento del 57 %) en forma de un aceite incoloro. CL-EM: m/z [M+H]⁺ = 210.

(874) **Intermedio 176**

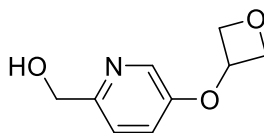
(875) **(5-((Tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)piridin-2-il)metanol**



(876) Se añadieron secuencialmente 5-fluoropiridin-2-carbaldehído (330 mg, 2,6 mmol), tetrahidro-2H-piran-4-ol (809 mg, 7,9 mmol) y carbonato de cesio (1,7 g, 5,2 mmol) en DMF (15 ml), y la mezcla se calentó a 100 °C y se agitó durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua, se extrajo tres veces con acetato de etilo y la fase orgánica combinada se lavó tres veces con agua y se lavó una vez con salmuera saturada. La fase orgánica se secó y se concentró para obtener un compuesto bruto, que se disolvió en tetrahidrofurano (4 ml) y metanol (1 ml). Se le añadió borhidruro sódico (86 mg, 2,3 mmol), y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 16 horas. La solución de reacción se concentró y se separó mediante una cromatografía en capa fina preparativa para obtener el compuesto del título (133 mg, un rendimiento en dos etapas del 24 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido. CL-EM: m/z [M+H]⁺ = 210.

(877) **Intermedio 177**

(878) **(5-(Oxetan-3-iloxi)piridin-2-il)metanol**

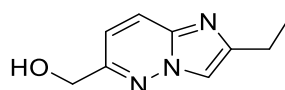


(879) Se disolvieron 6-fluoropiridin-3-carboxilato de metilo (300 mg, 1,94 mmol) y

oxetan-3-ol (430 g, 5,8 mmol) en acetonitrilo (30 ml), y se le añadió carbonato de cesio (1,26 g, 3,88 mmol), a continuación, la mezcla se hizo reaccionar a la temperatura ambiente durante 5 horas. A la solución de reacción se le añadieron 25 ml de agua y la solución de reacción se extrajo con acetato de etilo (30 ml * 3 veces). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron, se concentraron y se separaron mediante una cromatografía en columna para obtener un aceite de color amarillo. El aceite de color amarillo se disolvió en una solución mixta de tetrahydrofurano (5 ml) y metanol (5 ml), a continuación, se le añadió borhidruro sódico (43 mg, 1,15 mmol) y la mezcla se hizo reaccionar a 50 °C durante 16 horas. La solución de reacción se concentró directamente, se separó y se purificó mediante una columna cromatográfica para obtener el compuesto del título (61 mg, un rendimiento en dos etapas del 17,5 %) en forma de un aceite incoloro. CL-EM: m/z $[M+H]^+ = 182$.

(880) Intermedio 178

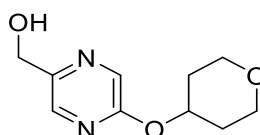
(881) (2-Etilimidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il)metanol



(882) Se añadieron 6-aminopiridazin-3-carboxilato de metilo (153 mg, 1,0 mmol), 1-bromobutan-2-ona (222 mg, 1,2 mmol) en DMF (10 ml), y el sistema se calentó a 90 °C y se agitó durante 4 horas. La solución de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, a continuación, se añadieron diclorometano (50 ml) y agua (40 ml) para la extracción. La fase orgánica se sometió a una cromatografía en capa fina (diclorometano/metanol = 20/1) para obtener un compuesto sólido, y el compuesto sólido se añadió a una solución mixta de tetrahydrofurano (10 ml) y metanol (2,5 ml). Se le añadió borhidruro sódico (55,4 mg, 1,46 mmol), y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 2 horas. La solución de reacción se concentró y se separó mediante una cromatografía en capa fina (diclorometano/metanol = 20/1) para obtener el compuesto del título (50,0 mg, un rendimiento en dos etapas del 28 %). CL-EM: m/z $[M+H]^+ = 178,1$.

(883) Intermedio 179

(884) (5-((Tetrahydro-2*H*-piran-4-il)oxi)pirazin-2-il)metanol

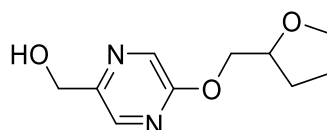


(885) Se disolvieron 6-cloropiridazin-3-carboxilato de metilo (400 mg, 2,33 mmol) y tetrahydro-2*H*-piran-4-ol (711 mg, 6,98 mmol) en acetonitrilo (30 ml), y se le añadió

carbonato de cesio (1,5 g, 4,66 mmol), a continuación, la mezcla se hizo reaccionar a la temperatura ambiente durante 16 horas. A la solución de reacción se le añadieron 25 ml de agua y la solución de reacción se extrajo con acetato de etilo (30 ml * 3 veces). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron, se concentraron y se separaron mediante una columna cromatográfica para obtener un aceite de color amarillo. El aceite de color amarillo se disolvió en una solución mixta de tetrahidrofurano (5 ml) y metanol (5 ml), a continuación, se le añadió borhidruro sódico (60 mg, 1,56 mmol) y la mezcla se hizo reaccionar a 50 °C durante 24 horas. La solución de reacción se concentró directamente, se separó y se purificó mediante una columna cromatográfica para obtener el compuesto del título (60 mg, un rendimiento en dos etapas del 12,2 %) en forma de un sólido de color blanco. CL-EM: m/z [M+H]⁺ = 211.

(886) Intermedio 180

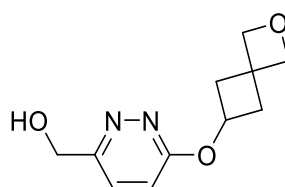
(887) (5-((Tetrahidrofuran-2-il)metoxi)pirazin-2-il)metanol



(888) Se añadieron secuencialmente 5-cloropirazin-2-carboxilato de metilo (600 mg, 3,5 mmol), alcohol de tetrahidroazúcar (711 mg, 7,0 mmol) y carbonato de cesio (4,5 g, 13,9 mmol) en 20 ml de acetonitrilo, y a continuación, la mezcla se agitó a la temperatura ambiente hasta el día siguiente. Se añadieron 30 ml de agua para disolver el carbonato de cesio, y el disolvente orgánico se eliminó. Precipitó una gran cantidad de sólido, y el sólido se filtró y se secó para obtener el compuesto del título (600 mg) en forma de un sólido de color amarillo. Se tomaron 300 mg del compuesto del título y se disolvieron en 5 ml de tetrahidrofurano. 1 ml de metanol y se le añadieron borhidruro sódico (48 mg, 2,6 mmol), y después de agitar durante 15 minutos, se le añadió borhidruro sódico adicional (48 mg, 2,6 mmol). Se le añadieron 5 ml de metanol para inactivar, a continuación, la fase orgánica se concentró y se purificó mediante una cromatografía en columna (diclorometano/metanol = 15/1) para obtener el compuesto del título (180 mg, un rendimiento en dos etapas del 49 %) en forma de un aceite incoloro. CL-EM: m/z [M+H]⁺ = 211.

(889) Intermedio 181

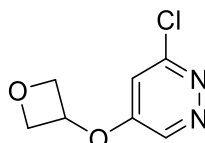
(890) (6-((2-Oxaespiro[3.3]hept-6-il)oxi)piridazin-3-il)metanol



(891) Se disolvieron 6-cloropiridazin-3-carboxilato de metilo (300 mg, 1,74 mmol) y 2-oxaespиро[3.3]heptan-6-ol (200 mg, 1,74 mmol) en acetonitrilo (10 ml), y se le añadió carbonato de cesio (1,13 g, 3,48 mmol), a continuación, la mezcla se hizo reaccionar hasta el día siguiente a la temperatura ambiente. A la solución de reacción se le añadieron 20 ml de agua y la solución de reacción se extrajo con acetato de etilo (20 ml * 3 veces). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron, se concentraron y se separaron mediante una cromatografía en columna para obtener un producto en bruto en forma de un aceite de color amarillo. El producto en bruto se disolvió en una solución mixta de tetrahidrofurano (10 ml) y metanol (10 ml), a continuación, se le añadió borhidruro sódico (96 mg, 2,52 mmol) y la mezcla se hizo reaccionar a la temperatura ambiente durante 2 horas. La solución de reacción se concentró directamente, se separó y se purificó mediante una columna cromatográfica para obtener el compuesto del título (48 mg, un rendimiento en dos etapas del 13 %) en forma de un sólido de color blanco. CL-EM: m/z [M+H]⁺ = 223.

(892) Intermedio 182

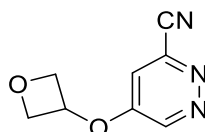
(893) 3-Cloro-5-(oxetan-3-iloxi)piridazina



(894) Se disolvió 3-oxetanol, CAS: 7748-36-9, (550 mg, 6,7 mmol) en 20 ml de tetrahidrofurano, a continuación, la mezcla se enfrió hasta 0 °C. Se le añadió hidruro sódico (295 mg, 7 mmol) y la mezcla se agitó durante 15 minutos. Se le añadió 3,5-dicloropiridazina, CAS: 1837-55-4, (1 g, 6,7 mmol) y la mezcla se elevó hasta la temperatura ambiente y se agitó a durante 1 hora. La solución de reacción se inactivó con agua, se extrajo con acetato de etilo, se secó y se concentró para obtener un producto en bruto del compuesto del título (800 mg, 64 %) en forma de un sólido de color blanco. CL-EM: m/z [M+H]⁺ = 187.

(895) Intermedio 183

(896) 5-(Oxetan-3-iloxi)piridazin-3-carbonitrilo

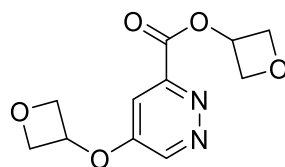


(897) Se añadieron secuencialmente 3-cloro-5-(oxetan-3-iloxi)piridazina (700 mg, 3,8 mmol), cianuro de zinc (308 mg, 2,6 mmol), Pd₂(dba)₃ (103 mg, 0,11 mmol) y DPPF (125 g, 0,22 mmol) en 20 ml de DMF, y la mezcla se calentó a reflujo hasta el día siguiente bajo protección con argón. La solución de reacción se concentró y se sometió a una cromatografía en columna (diclorometano:metanol = 100:1) para obtener el

compuesto del título (1,5 g, 100 %) en forma de un sólido de color negro. CL-EM: m/z $[M+H]^+ = 178$.

(898) Intermedio 184

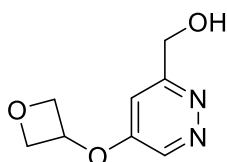
(899) 5-(Oxetan-3-iloxi)piridazin-3-carboxilato de oxetan-3-ilo



(900) Se disolvió 5-(oxetan-3-iloxi)piridazin-3-carbonitrilo (600 mg, 3,4 mmol) en 5 ml de 3-oxetanol, y se le añadió carbonato de cesio (1 g, 10 mmol), y a continuación, la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 2 días. La solución de reacción se vertió en agua, se extrajo con acetato de etilo, y la fase orgánica se secó y se concentró. El residuo se purificó mediante una TLC preparativa (diclorometano/metanol = 20/1) para obtener el compuesto del título (150 mg, 22 %) en forma de un sólido de color blanco. CL-EM: m/z $[M+H]^+ = 253$.

(901) Intermedio 185

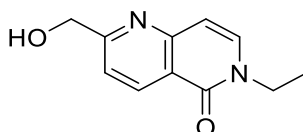
(902) 5-(Oxetan-3-iloxi)piridazin-3-il)metanol



(903) Se disolvió 5-(oxetan-3-iloxi)piridazin-3-carboxilato de oxetan-3-ilo (150 mg, 0,7 mol) en 5 ml de tetrahidrofurano. Se le añadió 1 ml de metanol y se le añadió borhidruro sódico (54 mg, 1,4 mmol), a continuación, la mezcla se agitó durante 30 minutos. Se añadieron 10 ml de metanol para inactivar y la fase orgánica se concentró. El residuo se purificó mediante una TLC preparativa (diclorometano/metanol = 10/1) para obtener el compuesto del título (30 mg, 24 %) en forma de un aceite de color amarillo. CL-EM: m/z $[M+H]^+ = 183$.

(904) Intermedio 186

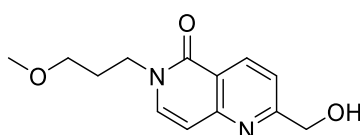
(905) 6-Etil-2-(hidroximetil)-1,6-naftiridin-5(6H)-ona



(906) Se disolvieron 5-oxo-5,6-dihidro-1,6-naftiridin-2-carboxilato de metilo (150 mg, 0,735 mmol), hidruro sódico (60 %) (45 mg, 1,1 mmol) y yodoetano (1,15 g, 7,35 mmol) en DMF (6,0 ml). Una vez completada la adición, la mezcla se agitó y se hizo reaccionar a la temperatura ambiente durante 3 horas. Después de que se completara

la reacción, al sistema de reacción se le añadió agua (20 ml) y a continuación, la mezcla se extrajo con acetato de etilo (40 ml * 2 veces); las fases orgánicas se combinaron y a continuación, se lavaron con salmuera saturada (30 ml * 1 vez). La fase orgánica se secó, se concentró y se disolvió con borhidruro sódico (130 mg, 3,5 mmol) en una solución mixta de tetrahidrofurano y metanol (tetrahidrofurano:metanol = 4:1) (10 ml). Una vez completada la adición, la mezcla se agitó a la temperatura ambiente hasta el día siguiente. Después de que se completara la reacción, la solución de reacción se separó mediante una columna cromatográfica para obtener 53 mg de un compuesto convencional para con un rendimiento del 40,2 %. CL-EM: m/z $[M+H]^+ = 205,12$.

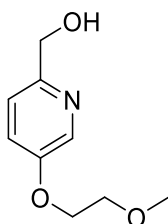
(907) Intermedio 187



(908) A partir de los materiales de partida 5-oxo-5,6-dihidro-1,6-naftiridin-2-carboxilato de metilo (100 mg, 0,49 mmol) y 3-bromopropil metil éter (380 mg, 2,48 mmol), la operación experimental fue la misma que la del **intermedio 133** para obtener 40 mg del compuesto del título, CL-EM: m/z $[M+H]^+ = 249$.

(909) Intermedio 188

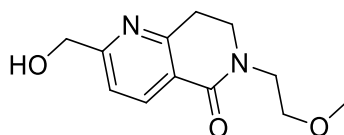
(910) (5-(2-Metoxietoxi)piridin-2-il)metanol



(911) Se disolvieron 5-hidroxipicolinato de metilo (1 g, 6,54 mmol) y 2-metoxietanol (1 g, 13,16 mmol) en tetrahidrofurano seco (30 ml), a continuación, se le añadieron trifenilfosfina (5,14 g, 19,62 mmol) y azodicarboxilato de diisopropilo (3,96 g, 19,62 mmol) y la mezcla se hizo reaccionar a la temperatura ambiente hasta el día siguiente. La solución de reacción se mezcló con gel de sílice, se purificó mediante una columna cromatográfica. El filtrado se evaporó a sequedad por evaporación rotatoria para obtener un compuesto sólido, que se disolvió en tetrahidrofurano (20 ml), y a continuación, se añadió borhidruro sódico (180 mg, 4,74 mmol) para que reaccionara a la temperatura ambiente durante 16 horas. A la solución de reacción se le añadió metanol para inactivarla, y se separó mediante una columna cromatográfica para obtener 180 mg del compuesto del título con un rendimiento en dos etapas del 15 %. CL-EM: m/z $[M+H]^+ = 184$.

(912) **Intermedio 187**

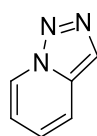
(913) **2-(Hidroximetil)-6-(2-metoxietil)-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-5(6H)-ona**



(914) Se disolvió (6-(2-metoxietil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftalen-2-il)metanol (800 mg, 3,6 mmol) en THF/H₂O (2,5/1, 35 ml). Se le añadieron secuencialmente bicarbonato de sodio (3,027 g, 36 mmol) y yodo (6,685 g, 27 mmol), seguido de agitación a la temperatura ambiente hasta el día siguiente. La TLC (diclorometano:metanol = 20:1) mostró una reacción completa de los materiales de partida. La mezcla se neutralizó con tiosulfato sódico hasta que el color se desvaneció, se extrajo con diclorometano y se purificó mediante una cromatografía en columna para obtener 85 mg del compuesto del título en forma de un aceite incoloro con un rendimiento del 10 %. CL-EM: [M+H]⁺ = 237.

(915) **Intermedio 188**

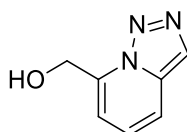
(916) **[1,2,3]Triazolo[1,5-a]piridina**



(917) Se añadió piridin-2-carbaldehído (2,0 g, 18,7 mmol) en metanol, a continuación, se le añadió hidrazida de *p*-toluensulfonilo (3,48 g, 18,7 mmol) y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 6 horas. La solución de reacción se enfrió hasta 0 °C, se filtró y la torta de filtro se lavó con una pequeña cantidad de metanol. El sólido se secó para obtener un producto sólido, que se añadió a morfolina (30 ml), y la mezcla se agitó y se hizo reaccionar a 100 °C durante 3 horas. La solución de reacción se vertió en agua, se extrajo con acetato de etilo, y la fase orgánica se concentró y se sometió a una cromatografía en columna (éter de petróleo/acetato de etilo = 1/1) para obtener un aceite de color amarillo (900 mg, un rendimiento en dos etapas del 40 %). CL-EM: m/z [M+H]⁺ = 120.

(918) **Intermedio 189**

(919) **[1,2,3]Triazolo[1,5-a]piridin-7-metanol**

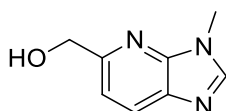


(920) Se añadió diisopropilamina (383 mg, 3,78 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml), la mezcla se enfrió hasta -78 °C, y se le añadió gota a gota *n*-butil-litio (1,2 ml, 3,02 mmol), y la mezcla se hizo reaccionar a 0 °C durante 20 minutos, y a continuación, se enfrió

hasta -78 °C. Se le añadió gota a gota un solución en tetrahidrofurano de [1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina (300 mg, 2,52 mmol), y la mezcla se agitó a -78 °C durante 20 minutos, y a continuación, se le añadió DMF (0,5 ml) y la mezcla se agitó durante 20 minutos. La solución de reacción se vertió en agua, se extrajo con acetato de etilo y la fase orgánica se concentró y se sometió a una cromatografía en columna (éter de petróleo/acetato de etilo = 1/1) para obtener un producto (230 mg, 62 %). El producto se añadió a metanol (5 ml), a continuación, se le añadió borhidruro sódico (119 mg, 3,13 mmol) y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 1 hora. La solución de reacción se vertió en agua, se extrajo con acetato de etilo y la fase orgánica se concentró y se sometió a una cromatografía en columna (diclorometano/metanol = 30/1) para obtener el compuesto del título (120 mg, 52 %). RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,27 (s, 1H), 7,92-7,89 (m, 1H), 7,48-7,44 (m, 1H), 7,21-7,19 (m, 1H), 5,92-5,89 (m, 1H), 5,06-5,05 (m, 2H).

(921) Intermedio 190

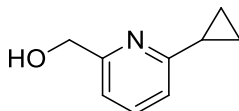
(922) (3-Metil-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-5-il)metanol



(923) Se añadieron secuencialmente los materiales de partida 5-cloro-3-metil-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina (200 mg, 1,2 mmol), cloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno] paladio (88 mg, 0,12 mmol) y trietilamina (364 mg, 3,6 mmol) en metanol (5 ml). A continuación, la mezcla se hizo reaccionar hasta el día siguiente bajo una atmósfera de 5 MPa de monóxido de carbono a 120 °C. La solución de reacción se concentró y se separó mediante una cromatografía en columna para obtener un sólido de color rojo (180 mg). Se añadieron secuencialmente el sólido de color rojo e hidruro de litio y aluminio (107 mg, 2,82 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) a 0 °C. La mezcla se hizo reaccionar a la temperatura ambiente durante 12 horas. A la solución de reacción se le añadió agua para inactivar la reacción, se concentró y se separó mediante una cromatografía en columna para obtener un sólido de color amarillo (100 mg, 65,3 %) como un producto. RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,06-8,01 (m, 2H), 7,20 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,89 (s, 2H), 3,92 (s, 3H). CL-EM: *m/z* [M+H]⁺ = 164.

(924) Intermedio 191

(925) (6-Ciclopropilpiridin-2-il)metanol

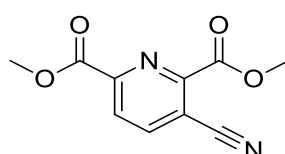


(926) Se disolvió el compuesto (6-ciclopropilpicolinato de metilo) (1,81 g, 10,2 mmol) en 20 ml de metanol, y la mezcla se enfrió hasta entre 0 y 5 °C en un baño de hielo

bajo protección con nitrógeno. Se añadió lentamente borhidruro sódico (1,15 g, 30,6 mmol) a la solución de reacción, y tras la adición, la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 5 horas. A la solución de reacción se le añadió 1,0 ml agua, se agitó durante 1 hora, se concentró y se separó mediante una cromatografía en columna para obtener un aceite incoloro (1,10 g, 72 %). RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7,631-7,593 (m, 1H), 7,203-7,184 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,104-7,084 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 5,284-5,256 (m, 1H), 4,464-4,450 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 2,060-2,028 (m, 1H), 0,916-0,862 (m, 4H). CL-EM: *m/z* [M+H]⁺ = 150.

(927) Intermedio 192

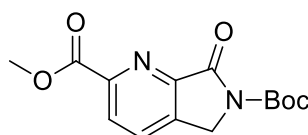
(928) 3-Cianopiridin-1,6-dicarboxilato de dimetilo



(929) Los materiales de partida 2,6-dicloronicotinonitrilo (17,0 g, 98,7 mmol), cloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (7,2 g, 9,87 mmol) y trietilamina (29,9 g, 296,1 mmol) se añadieron secuencialmente en metanol (150 ml). A continuación, la reacción se llevó a cabo hasta el día siguiente bajo una atmósfera de 5 MPa de monóxido de carbono a 80 °C. La reacción se combinó con N0036-78 para el tratamiento. La solución de reacción se filtró a presión reducida, se concentró y se separó mediante una cromatografía en columna (diclorometano/metanol = 300:1) para obtener un sólido de color blanco (2,16 g, 10,0 %) como un producto. RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,39(d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,33 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,10 (s, 3H), 4,07 (s, 3H). CL-EM: *m/z* [M+H]⁺ = 221.

(930) Intermedio 193

(931) 6-*terc*-Butil-2-metil-7-oxo-5H-pirrololo[3,4-*b*]piridin-2,6(7H)-dicarboxilato

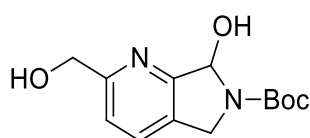


(932) Se añadieron secuencialmente los materiales de partida 3-cianopiridin-1,6-dicarboxilato de dimetilo (2,5 g, 11,4 mmol) y níquel Raney® (1,4 g, 22,8 mmol) en metanol (300 ml). A continuación, la reacción se llevó a cabo bajo una atmósfera de 0,34 MPa (50 psi) de hidrógeno a 40 °C durante 8 horas. La solución de reacción se concentró para obtener un sólido de color gris, y se añadieron secuencialmente el sólido de color gris y 4-dimetilaminopiridina (124 mg, 1,02 mmol) en diclorometano (10 ml). A continuación, se le añadió el material de partida dicarbonato de di-*terc*-butilo (2,2 g, 10,2 mmol) y la reacción se llevó a cabo a 50 °C durante 30 minutos. La solución de reacción se concentró y se separó mediante una cromatografía en columna para

obtener un sólido de color pardo rojizo (1,25 g, 63,0 %) como un producto. RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,36(d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,03 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,85 (s, 2H), 4,04 (s, 3H), 1,62 (s, 9H). CL-EM: *m/z* [M+H]⁺ = 293.

(933) Intermedio 194

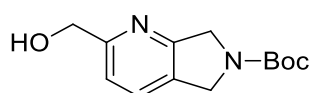
(934) 7-Hidroxi-2-(hidroximetil)-5H-pirrolo[3,4-*b*]piridin-6(7H)-carboxilato de *tert*-butilo



(935) A 0 °C, el material de partida 6-*tert*-butil-2-metil-7-oxo-5H-pirrolo[3,4-*b*]piridin-2,6(7H)-dicarboxilato (900 mg, 3,1 mmol) se añadió a tetrahidrofurano (10 ml). A continuación, bajo protección con nitrógeno, se añadió gota a gota a la solución el material de partida hidruro de diisobutil aluminio (disuelto en tetrahidrofurano, 6,2 ml 6,2 mmol, 1 M). Después de 2 horas de reacción, se le añadió material de partida hidruro de diisobutil aluminio adicional (6,2 ml, 6,2 mmol, 1 M). La mezcla se hizo reaccionar a la temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadió agua (10 ml) gota a gota a la solución de reacción para inactivar el exceso de hidruro de diisobutil aluminio, y la mezcla se filtró y concentró, y se separó mediante una cromatografía en columna para obtener el compuesto del título (320 mg, 37,6%) en forma de un sólido de color amarillo. RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,63 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,31 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,83 (s, 2H), 4,68-4,61 (m, 2H), 3,70 (s, 1H), 1,59 (s, 9H). CL-EM: *m/z* [M+H]⁺ = 267.

(936) Intermedio 195

(937) 2-(Hidroximetil)-5H-pirrolo[3,4-*b*]piridin-6(7H)-carboxilato de *tert*-butilo

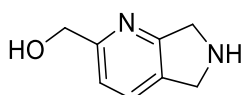


(938) Se añadieron secuencialmente los materiales de partida 7-hidroxi-2-(hidroximetil)-5H-pirrolo[3,4-*b*]piridin-6(7H)-carboxilato de *tert*-butilo (320 mg, 1,2 mmol) y cianoborhidruro sódico (83,2 mg, 1,32 mmol) en ácido acético (5 ml). La mezcla se hizo reaccionar a la temperatura ambiente durante 1 hora. El ácido acético se evaporó a sequedad por evaporación rotatoria a baja temperatura, y el residuo se disolvió en diclorometano/metanol = 10:1. El pH de la mezcla se ajustó a aproximadamente 9 con una solución saturada de carbonato sódico, y la mezcla se extrajo con diclorometano/metanol = 10:1. La fase orgánica se recogió, se secó con sulfato sódico anhidro, se concentró y se separó mediante una cromatografía en columna para obtener el compuesto del título (190 mg, 63,3 %) en forma de un sólido

de color amarillo. RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,60-7,53(m, 1H), 7,15 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,78-4,77 (m, 2H), 4,71-4,67 (m, 4H), 1,50 (s, 9H). CL-EM: *m/z* [M+H]⁺ = 251.

(939) Intermedio 196

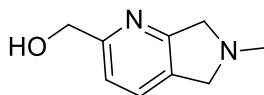
(940) (6,7-Dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-2-il)metanol



(941) Se disolvió 2-(hidroximetil)-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-6(7*H*)-carboxilato de *terc*-butilo (300 mg, 1,2 mmol) en diclorometano (2 ml), y se le añadió ácido trifluoroacético (1 ml) y la mezcla se hizo reaccionar a la temperatura ambiente durante 1 hora. La solución de reacción se concentró directamente, se disolvió en metanol, se le añadió resina iónica y se agitó durante 30 minutos, se filtró y se concentró para obtener el compuesto del título (180 mg, producto en bruto) en forma de un sólido de color pardo. CL-EM: *m/z* [M+H]⁺ = 151.

(942) Intermedio 197

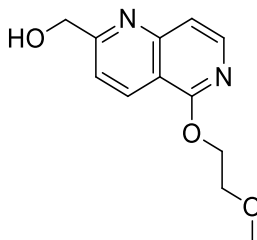
(943) (6-Metil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-2-il)metanol



(944) Se disolvió (6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-2-il)metanol (150 mg, 1 mmol, producto en bruto) en diclorometano (3 ml), y se le añadió gota a gota 1 gota de ácido acético, y a continuación, se le añadió una solución acuosa de formaldehído (0,5 ml) y la mezcla se hizo reaccionar a la temperatura ambiente durante 30 minutos; se le añadió triacetoxiborhidruro sódico (636 mg, 3 mmol) y se dejó que la mezcla reaccionara a la temperatura ambiente hasta el día siguiente. La solución de reacción se concentró, se disolvió en metanol, se concentró y se separó mediante una cromatografía en columna para obtener el compuesto del título (80 mg, 30 %) en forma de un aceite de color pardo. RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃ y CD₃OD) δ 7,63 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,37 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,71 (s, 2H), 4,01-3,99 (m, 4H), 2,66 (s, 3H).

(945) Intermedio 198

(946) (5-(2-Metoxietoxi)-1,6-naftiridin-2-il)metanol

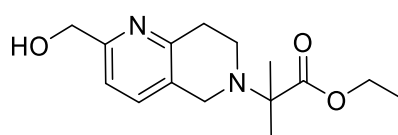


(947) Se disolvió 5-oxo-5,6-dihidro-1,6-naftiridin-2-carboxilato de metilo (200 mg, 1,0 mmol) en oxicloruro de fósforo (3,0 ml), y la temperatura del sistema se elevó hasta

80 °C, y la mezcla se agitó y se hizo reaccionar durante 4 horas. Después de que se completara la reacción, el sistema se enfrió hasta la temperatura ambiente. A continuación, al sistema se añadió etilenglicol monometil éter (30,0 ml) y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 0,5 horas. Después de que se completara la reacción, el pH del sistema de reacción se ajustó a 8-9 con una solución saturada de bicarbonato sódico. Se añadió agua (20 ml) al sistema de reacción, seguido por una extracción con acetato de etilo (40 ml * 2 veces); las fases orgánicas se combinaron y a continuación, se lavaron con salmuera saturada (30 ml *1 vez). La fase orgánica se secó, se concentró y se disolvió con borhidruro sódico (433 mg, 11,4 mmol) en una solución mixta de tetrahidrofurano y metanol (tetrahidrofurano:metanol = 4:1) (20 ml). Una vez completada la adición, la mezcla se agitó y se hizo reaccionar a la temperatura ambiente durante 2,0 horas. Después de que se completara la reacción, la solución de reacción se separó mediante una cromatografía en columna para obtener el compuesto del título (105,0 mg, 19,6 %). CL-EM: m/z [M+H]⁺ = 235,10.

(948) Intermedio 199

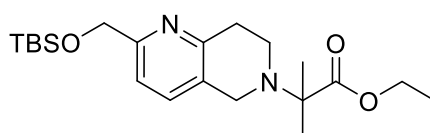
(949) 2-(2-(Hidroximetil)-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5H)-il)-2-metilpropanoato de etilo



(950) Se disolvieron (5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2-il)metanol (1 g, 6,1 mmol), 2-bromoisobutirato de etilo (CAS: 600-00-0, 2 g, 12 mmol) y carbonato potásico (2,5 g, 218 mmol) en 10 ml de acetonitrilo, a continuación, la mezcla se calentó a 80 °C y se agitó hasta el día siguiente. El sólido se filtró, a continuación, la solución de reacción se concentró y se purificó mediante una placa preparativa (diclorometano:metanol = 10:1) para obtener el compuesto del título (1 g, 59 %) en forma de un líquido incoloro. CL-EM: m/z [M+H]⁺ = 279.

(951) Intermedio 200

(952) 2-(2-(((*tert*-Butildimetilsilil)oxi)metil)-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5H)-il)-2-metil propanoato de etilo

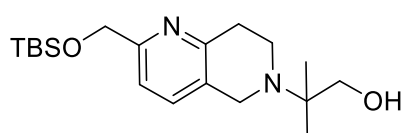


(953) Se disolvieron 2-(2-(hidroximetil)-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5H)-il)-2-metilpropanoato de etilo (1 g, 4 mmol) e imidazol (900 mg, 6 mmol) en 10 ml de diclorometano, a continuación, la mezcla se enfrió hasta 0 °C. Se le añadió NBS (1 g, 15 mmol) y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 2 horas. El sólido se filtró, a continuación, la solución de reacción se concentró y se purificó mediante una

cromatografía en columna (éter de petróleo:acetato de etilo = 30:1) para obtener el compuesto del título (400 mg, 28 %) en forma de un líquido de color amarillo. CL-EM: m/z $[M+H]^+ = 393$.

(954) Intermedio 201

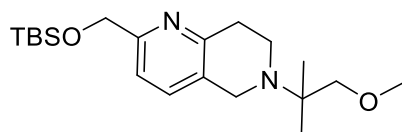
(955) 2-(2-(((*tert*-Butildimetilsilil)oxi)metil)-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5*H*)-il)-2-metilpropan-1-ol



(956) Se disolvió 2-(2-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5*H*)-il)-2-metilpropanoato de etilo (400 mg, 1 mmol) en 10 ml de tetrahidrofurano, a continuación, la mezcla se enfrió hasta 0 °C, se le añadió hidruro de litio y aluminio (80 mg, 2 mmol) y se agitó a la temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió sulfato sódico decahidratado para inactivar. El sólido se filtró, y la solución de reacción se concentró y se purificó mediante una placa preparativa (diclorometano:metanol = 10:1) para obtener el compuesto del título (300 mg, 90 %) en forma de un líquido incoloro. CL-EM: m/z $[M+H]^+ = 351$.

(957) Intermedio 202

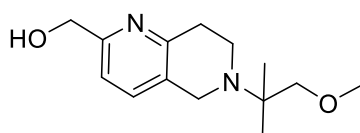
(958) 2-(((*tert*-Butildimetilsilil)oxi)metil)-6-(1-metoxi-2-metilpropan-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina



(959) Se disolvió 2-(2-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5*H*)-il)-2-metilpropan-1-ol (300 mg, 0,8 mmol) en 10 ml de tetrahidrofurano, a continuación, la mezcla se enfrió hasta 0 °C, se le añadió hidruro de litio y aluminio (40 mg, 1 mmol) y se agitó durante 30 minutos. Se le añadieron 0,5 ml de yodometano y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 2 horas. El sólido se filtró, la solución de reacción se concentró y se purificó mediante una placa preparativa (diclorometano:metanol = 10:1) para obtener el compuesto del título (300 mg, 100 %) en forma de un líquido incoloro. CL-EM: m/z $[M+H]^+ = 365$.

(960) Intermedio 203

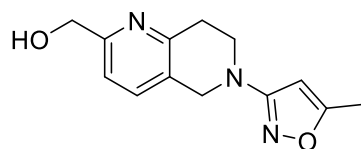
(961) 6-(1-Metoxi-2-metilpropan-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2-il) metanol



(962) Se disolvió (2-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-6-(1-metoxi-2-metilpropan-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina (300 mg, 0,8 mmol) en 5 ml de tetrahydrofurano, a continuación, se le añadió una solución en tetrahydrofurano 1 M de fluoruro de tetrabutilaluminio (5 ml) y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente hasta el día siguiente. La solución de reacción se concentró y se purificó mediante una placa preparativa (diclorometano:metanol = 10:1) para obtener el compuesto del título (200 mg, 95 %) en forma de un líquido incoloro. CL-EM: m/z $[M+H]^+ = 251$.

(963) Intermedio 204

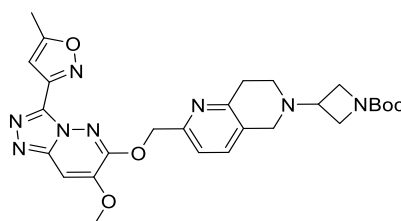
(964) 6-(5-Metilisoxazol-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2-il)metanol



(965) Se calentaron 3-bromo-5-metilisotiazol (CAS: 25741-97-3, 330 mg, 2 mmol) y trifluorometansulfonato de metilo (1 ml) a 80 °C, y la mezcla se agitó durante 1 hora, se enfrió, se concentró y se disolvió en metanol, se le añadió (5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2-il)metanol (330 mg, 2 mmol), se agitó a la temperatura ambiente durante 1 hora. A continuación, la solución de reacción se concentró, a continuación, se le añadió DMF para disolver y se le añadió trifenilfosfina (500 mg, 2 mmol), a continuación, la mezcla se calentó a 120 °C hasta el día siguiente bajo protección con argón. Se añadió agua a la misma, y la mezcla se extrajo con diclorometano, se concentró y se purificó mediante una placa preparativa (diclorometano:metanol = 10: 1 y a continuación, acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (100 mg, 20 %) en forma de un aceite de color amarillo. CL-EM: m/z $[M+H]^+ = 246$.

(966) Intermedio 205

(967) 3-(2-(((7-Metoxi-3-(5-metilisoxazol-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il]oxi) metil)-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5H)-il)azetidina-1-carboxilato de *tert*-butilo

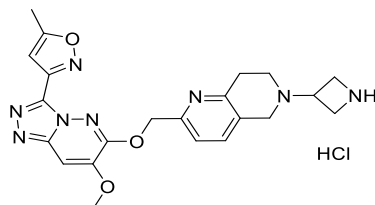


(968) Se disolvieron 3-(7-metoxi-6-(((5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftopiridin-2-il)metoxi)-[1,2,4]triazolo[4,3-*b*]piridazin-3-il)-5-metilisoxazol (300 mg, 0,7 mmol) y 1-(*tert*-butoxicarbonil)-3-azetidina (CAS: 398489-26-4, 171 mg, 1 mmol) en 10 ml de metanol, a continuación, se le añadió cianoborhidruro sódico (200 mg, 3 mmol), y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente hasta el día siguiente. Se le añadió agua y la mezcla se extrajo con diclorometano, se separó, se concentró y se purificó mediante

una placa preparativa (diclorometano:metanol = 10:1) para obtener el compuesto del título (300 mg, 78 %) en forma de un sólido de color blanco. CL-EM: m/z [M+H]⁺ = 549.

(969) Intermedio 206

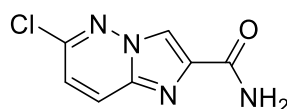
(970) Clorhidrato de 3-(6-(((6-(azetidín-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2-il)metoxi)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[4,3-*b*]piridazin-3-il)-5-metilisoxazol



(971) Se disolvieron 3-(2-((((7-metoxi-3-(5-metilisoxazol-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-*b*]piridazin-6-il]oxi)metil)-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5*H*)-il)azetidín-1-carboxilato de *tert*-butilo (300 mg, 0,6 mmol) en 10 ml de diclorometano, a continuación, se le añadieron 10 ml de una solución de clorhidrato en acetato de etilo y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 30 minutos. La solución de reacción se concentró, se disolvió en metanol, se neutralizó añadiendo bicarbonato sódico sólido hasta neutralidad, se filtró y la fase orgánica se concentró para obtener el compuesto del título (300 mg, 100 %) en forma de un sólido de color blanco. CL-EM: m/z [M+H]⁺ = 449.

(972) Intermedio 207

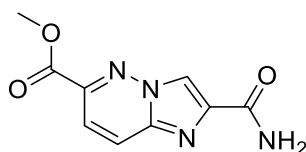
(973) 6-Cloroimidazo[1,2-*b*]piridazin-2-carboxamida



(974) Bajo protección con nitrógeno, se dispersó 6-cloroimidazo[1,2-*b*]piridazin-2-carboxilato de metilo (2,0 g, 9,45 mmol) en acetonitrilo (30 ml) a 40 °C, y se le añadió agua amoniacal (100 ml), y la solución de reacción se agitó durante 2 horas. Después de que se completara la reacción, la solución de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, se filtró y el sólido se secó para obtener el producto del título (1,6 g, sólido de color blanco) con un rendimiento del 86 %. CL-EM: m/z [M+H]⁺ = 197.

(975) Intermedio 208

(976) 2-Carbamoilimidazo[1,2-*b*]piridazin-6-carboxilato de metilo

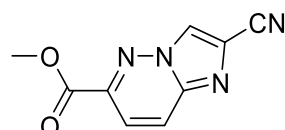


(977) En un autoclave se dispersó 6-cloroimidazo[1,2-*b*]piridazin-2-carboxamida

(937 mg, 4,8 mmol) en metanol (30 ml). Se le añadieron dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (936 mg, 1,15 mmol) y trietilamina (9 ml) y la solución de reacción se hizo reaccionar a 80 °C durante 16 horas bajo una atmósfera de 3 MPa de monóxido de carbono. Después de que se completara la reacción, la temperatura se redujo hasta la temperatura ambiente y la solución de reacción se filtró. El filtrado se concentró y el residuo se purificó mediante una cromatografía en columna (diclorometano/metanol = 10/1) para obtener el producto del título (1 g, sólido de color pardo) con un rendimiento del 99 %. CL-EM: m/z $[M+H]^+ = 221$.

(978) Intermedio 209

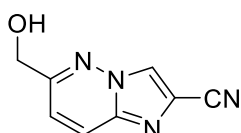
(979) 2-Cianoimidazo[1,2-*b*]piridazin-6-carboxilato de metilo



(980) Bajo protección con nitrógeno a la temperatura ambiente, se disolvió 2-cloroimidazo[1,2-*b*]piridazin-6-carboxilato de metilo (1 g, 4,55 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml), a continuación, se le añadieron trietilamina (920 mg, 9,10 mmol) y anhídrido trifluoroacético (3,81 g, 18,20 mmol). La solución de reacción se agitó durante 2 horas. Después de que se completara la reacción, la solución de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante una cromatografía en columna (diclorometano/metanol = 10/1) para obtener el producto del título (645 mg, sólido de color blanco) con un rendimiento del 70 %. CL-EM: m/z $[M+H]^+ = 203$.

(981) Intermedio 210

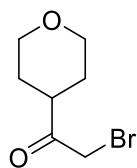
(982) 6-(Hidroximetil)imidazo[1,2-*b*]piridazin-2-carbonitrilo



(983) Bajo protección con nitrógeno a 30 °C, se disolvió 2-cianoimidazo[1,2-*b*]piridazin-6-carboxilato de metilo (550 mg, 2,72 mmol) en tetrahidrofurano (15 ml). Se le añadieron cloruro de calcio anhidro (604 mg, 5,45 mmol) y borhidruro sódico (206 mg, 5,45 mmol), y la solución de reacción se agitó durante 2 horas. Después de que se completara la reacción, la solución de reacción se enfrió y se concentró, y el residuo se purificó mediante una cromatografía en columna (diclorometano/metanol = 10/1) para obtener el producto del título (350 mg, sólido de color blanco) con un rendimiento del 73 %. CL-EM: m/z $[M+H]^+ = 175$.

(984) Intermedio 211

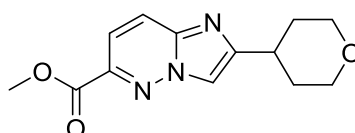
(985) 2-Bromo-1-(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)etan-1-ona



(986) Se puso 1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)etan-1-ona en metanol anhidro (5 ml) y la mezcla se enfrió hasta 0 °C. Se añadió gota a gota bromo líquido (0,4 ml) a la solución de reacción a 0 °C, la mezcla se mantuvo a 0 °C durante 45 minutos y después se calentó hasta la temperatura ambiente y se hizo reaccionar durante 45 minutos. A continuación, se añadió ácido sulfúrico concentrado (2,7 ml) a la solución de reacción, y la reacción se llevó a cabo a la temperatura ambiente hasta el día siguiente. A la solución de reacción se añadió una solución acuosa saturada de bisulfito sódico (5 ml), a continuación, se le añadió acetato de etilo (200 ml). El acetato de etilo se lavó tres veces con agua y a continuación, se secó con sulfato sódico anhidro, y a continuación, se evaporó a sequedad por evaporación rotatoria para obtener el compuesto del título (677 mg, 41,9 %) en forma de un aceite de color amarillo. CL-EM: m/z $[M+H]^+ = 208$.

(987) **Intermedio 212**

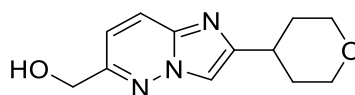
(988) **2-(Tetrahidro-2*H*-piran-4-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-carboxilato de metilo**



(989) Se pusieron 2-bromo-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)etan-1-ona (677 mg, 3,27 mmol) y 6-aminopiridazin-3-carboxilato de metilo (500 mg, 3,27 mmol) en etilenglicol dimetil éter (10 ml), y la mezcla se hizo reaccionar a 90 °C durante 2 horas. La solución de reacción se sometió directamente a una cromatografía en capa fina (diclorometano/metanol anhidro = 20/1) para obtener el compuesto del título (430 mg, 50,4 %) en forma de un sólido de color amarillo. CL-EM: m/z $[M+H]^+ = 262$.

(990) **Intermedio 213**

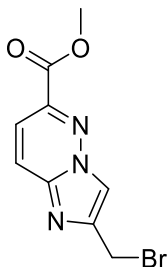
(991) **(2-(Tetrahidro-2*H*-piran-4-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il)metanol**



(992) La operación experimental fue la misma que la del (2-(oxetan-3-il)-2*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-il)metanol utilizando material de partida 2-(tetrahidro-2*H*-pirman-4-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-carboxilato de metilo (430 mg, 1,6 mmol) para obtener el compuesto del título (200 mg, 52,1 %) en forma de un sólido de color amarillo. CL-EM: m/z $[M+H]^+ = 234$.

(993) **Intermedio 214**

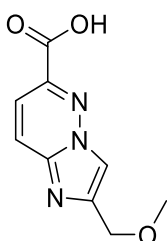
(994) 2-(Bromometil)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-carboxilato de metilo



(995) Se añadieron 6-aminopiridazin-3-carboxilato de metilo (300 mg, 2 mmol) y 1,2-dibromoacetona (440 mg, 2,2 mmol) en 1,2-dimetoxietano (2 ml), y la mezcla se hizo reaccionar a 90 °C durante 2 horas. La mezcla se sometió a una cromatografía en capa fina preparativa (diclorometano/metanol = 30/1) para obtener el compuesto del título (193 mg, 35,9 %) en forma de un sólido de color amarillo. CL-EM: m/z $[M+H]^+ = 270, 272$.

(996) Intermedio 215

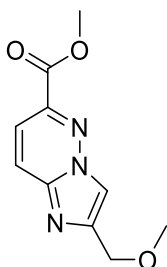
(997) Ácido 2-(metoximetil)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-carboxílico



(998) Se añadió 2-(bromometil)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-carboxilato de metilo (190 mg, 0,72 mmol) en una solución mixta de tetrahidrofurano (2 ml) y metanol (1 ml), y a la solución de reacción se añadió carbonato potásico (200 mg, 1,45 mmol) y la mezcla se hizo reaccionar a 55 °C durante 2 horas. El pH de la solución de reacción se ajustó a aproximadamente 5 con ácido acético glacial, y la mezcla se concentró y se purificó mediante una columna cromatográfica de fase inversa para obtener un producto en bruto.

(999) Intermedio 216

(1000) 2-(Metoximetil)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-carboxilato de metilo

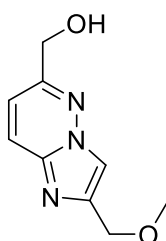


(1001) Se añadió ácido 2-(metoximetil)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-carboxílico (el producto en bruto de la etapa previa) en metanol (5 ml), y se añadió lentamente gota a gota cloruro de tionilo (1 ml) a la solución de reacción, y la mezcla se hizo reaccionar

a 60 °C durante 1 hora. La mezcla se sometió a una cromatografía en capa fina preparativa (diclorometano/metanol = 30/1) para obtener el compuesto del título (87 mg, un rendimiento en dos etapas del 54,9 %) en forma de un sólido de color amarillo parduzco. CL-EM: m/z $[M+H]^+ = 222$.

(1002) Intermedio 217

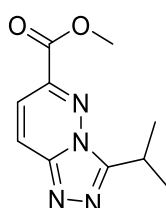
(1003) 2-(Metoximetil)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il)metanol



(1004) Se añadió 2-(metoximetil)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-carboxilato de metilo (87 mg, 0,40 mmol) a una solución mixta de tetrahidrofurano (2 ml) y metanol (0,5 ml). A la solución de reacción se le añadió borhidruro sódico (45 mg, 1,2 mmol) en dos porciones, y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 1 hora. A la solución de reacción se le añadió metanol (20 ml) para inactivar, y la mezcla se concentró y se sometió a una cromatografía en capa fina preparativa (diclorometano/metanol = 20/1) para obtener el compuesto del título (68 mg, 88 %) en forma de un sólido de color amarillo. CL-EM: m/z $[M+H]^+ = 194$.

(1005) Intermedio 218

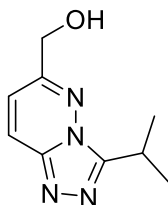
(1006) 3-Isopropil-[1,2,4]triazolo[4,3-*b*]piridazin-6-carboxilato de metilo



(1007) Se añadieron diclorhidrato de 6-hidrazinopiridazin-3-carboxilato de metilo (400 mg, 1,659 mmol), isobutiraldehído (239 mg, 3,32 mmol) y acetato potásico (326 mg, 3,32 mmol) en etanol anhidro (3 ml), y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 30 minutos. A la solución de reacción se le añadió bromuro de cobre (407 mg, 1,83 mmol), y a la solución de reacción se le añadió una sal de complejo de peroxosulfato potásico (1,123 g, 1,83 mmol) disuelto en agua (2 ml), y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 1 hora. La solución de reacción se filtró a presión reducida, a continuación, la fase orgánica se concentró y se sometió a una cromatografía en capa fina preparativa (diclorometano/metanol = 40/1) para obtener el compuesto del título (280 mg, 76,7 %) en forma de un sólido de color amarillo. CL-EM: m/z $[M+H]^+ = 221$.

(1008) Intermedio 219

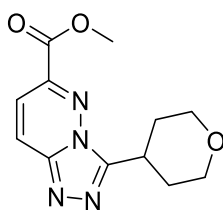
(1009) (3-Isopropil-[1,2,4]triazolo[4,3-*b*]piridazin-6-il)metanol



(1010) Se añadió 3-isopropil-[1,2,4]triazolo[4,3-*b*]piridazin-6-carboxilato de metilo (280 mg, 1,280 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml), y la mezcla se agitó a -20 °C durante 15 minutos. A -20 °C, se añadió hidruro de litio y aluminio (99 mg, 2,56 mmol) a la solución de reacción en tres porciones, y la reacción se llevó a cabo a -20 °C durante 30 minutos una vez completada la adición. A la solución de reacción se añadió sulfato sódico decahidratado (5 g), y la solución de reacción se filtró a presión reducida. La fase orgánica se concentró y se sometió a una cromatografía en capa fina preparativa (diclorometano/metanol = 25/1) para obtener el compuesto del título (62 mg, 25,2 %) en forma de un líquido oleoso de color pardo. CL-EM: m/z $[M+H]^+ = 193$.

(1011) Intermedio 220

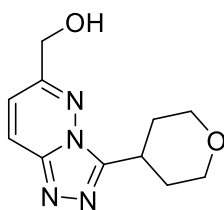
(1012) 3-(Tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-*b*]piridazin-6-carboxilato de metilo



(1013) Se añadieron diclorhidrato de 6-hidrazinopiridazin-3-carboxilato de metilo (300 mg, 1,25 mmol), acetato potásico (366 mg, 3,74 mmol) y tetrahidropiran 4-carbaldehído (284 mg, 2,49 mmol) en etanol (2 ml), y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 30 minutos. A la solución de reacción se le añadió bromuro de cobre (305 mg, 1,37 mmol), y a la solución de reacción se le añadió una sal de complejo de peroxosulfato potásico (842 mg, 1,37 mmol) disuelto en agua (1,5 ml), y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 1 hora. La solución de reacción se filtró a presión reducida, se concentró y se sometió a una cromatografía en capa fina preparativa (diclorometano/metanol = 20/1) para obtener el compuesto del título (184 mg, 56,4 %) en forma de un líquido de color amarillo. CL-EM: m/z $[M+H]^+ = 263$.

(1014) Intermedio 221

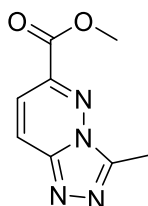
(1015) (3-(Tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-*b*]piridazin-6-il)metanol



(1016) Se añadió 3-(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-*b*]piridazin-6-carboxilato de metilo (168 mg, 0,641 mmol) a tetrahidrofurano (2 ml), y la mezcla se agitó a -20 °C durante 15 minutos. A -20 °C, se añadió hidruro de litio y aluminio (49 mg, 1,282 mmol) a la solución de reacción en tres porciones, y la reacción se llevó a cabo a -20 °C durante 30 minutos una vez completada la adición. A la solución de reacción se añadió sulfato sódico decahidratado (5 g), y la solución de reacción se filtró a presión reducida. La fase orgánica se concentró y se sometió a una cromatografía en capa fina preparativa (diclorometano/metanol = 20/1) para obtener el compuesto del título (86 mg, 57,3 %) en forma de un líquido oleoso de color pardo. CL-EM: m/z $[M+H]^+$ = 235.

(1017) Intermedio 222

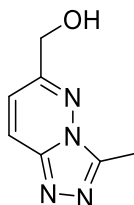
(1018) 3-Metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*b*]piridazin-6-carboxilato de metilo



(1019) Se añadieron diclorhidrato de 6-hidrazinopiridazin-3-carboxilato de metilo (484 mg, 2 mmol) y acetato potásico (588 mg) a ortoformiato de trietilo (2 ml), y la mezcla se hizo reaccionar a 90 °C hasta el día siguiente. La solución de reacción se sometió a una cromatografía en capa fina preparativa (diclorometano/metanol = 30/1) para obtener el compuesto del título (321 mg, 99,2 %) en forma de un sólido de color amarillo. CL-EM: m/z $[M+H]^+$ = 193.

(1020) Intermedio 223

(1021) (3-Metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*b*]piridazin-6-il)metanol

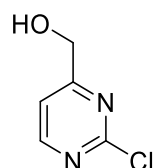


(1022) Se añadió 3-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*b*]piridazin-6-carboxilato de metilo (300 mg, 1,562 mmol) en tetrahidrofurano (4 ml), y la mezcla se agitó a -20 °C durante 15 minutos. Se añadió hidruro de litio y aluminio (54 mg, 1,406 mmol) a la solución de

reacción en tres porciones a -20 °C y la mezcla se agitó a -20 °C durante 30 minutos. A la solución de reacción se le añadió sulfato sódico decahidratado (5 g), se filtró a presión reducida; la fase orgánica se concentró y se sometió a una placa preparativa (diclorometano/metanol = 30/1) para obtener el compuesto del título (88 mg, 34,3 %) en forma de un sólido de color amarillo. CL-EM: m/z [M+H]⁺ = 165.

(1023) Intermedio 224

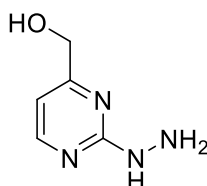
(1024) (2-Cloropirimidin-4-il)metanol



(1025) Se añadió 2-cloropirimidin -4-carboxilato de metilo (500 mg, 2,89 mmol) en tetrahidrofurano (4 ml), y la mezcla se agitó a -20 °C durante 15 minutos. A -20 °C, se añadió hidruro de litio y aluminio (99 mg, 2,6 mmol) a la solución de reacción en tres porciones, y la reacción se llevó a cabo a -20 °C durante 30 minutos una vez completada la adición. A la solución de reacción se añadió sulfato sódico decahidratado (10 g), y la mezcla se filtró a presión reducida. La fase orgánica se concentró y se sometió a una cromatografía en capa fina preparativa (diclorometano/metanol = 30/1) para obtener el compuesto del título (168 mg, 40,3 %) en forma de un sólido de color negro parduzco. CL-EM: m/z [M+H]⁺ = 145, 147.

(1026) Intermedio 225

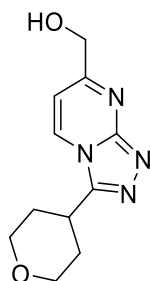
(1027) (2-Hidrazinopirimidin-4-il)metanol



(1028) Se añadieron (2-cloropirimidin-4-il)metanol (168 mg, 1,16 mmol) e hidrato de hidrazina (64 mg, 1,27 mmol) en etanol anhidro (2 ml), y la mezcla se hizo reaccionar a 90 °C durante 1,5 horas. La mezcla se sometió a una cromatografía en capa fina preparativa (diclorometano/metanol = 10/1) para obtener el compuesto del título (141 mg, 86,9 %) en forma de un líquido oleoso tostado. CL-EM: m/z [M+H]⁺ = 141.

(1029) Intermedio 226

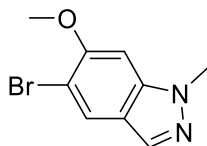
(1030) (3-(Tetrahydro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridazin-7-il)metanol



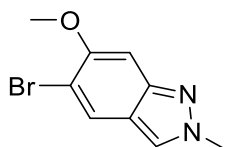
(1031) Se añadieron (2-hidrazinopirimidin-4-il)metanol (141 mg, 1,0 mmol) y tetrahidropiran 4-carbaldehído (228 mg, 2,0 mmol) en etanol (2 ml), y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 1 hora. A la solución de reacción se le añadió bromuro de cobre (246 mg, 1,1 mmol), y a la solución de reacción se le añadió una sal de complejo de peroxosulfato potásico (681 mg, 1,1 mmol) disuelto en agua (1,5 ml), y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 1 hora. La solución de reacción se filtró a presión reducida; la fase orgánica se concentró y se sometió a una cromatografía en capa fina preparativa (diclorometano/metanol = 30/1) para obtener el compuesto del título (101 mg, 43,1 %) en forma de un líquido oleoso de color pardo. CL-EM: m/z $[M+H]^+ = 235$.

(1032) Intermedio 227

(1033) **5-Bromo-6-metoxi-1-metil-1H-indazol (intermedio 227-A)**



(1034) **5-Bromo-6-metoxi-2-metil-2H-indazol (intermedio 227-B)**

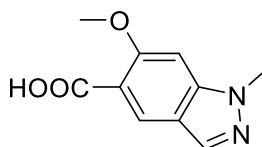


(1035) Bajo protección con nitrógeno a 0 °C, se disolvió 5-bromo-6-metoxi-1H-indazol (2,27 g, 10 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (100 ml), y se le añadió lentamente hidruro sódico (0,48 g, 12 mmol, 60 % dispersado en aceite mineral). La mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 0,5 horas y a continuación, se le añadió yodometano (2,13 g, 15 mmol). La mezcla se continuó agitando a la temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se extrajo con acetato de etilo (50 ml × 3). La fase orgánica se concentró y se purificó mediante una cromatografía en columna (éter de petróleo/acetato de etilo = 2/1) para obtener un pequeño componente polar **5-bromo-6-metoxi-1-metil-1H-indazol** (1,5 g, un sólido de color amarillo pálido) con un rendimiento del 62,5 %. CL-EM: m/z $[M+H]^+ = 241$; se obtuvo un gran componente polar **5-bromo-6-metoxi-2-metil-2H-indazol** (800 mg, un sólido de color amarillo

pálido) con un rendimiento del 33 %. CL-EM: m/z $[M+H]^+ = 241$.

(1036) Intermedio 228

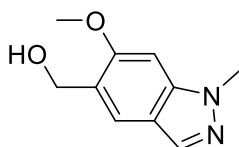
(1037) Ácido 6-metoxi-1-metil-1*H*-indazol-5-carboxílico



(1038) Bajo protección con nitrógeno, se disolvió 5-bromo-6-metoxi-1-metil-1*H*-indazol (1,4 g, 5,8 mmol) en 20 ml de tetrahidrofurano, y la solución se enfrió hasta -78 °C bajo protección con nitrógeno. A esta temperatura, se le añadió lentamente *n*-butil-litio (2,6 ml, 6,4 mmol, 2,5 M en una solución de *n*-hexano). Después de agitar a esta temperatura durante 0,5 horas, se introdujo dióxido de carbono gaseoso. Después de agitar la solución de reacción a esta temperatura durante 1 hora, la temperatura se elevó de forma natural hasta temperatura ambiente y se continuó la agitación durante 12 horas. El pH se ajustó a 5-6 con ácido clorhídrico 1 N. La solución de reacción se extrajo con diclorometano (50 ml x 3). La fase orgánica se concentró y se purificó mediante una cromatografía en columna (éter de petróleo/acetato de etilo = 1/1) para obtener el producto del título (700 mg, un sólido de color amarillo) con un rendimiento del 59 %. CL-EM: m/z $[M+H]^+ = 207$.

(1039) Intermedio 229

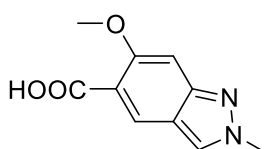
(1040) (6-Metoxi-1-metil-1*H*-indazol-5-il)metanol



(1041) Bajo protección con nitrógeno, se disolvió ácido 6-metoxi-1-metil-1*H*-indazol-5-carboxílico (100 mg, 0,49 mmol) en 5 ml de tetrahidrofurano, y la solución se enfrió hasta 0 °C bajo protección con nitrógeno. A esta temperatura, se le añadió lentamente hidruro de litio y aluminio (55 mg, 1,46 mmol). Después de agitar a esta temperatura durante 2 horas. La reacción se inactivó con agua, y la mezcla se filtró. El filtrado se extrajo con diclorometano (50 ml x 3). La fase orgánica se concentró y se purificó mediante una cromatografía en columna (éter de petróleo/acetato de etilo = 1/1) para obtener el producto del título (70 mg, un sólido de color blanco) con un rendimiento del 75 %. CL-EM: m/z $[M+H]^+ = 193$.

(1042) Intermedio 330

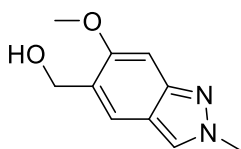
(1043) Ácido 6-metoxi-2-metil-2*H*-indazol-5-carboxílico



(1044) Bajo protección con nitrógeno, se disolvió 5-bromo-6-metoxi-2-metil-2*H*-indazol (300 mg, 1,24 mmol) en 10 ml de tetrahidrofurano, y la solución se enfrió hasta -78 °C bajo protección con nitrógeno. A esta temperatura, se le añadió lentamente *n*-butil-litio (0,55 ml, 6,4 mmol, 2,5 M en una solución de *n*-hexano). Después de agitar a esta temperatura durante 0,5 horas, se introdujo dióxido de carbono gaseoso. Después de agitar la solución de reacción a esta temperatura durante 1 hora, la temperatura se elevó de forma natural hasta temperatura ambiente y se continuó la agitación durante 12 horas. El pH se ajustó a 5-6 con ácido clorhídrico 1 N. La solución de reacción se extrajo con diclorometano (50 ml x 3). La fase orgánica se concentró y se purificó mediante una cromatografía en columna (éter de petróleo/acetato de etilo = 1/1) para obtener el producto del título (250 mg, un sólido de color amarillo) con un rendimiento del 97 %. CL-EM: m/z $[M+H]^+ = 207$.

(1045) Intermedio 231

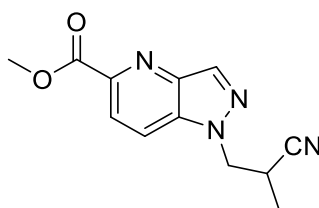
(1046) (6-Metoxi-2-metil-2*H*-indazol-5-il)metanol



(1047) Bajo protección con nitrógeno, se disolvió ácido 6-metoxi-2-metil-2*H*-indazol-5-carboxílico (100 mg, 0,49 mmol) en 5 ml de tetrahidrofurano, y la solución se enfrió hasta 0 °C bajo protección con nitrógeno. A esta temperatura, se le añadió lentamente hidruro de litio y aluminio (55 mg, 1,46 mmol). Después de agitar durante 2 horas a esta temperatura, la reacción se inactivó con agua, y la mezcla se filtró. El filtrado se extrajo con diclorometano (50 ml x 3). La fase orgánica se concentró y se purificó mediante una cromatografía en columna (éter de petróleo/acetato de etilo = 1/1) para obtener el producto del título (60 mg, un sólido de color blanco) con un rendimiento del 65 %. CL-EM: m/z $[M+H]^+ = 193$.

(1048) Intermedio 232

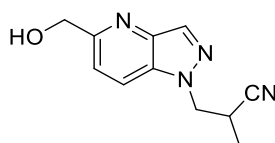
(1049) 1-(2-Cianopropil)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-carboxilato de metilo



(1050) Se disolvieron 1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-carboxilato de metilo (CAS: 1033772-23-4, 400 mg, 2,3 mmol), 2-yodo-2-metilpropionitrilo (CAS: 19481-79-9, 800 mg, 4 mmol) y carbonato de cesio (1,6 g, 5 mmol) en 10 ml de acetonitrilo, a continuación, la mezcla se calentó a 70 °C y se agitó hasta el día siguiente. El sólido se filtró, a continuación, la solución de reacción se concentró y se purificó mediante una placa preparativa (diclorometano:metanol = 20/1) para obtener el compuesto del título (350 mg, 64 %) en forma de un sólido de color blanco. CL-EM: m/z $[M+H]^+ = 245$.

(1051) Intermedio 233

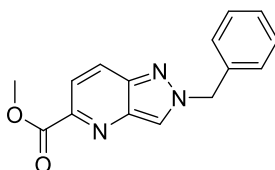
(1052) 3-(5-(Hidroximetil)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-1-il)-2-metilpropionitrilo



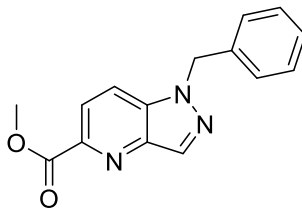
(1053) Se disolvió 1-(2-cianopropil)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-carboxilato de metilo (200 mg, 0,9 mmol) en 5 ml de tetrahidrofurano, a continuación, se le añadieron 5 ml de metanol y borhidruro sódico (100 mg, 3 mmol) y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 30 minutos. La solución de reacción se concentró y se purificó mediante una placa preparativa (diclorometano:metanol = 10:1) para obtener el compuesto del título (100 mg, 45 %) en forma de un sólido de color blanco. CL-EM: m/z $[M+H]^+ = 217$.

(1054) Intermedio 234

(1055) 2-Bencil-2*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-carboxilato de metilo (intermedio 234-A)



(1056) 1-Bencil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-carboxilato de metilo (intermedio 234-B)

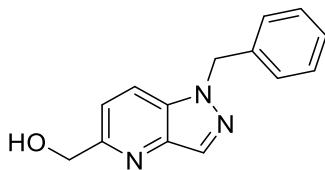


(1057) La operación experimental fue la misma que el método de síntesis del **intermedio 232**. A partir de los materiales de partida de 2*H*-pirrolo[4,3-*b*]piridin-5-carboxilato de metilo (500 mg, 2,82 mmol), (bromometil)benceno (960 mg, 5,65 mmol), se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo; se obtuvieron un gran componente polar 2-bencil-2*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-carboxilato de metilo

(170 mg, 22,5 %), un pequeño componente polar 1-bencil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-carboxilato de metilo (300 mg, 39,8 %). CL-EM: m/z $[M+H]^+ = 268$.

(1058) Intermedio 235

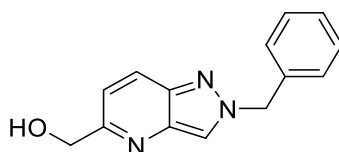
(1059) (1-Bencil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-il)metanol



(1060) La operación experimental fue la misma que el método de síntesis del **intermedio 233**. El compuesto del título (300 mg, producto en bruto) se obtuvo en forma de un aceite de color amarillo a partir de un material de partida 1-bencil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-carboxilato de metilo (300 mg, 1,1 mmol). CL-EM: m/z $[M+H]^+ = 240$.

(1061) Intermedio 236

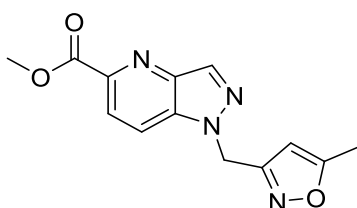
(1062) (2-Bencil-2*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-il)metanol



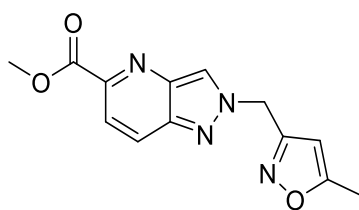
(1063) La operación experimental fue la misma que el método de síntesis del **intermedio 233**. El compuesto del título (100 mg, 65,7 %) se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo a partir de un material de partida 2-bencil-2*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-carboxilato de metilo (170 mg, 0,64 mmol). CL-EM: m/z $[M+H]^+ = 240$.

(1064) Intermedio 237

(1065) 1-((5-Metilisoxazol-3-il)metil)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-carboxilato de metilo (intermedio 237-A)



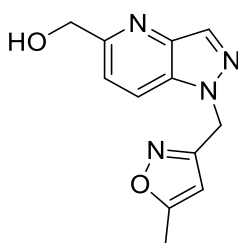
(1066) 2-((5-Metilisoxazol-3-il)metil)-2*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-carboxilato de metilo (intermedio 237-B)



(1067) Se añadieron 1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-carboxilato de metilo (300 mg, 1,65 mmol), carbonato de cesio (1,6 g, 4,95 mmol) y 3-(clorometil)-5-metil isotiazol (217 mg, 1,65 mmol) en acetonitrilo (10 ml), y la mezcla se agitó a 85 °C hasta el día siguiente. La solución de reacción se directamente se separó y se purificó mediante una placa preparativa (diclorometano/metanol = 20/1) para obtener 2-((5-metilisoxazol-3-il)metil)-2*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-carboxilato de metilo (130 mg, 29 %) y 1-((5-metilisoxazol-3-il)metil)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-carboxilato de metilo (250 mg, 56 %). CL-EM: m/z $[M+H]^+ = 273$.

(1068) Intermedio 238

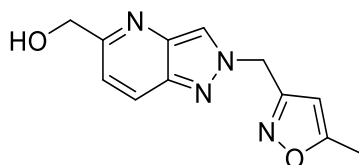
(1069) 1-(((5-Metilisoxazol-3-il)metil)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-il)metanol



(1070) Se añadieron 1-((5-metilisoxazol-3-il)metil)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-carboxilato de metilo (230 mg, 0,84 mmol) y NaBH₄ (300 mg, 8 mmol) en THF/MeOH (6/3 ml), y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 1 hora. La solución de reacción se concentró y se purificó mediante una placa preparativa (diclorometano/metanol = 15:1) para obtener el compuesto del título (160 mg, 78,4 %). CL-EM: m/z $[M+H]^+ = 246$.

(1071) Intermedio 239

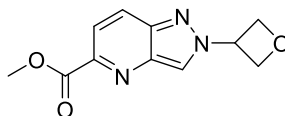
(1072) 2-(((5-Metilisoxazol-3-il)metil)-2*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-il)metanol



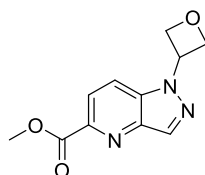
(1073) Se añadieron 2-((5-metilisoxazol-3-il)metil)-2*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-carboxilato de metilo (130 mg, 0,48 mmol) y NaBH₄ (200 mg, 10 mmol) en THF/MeOH (6/3 ml), y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 1 hora. La solución de reacción se concentró y se purificó mediante una placa preparativa (diclorometano/metanol = 15/1) para obtener el compuesto del título (90 mg, 76,3 %). CL-EM: m/z $[M+H]^+ = 246$.

(1074) Intermedio 240

(1075) 2-(Oxetan-3-il)-2H-pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-carboxilato de metilo (intermedio 240-A)



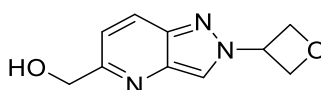
(1076) 1-(Oxetan-3-il)-1H-pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-carboxilato de metilo (intermedio 240-B)



(1077) Se añadieron 2H-pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-carboxilato de metilo (400 mg, 2,2 mmol), 3-yodooxetano (500 mg, 2,6 mmol) y carbonato de cesio, (2,20 g, 6,6 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (20 ml), y a continuación, la mezcla se agitó hasta el día siguiente a 60 °C. La solución de reacción se purificó directamente mediante una cromatografía en capa fina (éter de petróleo/acetato de etilo = 1/1) para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco, con un gran componente polar de 2-(oxetan-3-il)-2H-pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-carboxilato de metilo (100 mg, 19 %), y un pequeño componente polar de 1-(oxetan-3-il)-1H-pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-carboxilato de metilo. m/z $[M+H]^+ = 234$.

(1078) Intermedio 241

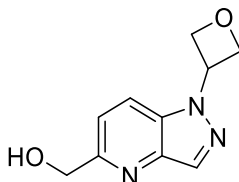
(1079) (2-(Oxetan-3-il)-2H-pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-il)metanol



(1080) La operación experimental fue la misma que el método de síntesis del **intermedio 233**. Se obtuvo el compuesto del título (20 mg, 28,5 %) en forma de un aceite de color blanco a partir del material de partida 2-(oxetan-3-il)-2H-pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-carboxilato de metilo (100 mg, 0,43 mmol). CL-EM: m/z $[M+H]^+ = 206$.

(1081) Intermedio 242

(1082) (1-(Oxetan-3-il)-2H-pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-il)metanol

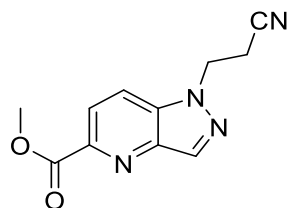


(1083) La operación experimental fue la misma que el método de síntesis del

intermedio 233. El compuesto del título (100 mg, 75,8 %) se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo a partir del material de partida 1-(oxetan-3-il)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-carboxilato de metilo (150 mg, 0,64 mmol). CL-EM: m/z $[M+H]^+ = 206$.

(1084) Intermedio 243

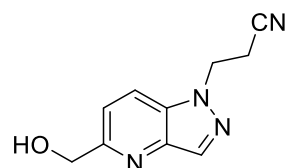
(1085) 1-(2-Cianoetil)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-carboxilato de metilo



(1086) La operación experimental fue la misma que el método de síntesis del **intermedio 232**. El compuesto del título (570 mg, 87,7 %) se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo a partir de los materiales de partida de 2*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-carboxilato de metilo (500 mg, 2,82 mmol) y 3-bromopropanonitrilo (680 mg, 5,65 mmol). CL-EM: m/z $[M+H]^+ = 231$.

(1087) Intermedio 244

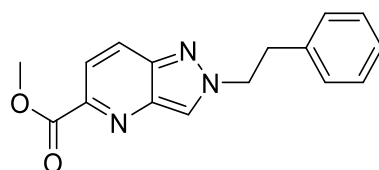
(1088) 3-(5-(Hidroximetil)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-1-il)propionitrilo



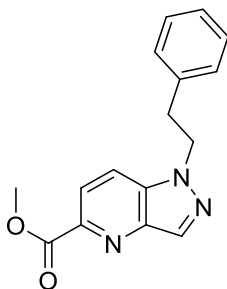
(1089) La operación experimental fue la misma que el método de síntesis del **intermedio 233**. El compuesto del título (200 mg, 40 %) se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo a partir del material 1-(2-cianoetil)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-carboxilato de metilo (570 mg, 2,5 mmol). CL-EM: m/z $[M+H]^+ = 203$.

(1090) Intermedio 245

(1091) 2-Fenetil-2*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-carboxilato de metilo (intermedio 245-A)



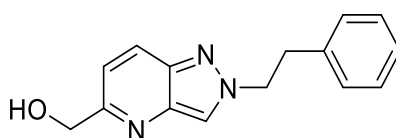
(1092) 1-Fenetil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-carboxilato de metilo (intermedio 245-B)



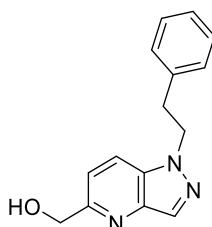
(1093) La operación experimental fue la misma que el método de síntesis del intermedio 232. A partir de los materiales de partida 2*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-carboxilato de metilo (500 mg, 2,82 mmol) y (2-yodoetil)benceno (1300 mg, 5,65 mmol), se obtuvo el compuesto del título, una mezcla de 2-fenetil-2*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-carboxilato de metilo / 1-fenetil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-carboxilato de metilo (600 mg, 75,6 %) en forma de un sólido de color amarillo. CL-EM: m/z $[M+H]^+$ = 282.

(1094) Intermedio 246

(1095) 2-Fenetil-2*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-il)metanol (intermedio 246-A)



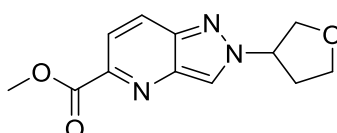
(1096) 1-Fenetil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-il)metanol (intermedio 246-B)



(1097) La operación experimental fue la misma que el método de síntesis del **intermedio 233**. A partir del material del partida, una mezcla de 2-fenetil-2*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-carboxilato de metilo / 1-fenetil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-carboxilato de metilo (600 mg, 2,14 mmol), se obtuvo el compuesto del título, una mezcla de (2-fenetil-2*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-il)metanol/(1-fenetil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-il)metanol (500 mg, 92,6 %) en forma de un aceite de color amarillo. CL-EM: m/z $[M+H]^+$ = 254.

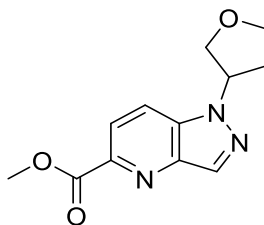
(1098) Intermedio 247

(1099) 2-(Tetrahidrofuran-3-il)-2*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-carboxilato de metilo (intermedio 247-A)



(1100) 1-(Tetrahidrofuran-3-il)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-carboxilato de metilo

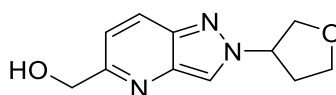
(intermedio 247-B)



(1101) La operación experimental fue la misma que el método de síntesis del **intermedio 232**. A partir de los materiales de partida 2*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-carboxilato de metilo (500 mg, 2,82 mmol) y 3-yodotetrahidrofurano (1100 mg, 5,65 mmol), se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo, y se obtuvieron un gran componente polar 2-(tetrahidrofuran-3-il)-2*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-carboxilato de metilo (230 mg, 33 %) y un pequeño componente polar 1-(tetrahidrofuran-3-il)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-carboxilato de metilo (330 mg, 47,3 %). CL-EM: m/z $[M+H]^+$ = 248.

(1102) Intermedio 248

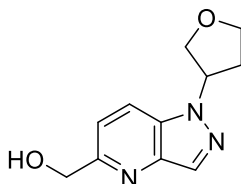
(1103) 2-(Tetrahidrofuran-3-il)-2*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-il)metanol



(1104) La operación experimental fue la misma que el método de síntesis del **intermedio 233**. El compuesto del título (150 mg, 73,5 %) se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo a partir del material de partida 2-(tetrahidrofuran-3-il)-2*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-carboxilato de metilo (230 mg, 1,1 mmol). CL-EM: m/z $[M+H]^+$ = 220.

(1105) Intermedio 249

(1106) 1-(Tetrahidrofuran-3-il)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-il)metanol

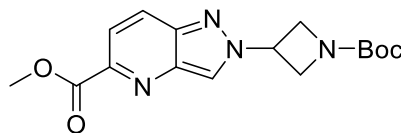


(1107) La operación experimental fue la misma que el método de síntesis del **intermedio 233**. El compuesto del título (100 mg, 37,6 %) se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo a partir del material de partida 1-(tetrahidrofuran-3-il)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-carboxilato de metilo (300 mg, 1,21 mmol). CL-EM: m/z $[M+H]^+$ = 220.

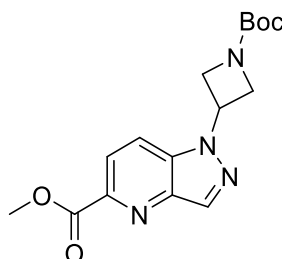
(1108) Intermedio 250

(1109) 2-(1-(*tert*-Butoxicarbonil)azetidín-3-il)-2*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-

carboxilato de metilo (intermedio 250-A)



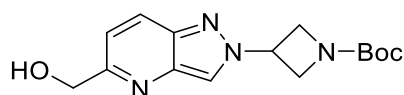
(1110) 1-(1-(tert-Butoxycarbonyl)azetidin-3-yl)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-carboxilato de metilo (intermedio 250-B)



(1111) La operación experimental fue la misma que el método de síntesis del **intermedio 232**. A partir de los materiales de partida 2H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-carboxilato de metilo (500 mg, 2,82 mmol) y 3-(toluensulfonilo)azetidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (1600 mg, 5,65 mmol), se obtuvo el compuesto del título en forma de un aceite incoloro, y se obtuvieron un gran componente polar 2-(1-(*tert*-butoxycarbonyl)azetidin-3-yl)-2H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-carboxilato de metilo (300 mg, 32 %) y un pequeño componente polar 1-(1-(*tert*-butoxycarbonyl)azetidin-3-yl)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-carboxilato de metilo (400 mg, 42,6 %). CL-EM: m/z [M+H]⁺ = 333.

(1112) Intermedio 251

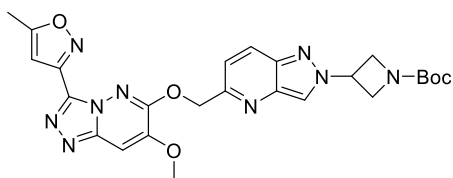
(1113) 3-(5-(Hidroximetil)-2H-pirazolo[4,3-b]piridin-2-yl)azetidin-1-carboxilato de *tert*-butilo



(1114) La operación experimental fue la misma que el método de síntesis del **intermedio 233**. El compuesto del título (170 mg, 62,9 %) se obtuvo en forma de un aceite incoloro a partir del material de partida 2-(1-(*tert*-butoxycarbonyl)azetidin-3-yl)-2H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-carboxilato de metilo (300 mg, 0,9 mmol). CL-EM: m/z [M+H]⁺ = 305.

(1115) Intermedio 252

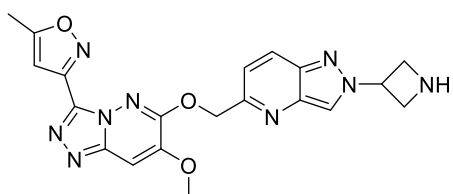
(1116) 3-(5-(((7-Metoxi-3-(5-metilisoxazol-3-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-yl)oxi)metil)-2H-pirazolo[4,3-b]piridin-2-yl)azetidin-1-carboxilato de *tert*-butilo



(1117) La operación experimental fue la misma que la de **la realización 226**. El compuesto del título (130 mg, 43,6 %) se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo a partir de los materiales de partida 3-(5-(hidroximetil)-2*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-2-il)azetidín-1-carboxilato de *terc*-butilo (170 mg, 0,56 mmol) y 3-(6-cloro-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[4,3-*b*]piridazin-3-il)-5-metilisoxazol (150 mg, 0,56 mmol). CL-EM: m/z $[M+H]^+ = 534$.

(1118) **Intermedio 253**

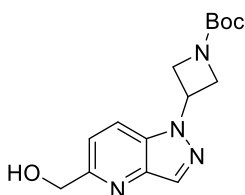
(1119) **3-(6-((2-(Azetidín-3-il)-2*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-il)metoxi)-7-metoxi[1,2,4]triazolo[4,3-*b*]piridazin-3-il)-5-metilisoxazol**



(1120) Se puso 3-(5-(((7-metoxi-3-(5-metilisoxazol-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-*b*]piridazin-6-il)oxi)metil)-2*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-2-il)azetidín-1-carboxilato de *terc*-butilo (130 mg, 0,24 mmol) en acetato de etilo (5 ml), y se goteó ácido clorhídrico/acetato de etilo (2 ml, 4 M) elaborado internamente en la solución de reacción, y la reacción se llevó a cabo a la temperatura ambiente durante 4 horas. La solución de reacción se ajustó a alcalina con la solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, y precipitó un sólido. Después de la filtración, la torta del filtro se lavó con agua tres veces para obtener el compuesto del título (100 mg, 94,7 %) en forma de un sólido de color amarillo. CL-EM: m/z $[M+H]^+ = 434$.

(1121) **Intermedio 254**

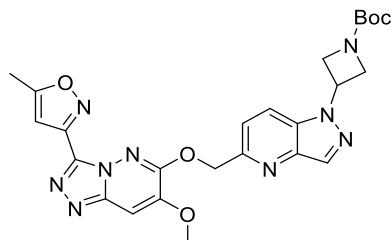
(1122) **3-(5-(Hidroximetil)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-2-il)azetidín-1-carboxilato de *terc*-butilo**



(1123) La operación experimental fue la misma que el método de síntesis del **intermedio 233**. El compuesto del título (260 mg, 71 %) se obtuvo en forma de un aceite incoloro a partir del material de partida 1-(1-(*terc*-butoxicarbonil)azetidín-3-il)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-carboxilato de metilo (400 mg, 1,2 mmol). CL-EM: m/z $[M+H]^+ = 305$.

(1124) Intermedio 255

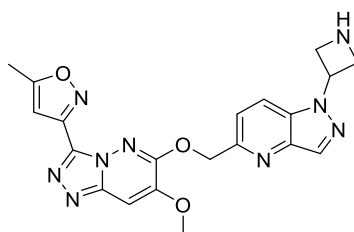
(1125) 3-(5-(((7-Metoxi-3-(5-metilisoxazol-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-*b*]piridazin-6-il)oxi)metil)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]naftalen-1-il)azetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



(1126) La operación experimental fue la misma que la de **la realización 226**. El compuesto del título (260 mg, 57 %) se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo a partir de los materiales de partida 3-(5-(hidroximetil)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-2-il)azetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (260 mg, 0,86 mmol) y 3-(6-cloro-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[4,3-*b*]piridazin-3-il)-5-metilisoxazol (230 mg, 0,86 mmol). CL-EM: m/z $[M+H]^+ = 534$.

(1127) Intermedio 256

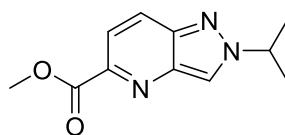
(1128) 3-(6-((1-(Azetidin-3-il)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-il)metoxi)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[4,3-*b*]piridazin-3-il)-5-metilisoxazol



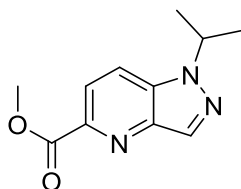
(1129) La operación experimental fue la misma que la del **intermedio 253**. El compuesto del título (170 mg, 80,5 %) se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo a partir de los materiales de partida 3-(5-(((7-metoxi-3-(5-metilisoxazol-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-*b*]piridazin-6-il)oxi)metil)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]naftalen-1-il)azetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (260 mg, 0,49 mmol). CL-EM: m/z $[M+H]^+ = 434$.

(1130) Intermedio 257

(1131) 2-Isopropil-2*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-carboxilato de metilo (intermedio 257-A)



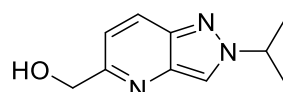
(1132) 1-Isopropil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-carboxilato de metilo (intermedio 257-B)



(1133) La operación experimental fue la misma que el método de síntesis del **intermedio 232**. A partir de los materiales de partida 2*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-carboxilato de metilo (500 mg, 2,82 mmol) y 2-yodopropano (960 mg, 5,65 mmol), se obtuvo el compuesto del título en forma de un líquido de color amarillo, y se obtuvieron un gran componente polar 2-isopropil-2*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-carboxilato de metilo (260 mg, 42 %) y un pequeño componente polar 1-isopropil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-carboxilato de metilo (350 mg, 56,6 %). CL-EM: m/z $[M+H]^+ = 220$.

(1134) **Intermedio 258**

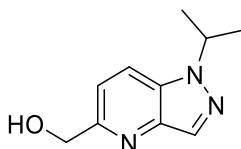
(1135) **(2-Isopropil-2*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-il)metanol**



(1136) La operación experimental fue la misma que el método de síntesis del **intermedio 233**. El compuesto del título (120 mg, 55 %) se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo a partir del material de partida 2-isopropil-2*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-carboxilato de metilo (250 mg, 1,14 mmol). CL-EM: m/z $[M+H]^+ = 192$.

(1137) **Intermedio 259**

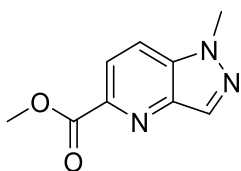
(1138) **(1-Isopropil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-il)metanol**



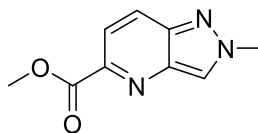
(1139) La operación experimental fue la misma que el método de síntesis del **intermedio 233**. El compuesto del título (220 mg, 72 %) se obtuvo en forma de un aceite de color amarillo a partir del material de partida 1-isopropil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-carboxilato de metilo (350 mg, 1,6 mmol). CL-EM: m/z $[M+H]^+ = 192$.

(1140) **Intermedio 260**

(1141) **1-Metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-carboxilato de metilo (intermedio 260-A)**



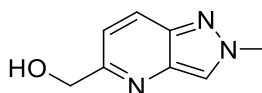
(1142) 2-Metil-2H-pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-carboxilato de metilo (intermedio 260-B)



(1143) La operación experimental fue la misma que el método de síntesis del **intermedio 232**. A partir de los materiales de partida 2H-pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-carboxilato de metilo (500 mg, 2,82 mmol) y yodometano (800 mg, 5,65 mmol), se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo, y se obtuvieron un gran componente polar 2-metil-2H-pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-carboxilato de metilo (270 mg, 50 %) y un pequeño componente polar 1-metil-1H-pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-carboxilato de metilo (200 mg, 37 %). CL-EM: m/z [M+H]⁺ = 192.

(1144) Intermedio 261

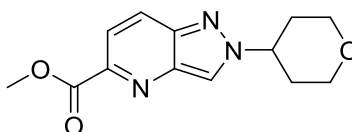
(1145) (2-Metil-2H-pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-il)metanol



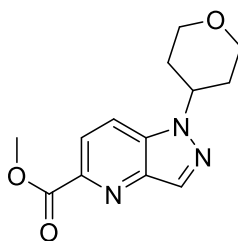
(1146) La operación experimental fue la misma que el método de síntesis del **intermedio 233**. El compuesto del título (200 mg, 117 %) se obtuvo en forma de un aceite de color amarillo a partir del material de partida 2-metil-2H-pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-carboxilato de metilo (200 mg, 1,05 mmol). CL-EM: m/z [M+H]⁺ = 164.

(1147) Intermedio 262

(1148) 2-(Tetrahidro-2H-piran-4-il)-2H-pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-carboxilato de metilo (intermedio 262-A)



(1149) 1-(Tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-carboxilato de metilo (intermedio 262-B)

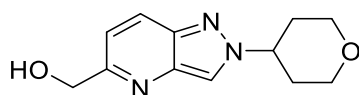


(1150) La operación experimental fue la misma que el método de síntesis del **intermedio 232**. A partir de los materiales de partida 2H-pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-carboxilato de metilo (500 mg, 2,82 mmol) y tetrahidro-2H-piran-4-il-4-metilbencensulfonato (1400 mg, 5,65 mmol), se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo, y se obtuvieron un gran componente polar 2-

(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-2*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-carboxilato de metilo (220 mg, 29,8 %) y un pequeño componente polar 1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-carboxilato de metilo (220 mg, 29,8 %). CL-EM: m/z $[M+H]^+ = 262$.

(1151) Intermedio 263

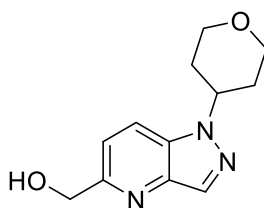
(1152) 2-(Tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-2*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-il)metanol



(1153) La operación experimental fue la misma que el método de síntesis del **intermedio 233**. El compuesto del título (60 mg, 30,6 %) se obtuvo en forma de un sólido de color blanco a partir del material de partida 2-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-2*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-carboxilato de metilo (220 mg, 0,84 mmol). CL-EM: m/z $[M+H]^+ = 234$.

(1154) Intermedio 264

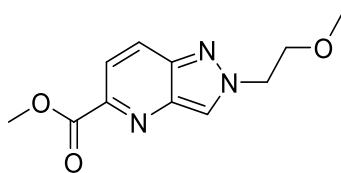
(1155) 1-(Tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-il)metanol



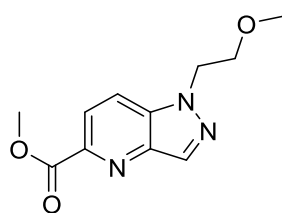
(1156) La operación experimental fue la misma que el método de síntesis del **intermedio 233**. El compuesto del título (100 mg, 51 %) se obtuvo en forma de un sólido de color blanco a partir del material de partida 1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-carboxilato de metilo (220 mg, 0,84 mmol). CL-EM: m/z $[M+H]^+ = 234$.

(1157) Intermedio 265

(1158) 2-(2-Metoxietil)-2*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-carboxilato de metilo (intermedio 265-A)



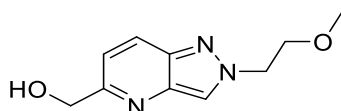
(1159) 1-(2-Metoxietil)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-carboxilato de metilo (intermedio 265-B)



(1160) La operación experimental fue la misma que el método de síntesis del **intermedio 232**. A partir de los materiales de partida 2*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-carboxilato de metilo (500 mg, 2,82 mmol) y 1-bromo-2-metoxietano (780 mg, 5,65 mmol), se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo, y se obtuvieron un gran componente polar 2-(2-metoxietil)-2*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-carboxilato de metilo (290 mg, 43,7 %) y un pequeño componente polar 1-(2-metoxietil)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-carboxilato de metilo (340 mg, 51,2 %). CL-EM: m/z $[M+H]^+ = 236$.

(1161) **Intermedio 266**

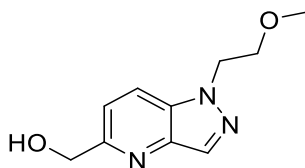
(1162) **2-(2-Metoxietil)-2*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-il)metanol**



(1163) La operación experimental fue la misma que el método de síntesis del **intermedio 233**. El compuesto del título (100 mg, 39 %) se obtuvo en forma de un aceite de color amarillo a partir del material de partida 2-(2-metoxietil)-2*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-carboxilato de metilo (290 mg, 1,23 mmol). CL-EM: m/z $[M+H]^+ = 208$.

(1164) **Intermedio 267**

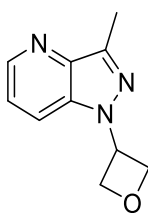
(1165) **1-(2-Metoxietil)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-il)metanol**



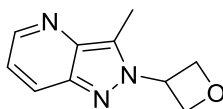
(1166) La operación experimental fue la misma que el método de síntesis del **intermedio 233**. El compuesto del título (200 mg, 66,7 %) se obtuvo en forma de un aceite de color amarillo a partir del material de partida 1-(2-metoxietil)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-carboxilato de metilo (340 mg, 1,45 mmol). CL-EM: m/z $[M+H]^+ = 208$.

(1167) **Intermedio 268**

(1168) **3-Metil-1-(oxetan-3-il)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina (intermedio 268-A)**



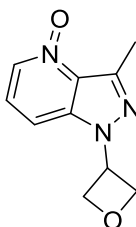
(1169) 3-Metil-2-(oxetan-3-il)-2H-pirazolo[4,3-b]piridina (intermedio 268-B)



(1170) Bajo protección con nitrógeno y a 80 °C, se disolvieron 3-metil-1H-pirazolo[4,3-b]piridina (3,0 g, 22,5 mmol), 3-yodooxetano (4,97 g, 27,0 mmol) y carbonato de cesio (8,81 g, 27,0 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (40 ml), y la solución de reacción se agitó durante 3 horas. Después de que se completara la reacción, la solución de reacción se concentró y el residuo se purificó por fase líquida preparativa para obtener un pequeño componente polar **3-metil-1-(oxetan-3-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridina** (2,3 g, un sólido de color blanco) con un rendimiento del 54 %, CL-EM: m/z $[M+H]^+ = 190$; y para obtener un gran componente polar **3-metil-2-(oxetan-3-il)-2H-pirazolo[4,3-b]piridina** (0,5 g, un sólido de color blanco) con un rendimiento del 11,7 %. CL-EM: m/z $[M+H]^+ = 190$.

(1171) Intermedio 269

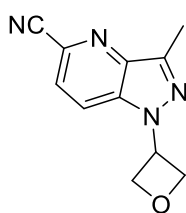
(1172) 4-Óxido de 3-metil-1-(oxetan-3-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridina



(1173) Se disolvió 3-metil-1-(oxetan-3-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridina (1,6 g, 8,72 mmol) en diclorometano (20 ml), a continuación, se le añadió ácido *m*-cloroperoxibenzoico (3,8 g, 21,8 mmol) y la solución de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 16 horas. Después de que se completara la reacción, la solución de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante una cromatografía en columna (diclorometano/metanol = 10/1) para obtener el producto del título (1,7 g, un sólido de color amarillo pálido) con un rendimiento del 99 %. CL-EM: m/z $[M+H]^+ = 206$.

(1174) Intermedio 270

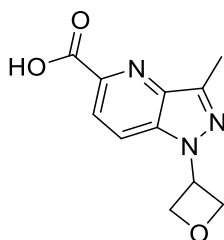
(1175) 3-Metil-1-(oxetan-3-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-carbonitrilo



(1176) Se disolvió 4-óxido de 3-metil-1-(oxetan-3-il)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina (1,7 g, 8,8 mmol) en diclorometano (25 ml). Se le añadieron cianuro de trimetilsililo (1,61 g, 16,4 mmol) y cloruro de dimetilcarbamoilo (1,77 g, 16,4 mmol), y la solución de reacción se agitó a 30 °C durante 16 horas. La solución de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante una cromatografía en columna (diclorometano/metanol = 10/1) para obtener el producto del título (1,2 g, un sólido de color blanco) con un rendimiento del 69 %. CL-EM: m/z $[M+H]^+ = 215$.

(1177) Intermedio 271

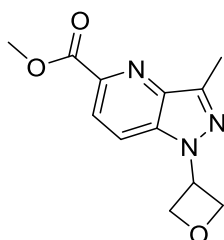
(1178) Ácido 3-metil-1-(oxetan-3-il)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-carboxílico



(1179) Se disolvió 3-metil-1-(oxetan-3-il)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-carbonitrilo (500 mg, 2,3 mmol) en etanol (20 ml), a continuación, se le añadió una solución saturada acuosa de hidróxido sódico (934 mg, 23,4 mmol) y la solución de reacción se agitó a 90 °C durante 2 horas. Después de que se completara la reacción, la solución de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente; el pH de la solución de reacción se ajustó a <7 con ácido clorhídrico 1 N, a continuación, la solución de reacción se extrajo con acetato de etilo, y la fase orgánica se secó y se concentró para obtener el producto del título (437 mg, un sólido de color blanco) con un rendimiento del 54 %. CL-EM: m/z $[M+H]^+ = 234$.

(1180) Intermedio 272

(1181) 3-Metil-1-(oxetan-3-il)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-carboxilato de metilo

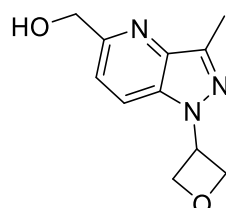


(1182) Bajo nitrógeno, se disolvió ácido 3-metil-1-(oxetan-3-il)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-carboxílico (280 mg, 1,2 mmol) en metanol/tolueno = 1/4 (7,5 ml), a continuación, se le añadió (trimetilsilil)diazometano (466 mg, 4,1 mmol) y la solución

de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 2 horas. Después de que se completara la reacción, la solución de reacción se concentró para obtener el producto del título (130 mg, un sólido de color blanco) con un rendimiento del 44 %. CL-EM: m/z $[M+H]^+ = 248$.

(1183) Intermedio 273

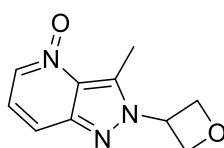
(1184) 3-Metil-1-(oxetan-3-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)metanol



(1185) Bajo nitrógeno, se disolvió 3-metil-1-(oxetan-3-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-carboxilato de metilo (130 mg, 0,52 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml). Se le añadieron cloruro de calcio anhidro (117 mg, 1,04 mmol) y borhidruro sódico (40 mg, 1,04 mmol), y la solución de reacción se agitó a 60 °C durante 8 horas. Después de que se completara la reacción, la solución de reacción se concentró, y el residuo se purificó mediante una cromatografía en columna para obtener el producto del título (90 mg, un sólido de color blanco) con un rendimiento del 78 %. CL-EM: m/z $[M+H]^+ = 220$.

(1186) Intermedio 274

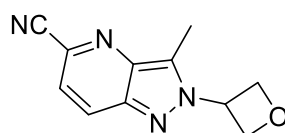
(1187) 4-Óxido de 3-metil-2-(oxetan-3-il)-2H-pirazolo[4,3-b]piridina



(1188) Se disolvió 3-metil-2-(oxetan-3-il)-2H-pirazolo[4,3-b]piridina (0,5 g, 2,65 mmol) en diclorometano (10 ml), a continuación, se le añadió ácido *m*-cloroperoxibenzoico (1,14 g, 6,6 mmol) y la solución de reacción se agitó a 24 °C durante 16 horas. Después de que se completara la reacción, la solución de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante una cromatografía en columna (diclorometano/metanol = 10/1) para obtener el producto del título (380 mg, un sólido de color amarillo pálido) con un rendimiento del 70 %. CL-EM: m/z $[M+H]^+ = 206$.

(1189) Intermedio 275

(1190) 3-Metil-2-(oxetan-3-il)-2H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-carbonitrilo

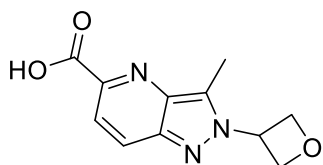


(1191) Se disolvió 4-óxido de 3-metil-2-(oxetan-3-il)-2H-pirazolo[4,3-b]piridina

(330 mg, 1,61 mmol) en diclorometano (10 ml). Se le añadieron cianuro de trimetilsililo (320 mg, 3,2 mmol) y cloruro de dimetilcarbamoilo (346 mg, 3,2 mmol), y la solución de reacción se agitó a 30 °C durante 16 horas. La solución de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante una cromatografía en columna (diclorometano/metanol = 10/1) para obtener el producto del título (280 mg, un sólido de color blanco) con un rendimiento del 80 %. CL-EM: m/z [M+H]⁺ = 215.

(1192) Intermedio 276

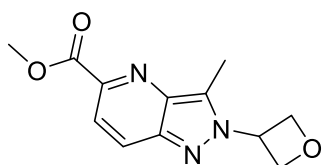
(1193) Ácido 3-metil-2-(oxetan-3-il)-2H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-carboxílico



(1194) Se disolvió 3-metil-2-(oxetan-3-il)-2H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-carbonitrilo (280 mg, 1,3 mmol) en etanol (20 ml), a continuación, se le añadió una solución saturada acuosa de hidróxido sódico (523 mg, 13,1 mmol) y la reacción se agitó a 90 °C durante 2 horas. Después de que se completara la reacción, la solución de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, y el pH de la solución de reacción se ajustó a <7 con ácido clorhídrico 1 N; la solución de reacción se extrajo con acetato de etilo, y la fase orgánica se secó y se concentró para obtener el producto del título (110 mg, un sólido de color blanco) con un rendimiento del 34 %. CL-EM: m/z [M+H]⁺ = 234.

(1195) Intermedio 277

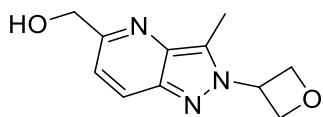
(1196) 3-Metil-2-(oxetan-3-il)-2H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-carboxilato de metilo



(1197) Bajo nitrógeno, se disolvió ácido 3-metil-2-(oxetan-3-il)-2H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-carboxílico (130 mg, 0,56 mmol) en metanol/tolueno = 1/4 (7,5 ml), a continuación, se le añadió (trimetilsilil)diazometano (191 mg, 1,67 mmol) y la solución de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 2 horas. Después de que se completara la reacción, la solución de reacción se concentró para obtener el producto del título (110 mg, un sólido de color blanco) con un rendimiento del 79 %. CL-EM: m/z [M+H]⁺ = 248.

(1198) Intermedio 278

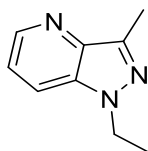
(1199) (3-Metil-2-(oxetan-3-il)-2H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)metanol



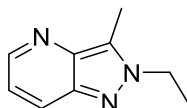
(1200) Bajo nitrógeno, se disolvió 3-metil-2-(oxetan-3-il)-2*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-carboxilato de metilo (110 mg, 0,44 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml). Se le añadieron cloruro de calcio anhidro (99 mg, 0,88 mmol) y borhidruro sódico (34 mg, 1,04 mmol), y la solución de reacción se agitó a 60 °C durante 8 horas. Después de que se completara la reacción, la solución de reacción se concentró, y el residuo se purificó mediante una cromatografía en columna para obtener el producto del título (30 mg, un sólido de color blanco) con un rendimiento del 34 %. CL-EM: m/z $[M+H]^+ = 220$.

(1201) Intermedio 279

(1202) 1-Etil-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina (intermedio 279-A)



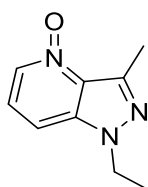
(1203) 2-Etil-3-metil-2*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina (intermedio 279-B)



(1204) Se disolvió 3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina (2,0 g, 15 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (20 ml), y a la solución de reacción se le añadió hidruro sódico (720 mg, 18,0 mmol, 60 % dispersado en aceite mineral) tras enfriar en un baño de hielo. La solución de reacción se agitó durante 30 minutos, a continuación, se le añadió yodoetano (2,8 g, 18,0 mmol) y la solución de reacción se agitó durante 16 horas. La solución de reacción se inactivó añadiendo agua, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con cloruro sódico saturado. La fase orgánica se secó, se concentró, y el residuo se purificó por fase líquida preparativa para obtener un pequeño componente polar de un sólido de color blanco 1-etil-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina (1,0 g, un rendimiento del 43 %). EM m/z (ESI): 162 $[M+1]$. Se obtuvo un gran componente polar 2-etil-3-metil-2*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina (0,8 g, un sólido de color blanco) con un rendimiento del 34 %. EM m/z (ESI): 162 $[M+1]$.

(1205) Intermedio 280

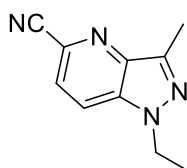
(1206) 4-Óxido de 1-etil-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina



(1207) Se disolvió 1-etil-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina (1,0 g, 6,2 mmol) en diclorometano (20 ml), a continuación, se le añadió ácido *m*-cloroperoxibenzoico (2,14 g, 12,4 mmol) y la solución de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 16 horas. La solución de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante una cromatografía en columna (diclorometano/metanol = 10/1) para obtener el producto del título (0,8 g, un sólido de color amarillo pálido) con un rendimiento del 73 %. EM m/z (ESI): 178 [M+1].

(1208) Intermedio 281

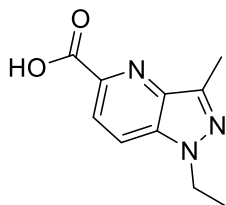
(1209) 1-Etil-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-carbonitrilo



(1210) Se disolvió 4-óxido de 1-etil-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina (0,4 g, 2,26 mmol) en diclorometano (8 ml). Se le añadieron cianuro de trimetilsililo (0,45 g, 4,5 mmol) y cloruro de dimetilcarbamoilo (0,24 g, 2,26 mmol), y la solución de reacción se agitó a 30 °C durante 16 horas. La solución de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante una cromatografía en columna (diclorometano/metanol = 10/1) para obtener el producto del título (0,3 g, un sólido de color blanco) con un rendimiento del 71 %. EM m/z (ESI): 187 [M+1].

(1211) Intermedio 282

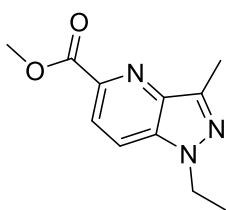
(1212) Ácido 1-etil-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-carboxílico



(1213) Se disolvió 1-etil-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-carbonitrilo (300 mg, 1,61 mmol) en ácido clorhídrico concentrado (5 ml), y la solución de reacción se agitó a 100 °C durante 2 horas. La solución de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, y el pH de la solución de reacción se ajustó a entre 6 y 7 con una solución acuosa de bicarbonato sódico; la solución de reacción se extrajo con acetato de etilo, y la fase orgánica se secó y se concentró para obtener el producto del título (200 mg, un sólido de color blanco) con un rendimiento del 61 %. EM m/z (ESI): 206 [M+1].

(1214) Intermedio 283

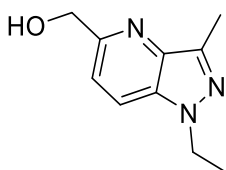
(1215) 1-Etil-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-carboxilato de metilo



(1216) Bajo nitrógeno, se disolvió ácido 1-etil-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-carboxílico (200 mg, 0,97 mmol) en metanol/tolueno = 1/4 (7,5 ml), a continuación, se le añadió (trimetilsilil)diazometano (336 mg, 2,9 mmol) y la solución de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 2 horas. La solución de reacción se concentró y el residuo se purificó para obtener el producto del título (200 mg, un sólido de color blanco) con un rendimiento del 93,6 %. EM m/z (ESI): 220 [M+1].

(1217) Intermedio 284

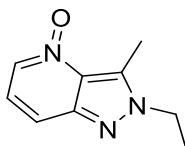
(1218) (1-Etil-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-il)metanol



(1219) Bajo nitrógeno, se disolvió 1-etil-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-carboxilato de metilo (200 mg, 0,9 mmol) en tetrahidrofurano (6 ml). Se le añadieron cloruro de calcio anhidro (0,2 g, 1,8 mmol) y borhidruro sódico (70 mg, 1,8 mmol), y la solución de reacción se agitó a 60 °C durante 8 horas. La solución de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante una cromatografía en columna (éter de petróleo/acetato de etilo = 10/1) para obtener el producto del título (80 mg, un sólido de color blanco) con un rendimiento del 46 %. EM m/z (ESI): 193 [M+1].

(1220) Intermedio 285

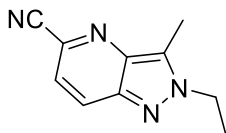
(1221) 4-Óxido de 2-etil-3-metil-2*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina



(1222) Se disolvió 2-etil-3-metil-2*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina (0,8 g, 5,0 mmol) en diclorometano (16 ml), a continuación, se le añadió ácido *m*-cloroperoxibenzoico (1,72 g, 9,92 mmol) y la solución de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 16 horas. La solución de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante una cromatografía en columna (diclorometano/metanol = 10/1) para obtener el producto del título (0,64 g, un sólido de color amarillo pálido) con un rendimiento del 73 %. EM m/z (ESI): 178 [M+1].

(1223) Intermedio 286

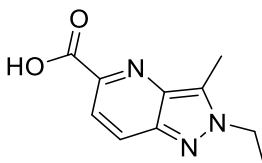
(1224) 2-Etil-3-metil-2H-pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-carbonitrilo



(1225) Se disolvió 4-óxido de 2-etil-3-metil-2H-pirazolo[4,3-*b*]piridina (0,4 g, 2,26 mmol) en diclorometano (8 ml). Se le añadieron cianuro de trimetilsililo (0,45 g, 4,5 mmol) y cloruro de dimetilcarbamoilo (0,24 g, 2,26 mmol), y la solución de reacción se agitó a 30 °C durante 16 horas. La solución de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante una cromatografía en columna (diclorometano/metanol = 10/1) para obtener el producto del título (0,3 g, un sólido de color blanco) con un rendimiento del 71 %. EM m/z (ESI): 187 [M+1].

(1226) Intermedio 287

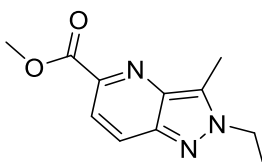
(1227) Ácido 2-etil-3-metil-2H-pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-carboxílico



(1228) Se disolvió 2-etil-3-metil-2H-pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-carbonitrilo (300 mg, 1,61 mmol) en ácido clorhídrico concentrado (5 ml), y la solución de reacción se agitó a 100 °C durante 2 horas. La solución de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, y el pH de la solución de reacción se ajustó a entre 6 y 7 con una solución acuosa de bicarbonato sódico; la solución de reacción se extrajo con acetato de etilo, y la fase orgánica se secó y se concentró para obtener el producto del título, el ácido 2-etil-3-metil-2H-pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-carboxílico (200 mg, un sólido de color blanco) con un rendimiento del 61 %. EM m/z (ESI): 206 [M+1].

(1229) Intermedio 288

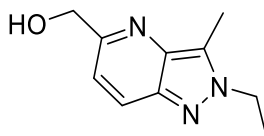
(1230) 2-Etil-3-metil-2H-pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-carboxilato de metilo



(1231) Bajo nitrógeno, se disolvió el ácido 2-etil-3-metil-2H-pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-carboxílico (200 mg, 0,97 mmol) en metanol/tolueno = 1/4 (7,5 ml), a continuación, se le añadió (trimetilsilil)diazometano (336 mg, 2,9 mmol) y la solución de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 2 horas. La solución de reacción se concentró, y se obtuvo el producto del título (200 mg, un sólido de color blanco) con un rendimiento del 93,6 % a partir del residuo. EM m/z (ESI): 220 [M+1].

(1232) Intermedio 289

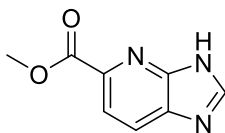
(1233) 2-Etil-3-metil-2H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)metanol



(1234) Bajo nitrógeno, se disolvió 2-etil-3-metil-2H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-carboxilato de metilo (200 mg, 0,9 mmol) en tetrahidrofurano (6 ml). Se le añadieron cloruro de calcio anhidro (0,2 g, 1,8 mmol) y borhidruro sódico (70 mg, 1,8 mmol), y la solución de reacción se agitó a 60 °C durante 8 horas. La solución de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante una cromatografía en columna (éter de petróleo/acetato de etilo = 10/1) para obtener el producto del título (80 mg, un sólido de color blanco) con un rendimiento del 46 %. EM m/z (ESI): 193 [M+1].

(1235) Intermedio 290

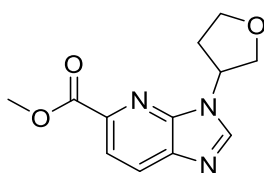
(1236) 3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-carboxilato de metilo



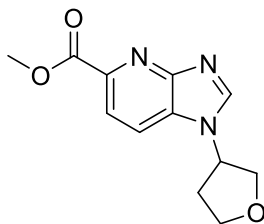
(1237) Se añadieron secuencialmente ácido 3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-carboxílico (0,50 g, 3,07 mmol) y cloruro de tionilo (1 ml) en metanol (10 ml), y la mezcla se agitó a 80 °C durante 2 horas. La solución de reacción se evaporó a sequedad por evaporación rotatoria para obtener el compuesto del título (0,60 g, un producto en bruto). CL-EM: m/z [M+H]⁺ = 178.

(1238) Intermedio 291

(1239) 3-(Tetrahidrofuran-3-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-carboxilato de metilo (intermedio 291-A)



(1240) 1-(Tetrahidrofuran-3-il)-1H-pirazolo[4,5-b]piridin-5-carboxilato de metilo (intermedio 291-B)

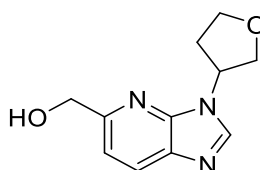


(1241) Se añadieron 3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-carboxilato de metilo (600 mg, 3,39 mmol), 3-yodotetrahidrofurano (1008 mg, 5,09 mmol) y carbonato potásico

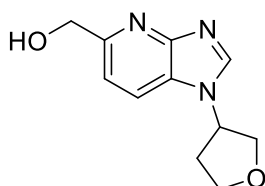
(1403 mg, 10,17 mmol) en *N,N*-dimetilformamida(10 ml), y la mezcla se agitó a 80 °C durante 16 horas. La mezcla se separó mediante una cromatografía en capa fina preparativa (éter de petróleo/acetato de etilo = 1/1) para obtener una mezcla de los dos compuestos del título (1000 mg, un producto en bruto) en forma de un líquido oleoso de color amarillo pálido. CL-EM: m/z $[M+H]^+ = 248$.

(1242) Intermedio 292

(1243) 3-(Tetrahidrofuran-3-il)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-5-il)metanol (intermedio 292-A)



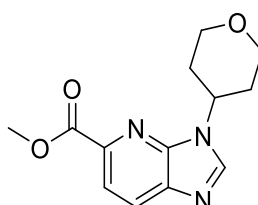
(1244) 1-(Tetrahidrofuran-3-il)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-5-il)metanol (intermedio 292-B)



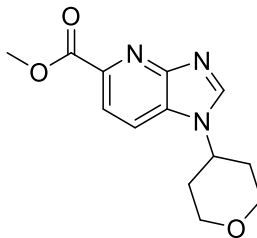
(1245) Se añadieron secuencialmente tetrahidrofurano (10 ml), una mezcla de 3-(tetrahidrofuran-3-il)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-5-carboxilato de metilo y 1-(tetrahidrofuran-3-il)-1*H*-pirazolo[4,5-*b*]piridin-5-carboxilato de metilo (1000 mg, 4,05 mmol) y borhidruro sódico (770 mg, 20,25 mmol) en metanol (10 ml), y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 16 horas. El sólido de la solución de reacción se eliminó por filtración, y el filtrado se concentró y, a continuación, se separó mediante una cromatografía en capa fina preparativa (diclorometano/metanol=20/1) para obtener un líquido oleoso de color amarillo pálido (3-(tetrahidrofuran-3-il)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-5-il)metanol (90 mg, 10,1 %) y un líquido oleoso de color amarillo pálido (1-(tetrahidrofuran-3-il)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-5-il)metanol (40 mg, 4,5 %). CL-EM: m/z $[M+H]^+ = 220$.

(1246) Intermedio 293

(1247) 3-(Tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-5-carboxilato de metilo (intermedio 293-A)



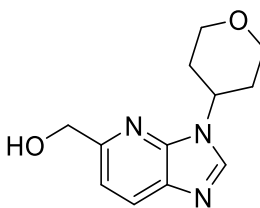
(1248) 1-(Tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazolo[4,5-b]piridin-5-carboxilato de metilo (intermedio 293-B)



(1249) Se añadieron 3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-carboxilato de metilo (700 mg, 3,95 mmol), tetrahidro-2H-piran-4-il-4-metilbencensulfonato (2022 mg, 7,90 mmol) y carbonato potásico (1635 mg, 11,85 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (20 ml), y la mezcla se agitó a 80 °C durante 16 horas. La solución de reacción se añadió gota a gota a una solución acuosa (50 ml), se extrajo con acetato de etilo (30 ml * 3). La fase acuosa se concentró, y a continuación, se separó mediante una cromatografía en capa fina preparativa (diclorometano/metanol = 30/1) para obtener un sólido de color blanco 1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazolo[4,5-b]piridin-5-carboxilato de metilo (400 mg, 38,7 %). La fase orgánica se concentró, y a continuación, se separó mediante una cromatografía en capa fina preparativa (diclorometano/metanol = 30/1) para obtener un líquido oleoso de color amarillo pálido 3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-carboxilato de metilo (300 mg, 29,0 %). CL-EM: m/z $[M+H]^+ = 262$.

(1250) Intermedio 294

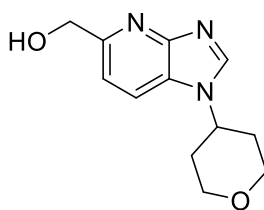
(1251) 3-(Tetrahidro-2H-piran-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il)metanol



(1252) Se añadieron secuencialmente tetrahidrofurano (5 ml), 3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-carboxilato de metilo (250 mg, 0,96 mmol) y borhidruro sódico (182 mg, 4,80 mmol) en metanol (5 ml), y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 16 horas. El sólido de la solución de reacción se eliminó por filtración, y el filtrado se concentró, y a continuación, se separó mediante una cromatografía en capa fina preparativa (diclorometano/metanol = 20/1) para obtener el compuesto del título (70 mg, 31,4 %) en forma de un líquido oleoso de color amarillo pálido. CL-EM: m/z $[M+H]^+ = 234$.

(1253) Intermedio 295

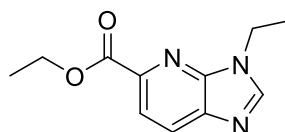
(1254) 1-(Tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il)metanol



(1255) Se añadieron secuencialmente tetrahidrofurano (5 ml), 1-(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-5-carboxilato de metilo (400 mg, 1,54 mmol) y borhidruro sódico (293 mg, 7,70 mmol) en metanol (5 ml), y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 16 horas. El sólido de la solución de reacción se eliminó por filtración, y el filtrado se concentró, y a continuación, se separó mediante una cromatografía en capa fina preparativa (diclorometano/metanol = 20/1) para obtener el compuesto del título (200 mg, 55,6 %) en forma de un líquido oleoso de color amarillo pálido. CL-EM: m/z $[M+H]^+ = 234$.

(1256) Intermedio 296

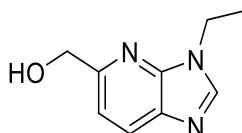
(1257) 3-Etil-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-5-carboxilato de etilo



(1258) Se añadieron ácido 3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-5-carboxílico (500 mg, 3,07 mmol), yodoetano (1437 mg, 9,21 mmol) y carbonato potásico (1271 mg, 9,21 mmol) a *N,N*-dimetilformamida (10 ml), y la mezcla se agitó a 80 °C durante 4 horas. La mezcla se separó mediante una cromatografía en capa fina preparativa (éter de petróleo/acetato de etilo = 1/1) para obtener el compuesto del título (600 mg, un producto en bruto) en forma de un líquido oleoso de color amarillo pálido. CL-EM: m/z $[M+H]^+ = 220$.

(1259) Intermedio 297

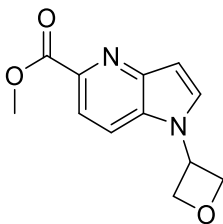
(1260) (3-Etil-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-5-il)metanol



(1261) Se añadieron secuencialmente tetrahidrofurano (5 ml), 3-etil-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-5-carboxilato de etilo (600 mg, 2,75 mmol) y borhidruro sódico (868 mg, 22,85 mmol) en metanol (5 ml), y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 16 horas. El sólido de la solución de reacción se eliminó por filtración, y el filtrado se concentró, y a continuación, se separó mediante una cromatografía en capa fina preparativa (diclorometano/metanol = 20/1) para obtener el compuesto del título (100 mg, 20,7 %) en forma de un sólido de color blanco. CL-EM: m/z $[M+H]^+ = 178$.

(1262) Intermedio 298

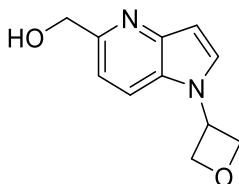
(1263) 1-(Oxetan-3-il)-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-5-carboxilato de metilo



(1264) Se añadieron 1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-5-carboxilato de metilo (300 mg, 1,70 mmol), 3-yodooxetano (627 mg, 3,41 mmol) y carbonato potásico (440 mg, 3,41 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (4 ml), y la mezcla se hizo reaccionar a 105 °C durante 24 horas. La solución de reacción se filtró a presión reducida, se concentró y se sometió a una cromatografía en capa fina preparativa (diclorometano/metanol = 45/1) para obtener el compuesto del título (68 mg, 17,2 %) en forma de un sólido de color blanco. CL-EM: m/z $[M+H]^+ = 233$.

(1265) Intermedio 299

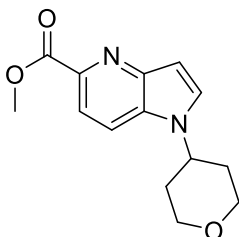
(1266) 1-(Oxetan-3-il)-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-5-il)metanol



(1267) Se añadió 1-(oxetan-3-il)-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-5-carboxilato de metilo (65 mg, 0,29 mmol) a una solución mixta de tetrahidrofurano (2 ml) y metanol (0,5 ml). A la solución de reacción se le añadió borhidruro sódico (50 mg, 1,32 mmol) en dos porciones, y la reacción se llevó a cabo a la temperatura ambiente durante 1 hora. A la solución de reacción se le añadió metanol (20 ml) para inactivar, y la mezcla se concentró y se sometió a una cromatografía en capa fina preparativa (diclorometano/metanol = 15/1) para obtener el compuesto del título (22 mg, 37,2 %) en forma de un líquido de color amarillo. CL-EM: m/z $[M+H]^+ = 205$.

(1268) Intermedio 300

(1269) 1-(Tetrahydro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-5-carboxilato de metilo

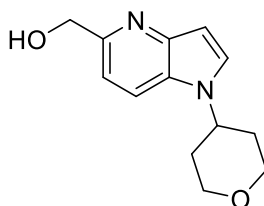


(1270) Se añadieron 1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-5-carboxilato de metilo (300 mg, 1,71 mmol), tetrahidro-2*H*-piran-4-il-4-metilbencensulfonato (877 mg, 3,41 mmol) y

carbonato potásico (470 mg, 3,41 mmol) en DMF (3,5 ml), y la mezcla se hizo reaccionar a 105 °C durante 24 horas. La solución de reacción se filtró a presión reducida, se concentró y se sometió a una cromatografía en capa fina preparativa (diclorometano/metanol = 40/1) para obtener el compuesto del título (105 mg, 23,7 %) en forma de un líquido de color amarillo. CL-EM: m/z [M+H]⁺ = 261.

(1271) Intermedio 301

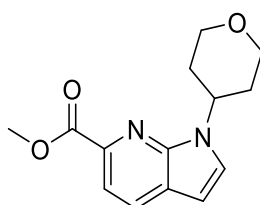
(1272) 1-(Tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-5-il)metanol



(1273) Se añadió 1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-5-carboxilato de metilo. (105 mg, 0,40 mmol) a una solución mixta de tetrahidrofurano (2 ml) y metanol (0,5 ml). A la solución de reacción se le añadió borhidruro sódico (31 mg, 0,81 mmol), y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 30 minutos. La solución de reacción se inactivó añadiendo metanol (10 ml), se concentró y se sometió a una cromatografía en capa fina preparativa (diclorometano:metanol = 10/1) para obtener el compuesto del título (52 mg, 55,4 %) en forma de un líquido oleoso de color amarillo. CL-EM: m/z [M+H]⁺ = 233.

(1274) Intermedio 302

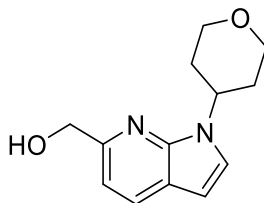
(1275) 1-(Tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-6-carboxilato de metilo



(1276) Se añadieron 1H-pirrolo[2,3-b]piridin-6-carboxilato de metilo (200 mg, 1,14 mmol), 4-metilbencensulfonato de tetrahydro-2H-piran-4-ilo (438 mg, 1,71 mmol) y carbonato potásico (472 mg, 3,42 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (5 ml), y la mezcla se agitó a 100 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se añadió gota a gota a una solución acuosa (50 ml), se extrajo con acetato de etilo (30 ml * 3), y las fases orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera saturada (50 ml). La fase orgánica se concentró y se continuó, se separó mediante una cromatografía en capa fina preparativa (éter de petróleo/acetato de etilo = 3/1) para obtener el compuesto del título (120 mg, 40,5 %) en forma de un líquido oleoso de color amarillo pálido. CL-EM: m/z [M+H]⁺ = 261.

(1277) Intermedio 303

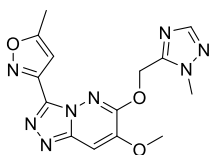
(1278) 1-(Tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-6-il)metanol



(1279) Se añadieron secuencialmente tetrahidrofurano (2 ml), 1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-6-carboxilato de metilo (120 mg, 0,46 mmol) y borhidruro sódico (35 mg, 0,92 mmol) en metanol (2 ml), y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 16 horas. El sólido de la solución de reacción se eliminó por filtración, y el filtrado se concentró, y a continuación, se separó mediante una cromatografía en capa fina preparativa (diclorometano/metanol = 20/1) para obtener el compuesto del título (50 mg, 47,2 %) en forma de un sólido de color blanco. CL-EM: m/z [M+H]⁺ = 233.

(1280) Realización 1 (método A)

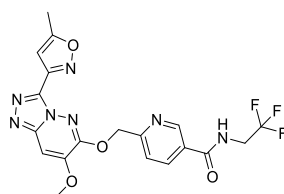
(1281) 3-(7-Metoxi-6-((1-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)metoxi)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)-5-metilisoxazol



(1282) Se añadieron secuencialmente 3-(6-cloro-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)-5-metilisoxazol (60 mg, 0,23 mmol), (1-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)metanol (26 mg, 0,23 mmol) y carbonato de cesio (147 mg, 0,45 mmol) en acetonitrilo (3 ml), a continuación, la mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 16 horas. La mezcla se vertió en agua helada, y el sólido precipitado se recogió por filtración y se secó para obtener 51,0 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 66 %. RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,98 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 5,66 (s, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 2,56 (s, 3H). CL-EM: m/z [M+H]⁺ = 343.

(1283) Realización 11

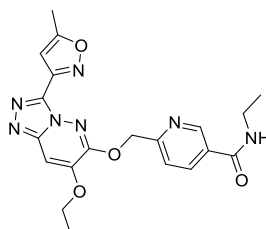
(1284) 6-(((7-Metoxi-3-(5-metilisoxazol-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il)oxi)metil)-N-(2,2,2-trifluoroetil)nicotinamida



(1285) Se añadieron secuencialmente ácido 6-[7-metoxi-3-(5-metil-isoxazol-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-*b*]piridazin-6-iloimetil]-nicotínico (200 mg, 0,52 mmol), HOBT (210 mg, 1,56 mmol) y EDCI (210 mg, 1,56 mmol) en 5 ml de DMF. Se añadieron secuencialmente a la mezcla 2,2,2-trifluoroetilamina (1410 mg, 1,0 mmol) y trietilamina (0,5 ml), y a continuación, la mezcla se agitó a la temperatura ambiente hasta el día siguiente. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (10 ml), se lavó una vez con salmuera (20 ml), se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró. El residuo se purificó mediante una TLC preparativa (diclorometano/metanol = 15/1) para obtener 8 mg del compuesto objetivo en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 3 % y un aspecto de sólido de color blanco. RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,37-9,29 (m, 1H), 9,06 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,29 (dd, *J* = 2,2, 8,1 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,75 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,81 (s, 1H), 5,63 (s, 2H), 4,18-4,06 (m, 2H), 4,00 (s, 3H), 2,53 (s, 3H). CL-EM: *m/z* [M+H]⁺ = 464.

(1286) Realización 12 (método B)

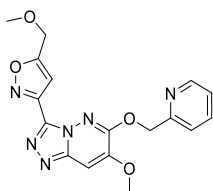
(1287) 6-(((7-Etoxi-3-(5-metilisoxazol-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-*b*]piridazin-6-il)oxi)metil)-*N*-etilnicotinamida



(1288) Se añadieron secuencialmente 6-cloro-7-etoxi-3-(5-metil-isoxazol-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-*b*]piridazina (110 mg, 0,39 mmol), *N*-etil-6-hidroximetil-nicotinamida (71 mg, 0,39 mmol) y carbonato de cesio (252 mg, 0,78 mmol) en 20 ml de acetonitrilo, a continuación, la mezcla se calentó a 50 °C y se agitó durante 2 horas, y se filtró. El filtrado se concentró y el residuo se purificó mediante una cromatografía en capa fina preparativa (diclorometano/metanol = 20/1) o una cromatografía en columna para obtener 30 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 18 % y un aspecto de sólido de color blanco. RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,01 (s. a., 1H), 8,68-8,69 (m, 1H), 8,20-8,25 (m, 1H), 7,75 (s, 2H), 6,78 (s, 1H), 5,62 (s. a., 2H), 4,28 (d, *J* = 6,85 Hz, 2H), 3,25-3,31 (m, 2H), 2,53 (s. a., 3H), 1,42 (t, *J* = 6,60 Hz, 3H), 1,12 (t, *J* = 6,85 Hz, 3H). CL-EM: *m/z* [M+H]⁺ = 424.

(1289) Realización 28

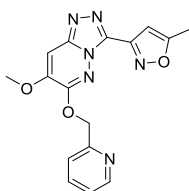
(1290) 3-(7-Metoxi-6-(piridin-2-ilmetoxi)-[1,2,4]triazolo[4,3-*b*]piridazin-3-il)-5-(metoximetil)isoxazol



(1291) Se añadió *N*-(5-metoxi-6-(2-piridil-metoxi)piridazin-3-il)-5-(metoximetil)isoxazol-3-carbohidrazida (120 mg, 0,31 mmol) en ácido acético (3 ml), y la mezcla se agitó a 100 °C durante 5 horas. La solución de reacción se concentró, a continuación, se diluyó con diclorometano y metanol (10/1), se lavó con una solución acuosa saturada de carbonato sódico, se concentró y se sometió a una cromatografía en columna (diclorometano/metanol = 30/1) para obtener el compuesto del título (45 mg, 6 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,62-8,60 (m, 1H), 7,88-7,84 (m, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,63-7,61 (m, 1H), 7,40-7,37 (m, 1H), 7,17 (s, 1H), 5,56 (s, 2H), 4,69 (s, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,38 (s, 3H). CL-EM: *m/z* [M+H]⁺ = 369.

(1292) Realización 33 (método C)

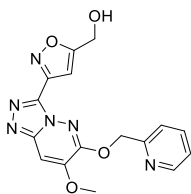
(1293) 3-(7-Metoxi-6-(piridinil-2-metoxi)-[1,2,4]-triazolo[4,3-*b*]piridazin-3-il)-5-metilisoxazol



(1294) El material de partida 2-piconol (314 mg, 2,88 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (5 ml), y a la solución se añadió bistrimetilsililamida de litio (solución en tetrahidrofurano, 1 M, 3,6 ml, 3,6 mmol) a 0 °C. La mezcla se hizo reaccionar a 0 °C durante 30 minutos, y a continuación se le añadió el material de partida 3-(6-cloro-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[4,3-*b*]piridazin-3-il)-5-metilisoxazol (636 mg, 2,4 mmol). A continuación, la reacción se llevó a cabo a 50 °C hasta el día siguiente. Después de que se completara la reacción, se añadió agua (100 ml) a la solución de reacción, a continuación, la mezcla se extrajo con diclorometano/metanol = 10/1. La fase orgánica se recogió, se secó con sulfato sódico anhidro, se concentró y se sometió a una cromatografía en columna (diclorometano/metanol=de 100 /1 a 90/1 a 80/1) para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (650 mg, 80,1 %). RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,63-8,61 (m, 1H), 7,89-7,85 (m, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,63-7,61 (m, 1H), 7,41-7,38 (m, 1H), 6,88 (s, 1H), 5,55 (s, 2H), 4,00 (s, 3H), 2,55 (s, 3H). CL-EM: *m/z* [M+H]⁺ = 339.

(1295) Realización 46

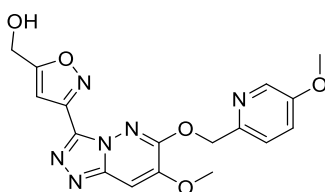
(1296) 3-(7-Metoxi-6-(piridin-2-ilmetoxi)-[1,2,4]triazolo[4,3-*b*]piridazin-3-il)isoxazol-5-il) metanol



(1297) Se disolvieron 6-cloro-4-metoxi-3-(piridin-2-metoxi)piridazina y un isómero de la misma (500 mg, 2 mmol), en referencia al **intermedio 21**, 5-(hidroximetil)isoxazol-3-formilhidrazida (470 mg, 3 mmol) y ácido *p*-toluensulfónico monohidratado (380 mg, 2 mmol) en 1,4-dioxano (9 ml), y la mezcla se hizo reaccionar a 120 °C durante 3 horas. La solución de reacción se mezcló directamente con gel de sílice y se sometió a una columna (diclorometano:metanol = 100/1-10/1) para obtener un sólido de color pardo. A continuación, el sólido de color pardo se sometió a cromatografía en capa fina (diclorometano/metanol = 15/1) para obtener un sólido de color naranja, y el sólido de color naranja se separó mediante una cromatografía en capa fina (diclorometano:metanol = 15:1) para obtener el compuesto del título (17 mg, un rendimiento del 2 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN-¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 8,579 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,91-7,88 (m, 1H), 7,734 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,42-7,39 (m, 1H), 7,07 (s, 1H), 5,63 (s, 2H), 4,80 (s, 2H), 4,07 (s, 3H). CL-EM: *m/z* [M+H]⁺ = 355.

(1298) Realización 47

(1299) 3-(7-Metoxi-6-((5-metoxipiridin-2-il)metoxi)-[1,2,4]triazolo[4,3-*b*]piridazin-3-il)isoxazol-5-il)metanol

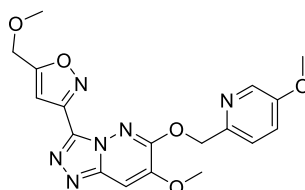


(1300) Se disolvieron 6-cloro-4-metoxi-3-((5-metoxipiridin-2-il)metoxi)piridazina y un isómero de la misma (200 mg, 0,71 mmol, preparado con referencia al **intermedio 21**), 5-(hidroximetil)isoxazol-3-formilhidrazida (167 mg, 1,06 mmol) y ácido *p*-toluensulfónico (122 mg, 0,71 mmol) en 1,4-dioxano (4 ml), y la mezcla se hizo reaccionar a 120 °C durante 3 horas. La solución de reacción se diluyó con una solución de bicarbonato sódico, se extrajo con (diclorometano/metanol = 10/1) y la fase orgánica se secó con sulfato sódico anhidro y se concentró para obtener un sólido de color pardo. se le añadieron 5 ml de ácido acético a 90 °C, y la mezcla se hizo reaccionar durante 2 horas. La solución de reacción se concentró directamente, se disolvió en (diclorometano/metanol = 10/1), se lavó con una solución de bicarbonato sódico, se secó con sulfato sódico anhidro, se concentró y se separó mediante una cromatografía en capa fina (diclorometano:metanol = 20:1) para obtener el compuesto del título (17 mg, 6,2 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN-¹H (400 MHz,

CD₃OD): δ = 8,28 (s, 1H), 7,724 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,50-7,46 (m, 2H), 7,15 (s, 1H), 5,58 (s, 2H), 4,71 (s, 2H), 4,07 (s, 3H), 3,91 (s, 3H). CL-EM: m/z $[M+H]^+$ = 385.

(1301) Realización 48

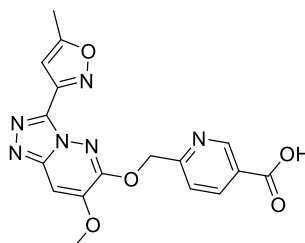
(1302) 3-(7-Metoxi-6-((5-metoxipiridin-2-il)metoxi)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)-5-(metoximetil)isoxazol



(1303) Se disolvieron 6-cloro-4-metoxi-3-((5-metoxipiridin-2-il)metoxi)piridazina y un isómero de la misma (200 mg, 2 mmol, sintetizado con referencia al **intermedio 21**), 5-(hidroximetil)isoxazol-3-formilhidrazida (182 mg, 1,06 mmol) y ácido *p*-toluensulfónico (122 mg, 0,71 mmol) en 1,4-dioxano (4 ml). La operación experimental se mostró en la **realización 47** para obtener el compuesto del título (16 mg, 5,6 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN-¹H (400 MHz, CD₃OD): δ = 8,28 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,51-7,45 (m, 2H), 7,19 (s, 1H), 5,58 (s, 2H), 4,73 (s, 2H), 4,07 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 3,50 (s, 3H). CL-EM: m/z $[M+H]^+$ = 399.

(1304) Realización 63

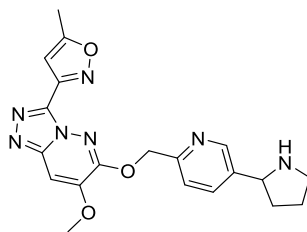
(1305) 6-(((7-Metoxi-3-(5-metilisoxazol-3-il))-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il)oxi)metil) nicotinato



(1306) Se añadieron secuencialmente 6-[7-metoxi-3-(5-metil-isoxazol-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-iloximetil]-nicotinato de metilo (300 mg, 0,75 mmol), hidróxido de litio 1 M (1,5 ml, 1,5 mmol) en 10 ml de etanol, y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla se añadió ácido clorhídrico 0,5 M para neutralizar hasta pH = 7, y se diluyó con agua, se extrajo con acetato de etilo. Se comprobó que el producto tenía una buena solubilidad en agua, por lo que la fase acuosa se evaporó a sequedad para obtener 200 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo, con un rendimiento del 70 % y un aspecto de sólido de color amarillo. CL-EM: m/z $[M+H]^+$ = 383.

(1307) Realización 69 (método D)

(1308) 3-(7-Metoxi-6-((5-(pirrolidin-2-il)piridin-2-il)metoxi)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)-5-metilisoxazol



(1309) A partir de 2-(6-hidroximetilpiridin-3-il)pirrolidincarboxilato de *terc*-butilo (188 mg, 0,68 mmol), 3-(6-cloro-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[4,3-*b*]piridazin-3-il)-5-metilisoxazol (150 mg, 0,56 mmol), igual que el **método C**, se obtuvo un producto 2-(6-(((7-metoxi-3-(5-metilisoxazol-3-il)-[1,2,4]-triazolo[4,3-*b*]piridazin-6-il)oxi)metil)piridin-3-il)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (120 mg, 42 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido, que se disolvió en diclorometano (3 ml). Se le añadió ácido difluoroacético (1 ml) y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 3 horas. La solución de reacción se vertió en agua; el pH de la solución de reacción se ajustó a ≥ 11 con una solución 1 M de hidróxido sódico, y la solución de reacción se extrajo, se secó, se concentró y se separó mediante una cromatografía en columna (diclorometano/metanol = 30/1-8/1) para obtener el compuesto del título (26,6 mg, un rendimiento en dos etapas del 11 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN- ^1H (400 MHz, DMSO- D_6) δ 8,59 (s, 1H), 7,84-7,82 (m, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,59-7,57 (m, 1H), 6,91 (s, 1H), 4,17-4,14 (m, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,04-3,00 (m, 1H), 2,97-2,93 (m, 1H), 2,56 (s, 3H), 2,19-2,15 (m, 1H), 1,81-1,76 (m, 2H), 1,54-1,51 (m, 1H). CL-EM: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 408,0$.

(1310) Realización 78

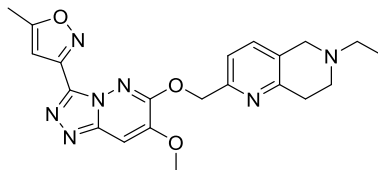
(1311) 3-(6-(5,6,7,8-Tetrahidro-1,6-naftiridin-2-il)metoxi)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[4,3-*b*]piridazin-3-il)-5-metilisoxazol

(1312) Se hicieron reaccionar los intermedios 2-(hidroximetil)-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5*H*)-carboxilato de *terc*-butilo (0,50 g/1,89 mmol) y 3-(6-cloro-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[4,3-*b*]piridazin-3-il)-5-metilisoxazol (0,53 g/1,05 mmol) (método de síntesis al que se hace referencia: **método B**) para obtener un producto en bruto (0,88 g) en forma de un sólido de color blanco.

(1313) Se añadió el producto anterior en bruto en 20 ml de una solución de HCl/EtOAc (2,6 mol/l/4,04 mmol) y la mezcla se agitó y se hizo reaccionar a entre 25 y 30 °C durante 3 horas. Se controló el muestreo, la reacción se había completado; la solución de reacción se filtró y la torta de filtro se secó para obtener un sólido de color blanco (0,57 g) con un rendimiento del 93,07 %. RMN- ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,74 (s, 1H), 7,49 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,38 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,99 (s, 1H), 5,46 (s, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,87 (s, 2H), 3,04 (t, $J = 5,9$ Hz, 2H), 2,85-2,75 (m, 2H), 2,56 (s, 3H); CL-EM: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 395$.

(1314) Realización 79 (método E)

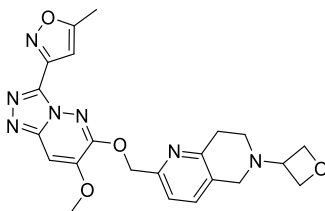
(1315) 3-(6-(6-Etil-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naftalen-2-il)metoxi)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)-5-metilisoxazol



(1316) Se añadieron secuencialmente 3-(7-metoxi-6-((5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naftalen-2-il)metoxi)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazínpiridin-3-il)-5-metilisoxazol (realización 78) (40 mg, 0,1 mmol), yodoetano (23 mg, 0,15 mmol) y carbonato potásico (28 mg, 0,2 mmol) en DMF (1 ml), y la mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente hasta el día siguiente. La mezcla se vertió en agua, se extrajo con acetato de etilo, se secó y se concentró para obtener un producto en bruto, y se separó mediante una cromatografía en capa fina para obtener 14,7 mg del compuesto del título con un rendimiento del 35 % y un aspecto de sólido de color blanco. RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,76 (s, 1H), 7,57 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,41 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,98 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 5,47 (s, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,63 (m, 2H), 2,93 (m, 2H), 2,81 (m, 2H), 2,67 (m, 2H), 2,56 (s, 3H), 1,11 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H). CL-EM: *m/z* [M+H]⁺ = 422.

(1317) Realización 84

(1318) 3-(7-Metoxi-6-((6-(oxetan-3-il)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-2-il)metoxi)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)-5-metilisoxazol

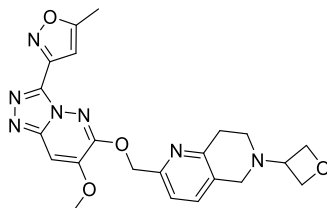


(1319) Se añadieron secuencialmente 3-(7-metoxi-6-((5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-2-il)metoxi)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazínpiridin-3-il)-5-metilisoxazol (25 mg, 0,064 mmol), oxetan-3-ona (23 mg, 0,32 mmol) y triacetoxiborhidruro sódico (68 mg, 0,32 mmol) en 1,2-dicloroetano (3 ml), y la mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente hasta el día siguiente. La mezcla se vertió en una solución saturada de bicarbonato sódico, se extrajo con diclorometano, se secó y se concentró para obtener un producto en bruto, se purificó mediante una cromatografía en capa fina para obtener 24,1 mg del compuesto del título con un rendimiento del 84 % y un aspecto de sólido de color blanco. RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,47 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,39 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,26 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 5,57 (s, 2H), 4,80-4,63 (m, 4H), 4,00 (s, 3H), 3,71 (t, *J* = 6,6 Hz, 1H), 3,52 (s, 2H), 3,08 (t, *J* = 5,9 Hz, 2H), 2,71 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H), 2,55 (s, 3H)

(1320) CL-EM: *m/z* [M+H]⁺ = 450.

(1321) Realización 84

(1322) 3-(7-Metoxi-6-((6-(oxetan-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2-il)metoxi)-[1,2,4]triazolo[4,3-*b*]piridazin-3-il)-5-metilisoxazol



(1323) Método 1: intermedio 141: se prepararon (6-(oxetan-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftalen-2-il)metanol y el intermedio 1: 3-(6-cloro-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[4,3-*b*]piridazin-3-il)-5-metilisoxazol para obtener la realización 84 (el método de síntesis al que se hace referencia en la realización 12: método B).

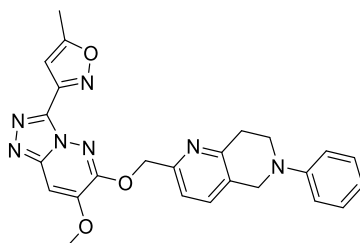
(1324) Método 2:

(1325) Se añadieron secuencialmente 3-(7-metoxi-6-((5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2-il)metoxi)-[1,2,4]triazolo[4,3-*b*]piridazinpiridin-3-il)-5-metilisoxazol (el compuesto de la realización 78) (25 mg, 0,064 mmol), oxetan-3-ona (23 mg, 0,32 mmol) y triacetoxiborhidruro sódico (68 mg, 0,32 mmol) en 1,2-dicloroetano (3 ml), y la mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente hasta el día siguiente. La mezcla se vertió en una solución saturada de bicarbonato sódico, se extrajo con diclorometano, se secó y se concentró para obtener un producto en bruto, se purificó mediante una cromatografía en capa fina para obtener 24,1 mg del compuesto del título con un rendimiento del 84 % y un aspecto de sólido de color blanco. RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,47 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,39 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,26 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 5,57 (s, 2H), 4,80-4,63 (m, 4H), 4,00 (s, 3H), 3,71 (t, *J* = 6,6 Hz, 1H), 3,52 (s, 2H), 3,08 (t, *J* = 5,9 Hz, 2H), 2,71 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H), 2,55 (s, 3H).

(1326) CL-EM: *m/z* [M+H]⁺ = 450.

(1327) Realización 87

(1328) 3-(7-Metoxi-6-((6-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftalen-2-il)metoxi)-[1,2,4]triazolo[4,3-*b*]piridazin-3-il)-5-metilisoxazol

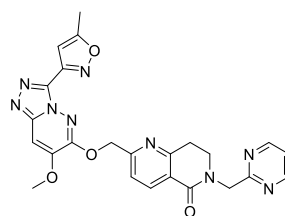


(1329) Se añadieron secuencialmente 3-(7-metoxi-6-((5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftalen-2-il)metoxi)-[1,2,4]triazolo[4,3-*b*]piridazinpiridin-3-il)-5-metilisoxazol (realización 78) (200 mg, 0,5 mmol), trifenilbismuto (440 mg, 1 mmol) y acetato de cobre (181 mg, 1 mmol) en 50 ml de diclorometano, y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente

hasta el día siguiente. El sólido se filtró a través de celita y la fase orgánica se concentró. El residuo se purificó mediante una TLC preparativa (diclorometano/metanol = 20/1) para obtener 110 mg del compuesto objetivo en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 47 % y un aspecto de sólido de color blanco. RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,54 (d, *J* = 2,93 Hz, 2H) 7,28-7,33 (m, 2H) 7,24 (s. a., 1H) 7,01 (d, *J* = 8,31 Hz, 2H) 6,88 (s, 1H) 6,81(s, 1H) 5,62 (s, 2H) 4,42 (s, 2H) 4,02 (s, 3H) 3,69 (t, *J* = 5,87 Hz, 2H) 3,19 (t, *J* = 5,87 Hz, 2H) 2,57 (s, 3H). CL-EM: *m/z* [M+H]⁺ = 470.

(1330) Realización 88 (método F)

(1331) 2-(((7-Metoxi-3-(5-metilisoxazol-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-*b*]piridazin-6-il)oxi)metil)-6-(pirimidin-2-ilmetil)-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-5(6*H*)-ona

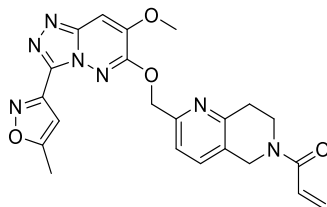


(1332) Se añadieron secuencialmente 3-(7-metoxi-6-((5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftalen-2-il)metoxi)-[1,2,4]triazolo[4,3-*b*]piridazinpíridin-3-il)-5-metil-isoxazol (120 mg, 0,64 mmol), pirimidin-2-metilmetansulfonato (274 mg, 0,64 mmol) y trietilamina (193 mg, 1,9 mmol) en 10 ml de diclorometano, y a continuación, la mezcla se agitó a la temperatura ambiente hasta el día siguiente. La solución de reacción se diluyó con agua, se extrajo con diclorometano, se secó y se concentró. El residuo se purificó mediante una TLC preparativa (diclorometano/metanol = 20/1) para obtener 150 mg de 3-(7-metoxi-6-((6-(pirimidin-2-ilmetil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftalen-2-il)metoxi)-[1,2,4]triazolo[4,3-*b*]piridazin-3-il)-5-metilisoxazol en forma de un sólido de color blanco, que se disolvió en 20 ml de tetrahidrofurano y agua, 3:1. Se le añadieron bicarbonato sódico (260 mg, 3,1 mmol) y partículas de yodo (590 mg, 2,3 mmol) y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente hasta el día siguiente. Se le añadieron 2 ml de una solución acuosa de tiosulfato sódico y 10 ml de agua, a continuación, la mezcla se extrajo con diclorometano y acetato de etilo una vez cada uno, se secó y la fase orgánica se concentró. El residuo se purificó mediante una TLC preparativa para obtener 62 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 22 %. RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,70 (d, *J* = 4,89 Hz, 2H) 8,44 (d, *J* = 7,83 Hz, 1H) 7,70 (d, *J* = 7,83 Hz, 1H) 7,26 (s. a., 1H) 7,20 (t, *J* = 4,89 Hz, 1H) 6,79 (s, 1H) 5,68 (s, 2H) 5,06 (s, 2H) 4,05 (s, 3H) 3,85 (t, *J* = 6,85 Hz, 2H) 3,33 (t, *J* = 6,85 Hz, 2H) 2,57 (s, 3H). CL-EM: *m/z* [M+H]⁺ = 500.

(1333) Realización 108 (método G)

(1334) 1-(2-(((7-Metoxi-3-(5-metilisoxazol-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-*b*]piridazin-6-il)

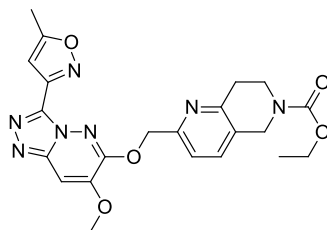
oxi)metil)-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5H)-il)prop-2-en-1-ona



(1335) Se añadieron secuencialmente 3-(7-metoxi-6-((5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftalen-2-il)metoxi)-[1,2,4]triazolo[4,3-*b*]piridazínpiridin-3-il)-5-metil-isoxazol (realización 78) (100 mg, 0,254 mmol), ácido 3-fluoropropiónico (50 mg, 0,508 mmol), HBTU (191 mg, 0,504 mmol) y trietilamina (128 mg, 1,27 mmol) en 20 ml de diclorometano, y a continuación, la mezcla se agitó a la temperatura ambiente hasta el día siguiente. La TLC (diclorometano:metanol = 20:1) mostró una reacción completa de los materiales de partida. La solución de reacción se extrajo con una solución acuosa de cloruro de amonio y la fase orgánica se concentró. El residuo se purificó mediante una TLC preparativa (diclorometano/metanol = 20/1) para obtener 10 mg del compuesto objetivo en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 9 % y un aspecto de sólido de color blanco. RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,59 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,56-7,46 (m, 1H), 7,23 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,65 (d, *J* = 10,9 Hz, 1H), 6,35 (d, *J* = 16,3 Hz, 1H), 5,77 (d, *J* = 10,2 Hz, 1H), 5,61 (s, 2H), 4,94-4,70 (m, 2H), 4,01 (s, 3H), 3,97-3,77 (m, 2H), 3,11 (s, 2H), 2,57 (s, 3H). CL-EM: *m/z* [M+H]⁺ = 448.

(1336) Realización 111

(1337) 2-(((7-Metoxi-3-(5-metilisoxazol-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-*b*]piridazin-6-il)oxi)metil)7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5H)-carboxilato de etilo

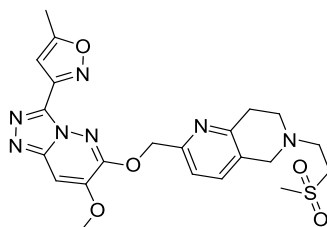


(1338) Se disolvieron 3-(7-metoxi-6-((5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftalen-2-il)metoxi)-[1,2,4]triazolo[4,3-*b*]piridazínpiridin-3-il)-5-metil-isoxazol (realización 78) (200 mg, 0,508 mmol) y trietilamina (257 mg, 2,54 mmol) en 20 ml de diclorometano, y la mezcla se enfrió hasta 0 °C, y se le añadió trifosgeno (200 mg, 0,330 mmol), se agitó a baja temperatura durante 10 minutos, y después se agitó a la temperatura ambiente durante 30 minutos. El disolvente se evaporó, se le añadieron etanol (10 ml) y trietilamina (257 mg, 2,54 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo a 70 °C hasta el día siguiente. La solución de reacción se extrajo con una solución acuosa de cloruro de amonio y la fase orgánica se concentró. El residuo se purificó mediante una cromatografía en capa fina preparativa (diclorometano/metanol = 20/1) para obtener 60 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 51 %. RMN-¹H

(400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,75 (s, 1H), 7,69 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,97 (s, 1H), 5,49 (s, 2H), 4,60 (s, 2H), 4,09 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,72 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,91 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,55 (s, 3H), 1,21 (t, J = 7,1 Hz, 3H). CL-EM: m/z $[M+H]^+$ = 466.

(1339) Realización 113

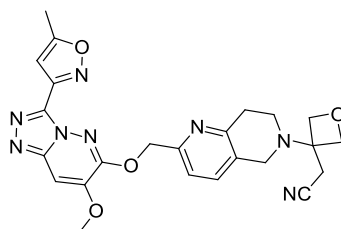
(1340) 3-(7-Metoxi-6-((6-(2-(metilsulfonil)etil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftalen-2-il)metoxi)-[1,2,4]triazolo[4,3-*b*]piridazin-3-il)-5-metilisoxazol



(1341) Se añadieron secuencialmente 3-(7-metoxi-6-((5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftalen-2-il)metoxi)-[1,2,4]triazolo[4,3-*b*]piridazinpíridin-3-il)-5-metilisoxazol (80 mg, 0,204 mmol), (metilsulfonil)etileno (108 mg, 1,02 mmol) y trietilamina (411 mg, 4,04 mmol) en 20 ml de MeOH, a continuación, la mezcla se agitó a la temperatura ambiente hasta el día siguiente. La mezcla se concentró y se filtró para obtener 30 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 30 %. RMN- ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,76 (s, 1H), 7,68 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,99 (s, 1H), 5,51 (s, 2H), 4,54-4,49 (m, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,75-3,70 (m, 6H), 3,15-3,10 (m, 5H), 2,55 (s, 3H). CL-EM: m/z $[M+H]^+$ = 500.

(1342) Realización 114

(1343) 2-(3-(2-(((7-Metoxi-3-(5-metilisoxazol-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-*b*]piridazin-6-il)oxi)metil)-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5*H*)-il)oxetan-3-il)acetonitrilo

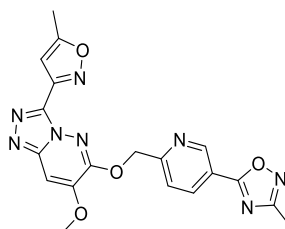


(1344) Se añadieron secuencialmente 3-(7-metoxi-6-((5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftalen-2-il)metoxi)-[1,2,4]triazolo[4,3-*b*]piridazinpíridin-3-il)-5-metilisoxazol (80 mg, 0,204 mmol), 2-(oxetan-3-iliden)acetonitrilo y trietilamina (60 mg, 0,612 mmol) en 5 ml de MeOH, a continuación, la mezcla se calentó a reflujo durante 2 días. La mezcla se acidificó con ácido acético, se concentró, y el residuo se purificó mediante una cromatografía en capa fina preparativa (diclorometano/metanol = 20/1) para obtener 37 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 37 %. RMN- ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,74 (s, 1H), 7,52 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,95 (s, 1H), 5,46 (s, 2H), 4,56 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 4,44

(d, $J = 6,5$ Hz, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,65 (s, 2H), 3,09 (s, 2H), 2,91 (d, $J = 5,3$ Hz, 2H), 2,75 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 2,55 (s, 3H). CL-EM: m/z $[M+H]^+ = 489$.

(1345) Realización 137

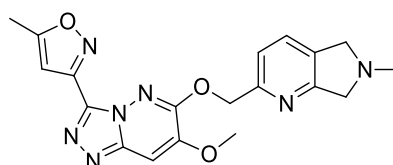
(1346) 5-(6-(((7-Metoxi-3-(5-metilisoxazol-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-*b*]piridazin-6-il)oxi)metil)piridin-3-il)-3-metil-1,2,4-oxadiazol



(1347) Se añadieron los materiales de partida ácido 6-(((7-metoxi-3-(5-metilisoxazol-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-*b*]piridazin-6-il)oxi)metil)nicotínico (382 mg, 1 mmol), *N*-hidroxiacetamida (74 mg, 1 mmol), EDCI (300 mg, 1,5 mmol), HOBt (200 mg, 1,5 mmol) y DIPEA (260 mg, 2 mmol) en DMF (10 ml), y la mezcla se agitó a 50 °C hasta el día siguiente. La solución de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, a continuación, el disolvente se evaporó y el residuo se purificó mediante una cromatografía en columna para obtener 140 mg de un compuesto de nicotinamida con un rendimiento del 31,9 %. Se añadieron el compuesto de nicotinamida y clorhidrato de trietilamina (10 mg, 0,07 mmol) en xileno (15 ml), a continuación, la mezcla se agitó a 140 °C durante 2 horas. La solución de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, a continuación, el disolvente se evaporó y el residuo se purificó mediante una placa preparativa para obtener 19 mg del compuesto del título con un rendimiento del 14,1 % en forma de un sólido de color blanco. RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) 9,23-9,32 (m, 1H) 8,52 (dd, $J = 8,07, 2,20$ Hz, 1H) 7,76-7,89 (m, 2H) 6,84 (s, 1H) 5,68 (s, 2H) 4,02 (s, 3H) 2,54 (s, 3H) 2,44 (s, 3H). CL-EM: m/z $[M+H]^+ = 421$.

(1348) Realización 160

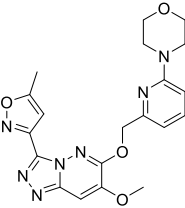
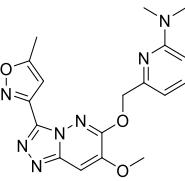
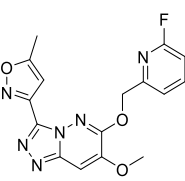
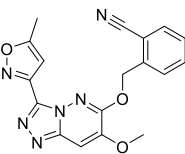
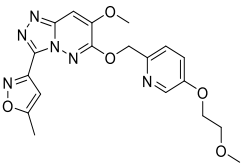
(1349) 3-(7-Metoxi-6-(6-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-2-il)metoxi)-[1,2,4]triazolo[4,3-*b*]piridazin-3-il)-5-metilisoxazol



(1350) Se disolvió (6-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-2-il)metanol (90 mg, 0,545 mmol) en tetrahidrofurano (3 ml). Se le añadió hexametildisilazida de litio (1 M) (0,57 ml, 0,572 mmol) a 0 °C y la reacción se llevó a cabo a la temperatura ambiente durante media hora. Se le añadió 3-(6-cloro-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[4,3-*b*]piridazin-3-il)-5-metilisoxazol (159 mg, 0,599 mmol) a 0 °C, a continuación, la mezcla se calentó a 50 °C y se hizo reaccionar hasta el día siguiente. La solución de reacción se vertió en

agua, se extrajo con diclorometano, se secó, se concentró y se separó mediante una cromatografía en columna (diclorometano:metanol = 30:1) para obtener el compuesto del título (45 mg, 21 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,52 (d, *J* = 3,2 Hz, 2H), 7,20 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 5,61 (s, 2H), 4,00-3,96 (m, 7H), 2,63 (s, 3H), 2,57 (s, 3H). CL-EM: *m/z* [M+H]⁺ = 394.

(1351) Las restantes realizaciones interconectan el núcleo madre con el fragmento correspondiente de acuerdo con métodos similares descritos anteriormente.

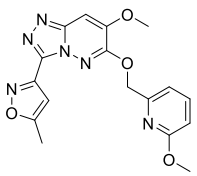
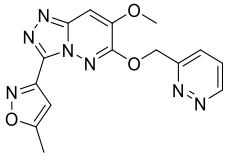
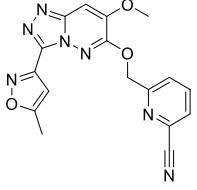
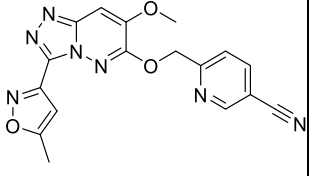
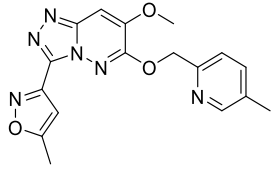
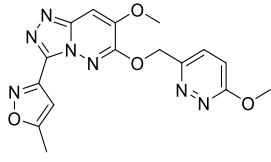
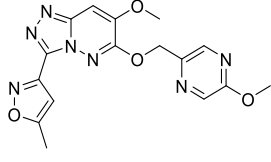
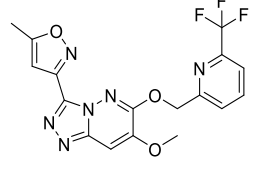
Realización	Estructura	Método de síntesis	Espectro de masas [M+H] ⁺	RMN- ¹ H (400 MHz)
2		A	424	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7,75 (s, 1H), 7,61 (dd, <i>J</i> = 7,3, 8,3 Hz, 1H), 6,92-6,76 (m, 3H), 5,38 (s, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,74-3,63 (m, 4H), 3,47-3,41 (m, 4H), 2,54 (d, <i>J</i> = 1,0 Hz, 3H)
3		A	382	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7,74 (s, 1H), 7,53 (t, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,74 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 1H), 6,60 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 5,35 (s, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,01 (s, 6H), 2,52 (s, 3H)
4		A	357	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,06 (c, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,58 (dd, <i>J</i> = 2,0, 7,3 Hz, 1H), 7,19 (dd, <i>J</i> = 2,2, 8,1 Hz, 1H), 6,89 (s, 1H), 5,51 (s, 2H), 4,00 (s, 3H), 2,55 (s, 3H)
5		A	363	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7,98-7,94 (m, 1H), 7,86-7,81 (m, 1H), 7,80-7,74 (m, 2H), 7,62 (dt, <i>J</i> = 1,2, 7,7 Hz, 1H), 6,96 (d, <i>J</i> = 1,0 Hz, 1H), 5,66 (s, 2H), 3,97 (s, 3H), 2,56 (s, 3H)
6		A	413	(CDCl ₃) δ 8,37 (d, <i>J</i> = 2,9 Hz, 1H), 7,67 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 7,25 (d, <i>J</i> = 2,9 Hz, 1H), 7,20 (s, 1H), 6,81 (d, <i>J</i> = 1,0 Hz, 1H), 5,59 (s, 2H), 4,20-4,15 (m, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,79-3,74 (m, 2H), 3,45 (s, 3H), 2,57 (d, <i>J</i> = 1,0 Hz, 3H)

7		A	399	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,21 (d, <i>J</i> = 5,4 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,17 (d, <i>J</i> = 5,9 Hz, 1H), 6,95 (d, <i>J</i> = 1,0 Hz, 1H), 5,52 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 2,53 (s, 3H)
8		A	422	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,33 (d, <i>J</i> = 2,9 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,62 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 7,46 (dd, <i>J</i> = 2,9, 8,3 Hz, 1H), 6,98 (d, <i>J</i> = 1,0 Hz, 1H), 5,48 (s, 2H), 4,13 (t, <i>J</i> = 6,1 Hz, 2H), 3,97 (s, 3H), 2,66 (t, <i>J</i> = 7,1 Hz, 2H), 2,60-2,51 (m, 3H), 2,08-2,00 (m, 2H)
9		A	427	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,30 (d, <i>J</i> = 2,9 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,60 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 7,44 (dd, <i>J</i> = 2,9, 8,3 Hz, 1H), 6,98 (d, <i>J</i> = 1,0 Hz, 1H), 5,47 (s, 2H), 4,11 (t, <i>J</i> = 6,4 Hz, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,48-3,45 (m, 2H), 3,28-3,21 (m, 3H), 2,56 (s, 3H), 1,96 (quint., <i>J</i> = 6,2 Hz, 2H)
10		A	413	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,41 (d, <i>J</i> = 5,9 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,20 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 6,97 (dd, <i>J</i> = 2,4, 5,4 Hz, 1H), 6,90 (s, 1H), 5,49 (s, 2H), 4,22-4,14 (m, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,70-3,60 (m, 2H), 3,28 (s, 3H), 2,55 (s, 3H)
13		B	419	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,66 (s, 1H), 7,82-7,91 (m, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,51-7,61 (m, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,22-6,35 (m, 1H), 5,53 (s, 2H), 3,99 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 2,38 (s. a., 2H), 2,19 (s. a., 2H), 1,68-1,79 (m, 2H), 1,55-1,65 (m, 2H)
14		B	379	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,62 (d, <i>J</i> = 4,40 Hz, 1H), 7,84-7,90 (m, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,63 (d, <i>J</i> = 7,83 Hz, 1H), 7,39 (dd, <i>J</i> = 6,85, 5,38 Hz, 1H), 6,82 (s, 1H), 5,59 (s, 2H), 4,08 (d, <i>J</i> = 6,85 Hz, 2H), 2,54 (s, 3H), 1,30-1,35 (m, 1H), 0,64 (dd, <i>J</i> = 7,83, 1,47 Hz, 2H), 0,39 (d, <i>J</i> = 4,89 Hz, 2H)

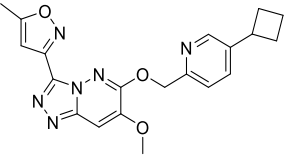
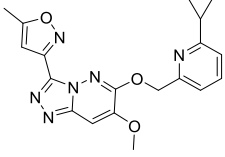
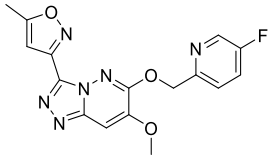
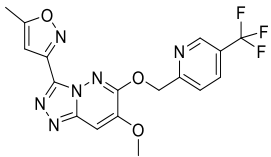
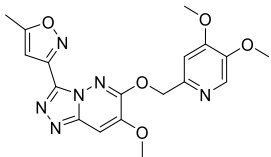
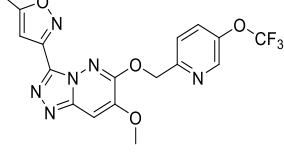
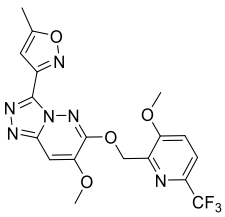
15		B	428	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7,87 (d, <i>J</i> = 9,1 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,27 (d, <i>J</i> = 9,0 Hz, 1H), 6,99 (d, <i>J</i> = 0,8 Hz, 1H), 5,67 (s, 2H), 4,49 (t, <i>J</i> = 6,6 Hz, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,48 (t, <i>J</i> = 6,3 Hz, 2H), 3,24 (s, 3H), 2,57 (s, 3H), 2,01 (t, <i>J</i> = 6,4 Hz, 2H)
16		B	353	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7,72-7,80 (m, 2H), 7,39-7,45 (m, 1H), 7,23-7,29 (m, 1H), 6,94 (s, 1H), 5,49 (s, 2H), 3,99 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 2,50-2,52 (m, 3H)
17		B	373	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,54 (d, <i>J</i> = 3,42 Hz, 1H), 8,05 (d, <i>J</i> = 1,47 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,44-7,51 (m, 1H), 6,81 (s, 1H), 5,69 (s, 2H), 3,98 (s, 3H), 2,53 (s, 3H)
18		B	373	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7,90-7,98 (m, 1H), 7,75-7,81 (m, 1H), 7,61-7,68 (m, 1H), 7,49-7,57 (m, 1H), 6,85-6,93 (m, 1H), 5,47-5,58 (m, 2H), 3,98-4,03 (m, 3H), 2,55-2,57 (m, 3H)
19		B	340	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,95 (d, <i>J</i> = 0,98 Hz, 1H), 8,64-8,75 (m, 2H), 7,77 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 5,63 (s, 2H), 3,99 (s, 3H), 2,55 (s, 3H)
20		B	373	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,67 (s. a., 1H), 8,01 (d, <i>J</i> = 6,36 Hz, 1H), 7,62-7,80 (m, 2H), 6,88 (s, 1H), 5,56 (s, 2H), 3,99 (s, 3H), 2,55 (s, 3H)
21		B	396	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9,61 (s. a., 2H), 8,83 (d, <i>J</i> = 1,47 Hz, 1H), 8,24 (dd, <i>J</i> = 8,31, 1,96 Hz, 1H), 7,74-7,81 (m, 2H), 6,94 (s, 1H), 5,62 (s, 2H), 3,99 (s, 3H), 2,88-2,97 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 1,22 (t, <i>J</i> = 7,34 Hz, 3H)

22		B	383	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7,68-7,81 (m, 2H), 7,17 (d, <i>J</i> = 7,34 Hz, 1H), 6,71-6,87 (m, 2H), 5,45 (s, 2H), 4,28 (d, <i>J</i> = 6,85 Hz, 2H), 4,00 (s, 3H), 2,53 (s, 3H), 1,28 (t, <i>J</i> = 6,85 Hz, 3H)
23		B	383	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,29 (d, <i>J</i> = 2,93 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,60 (d, <i>J</i> = 8,80 Hz, 1H), 7,42 (dd, <i>J</i> = 8,56, 2,69 Hz, 1H), 6,98 (s, 1H), 5,46 (s, 2H), 4,11 (c, <i>J</i> = 6,85 Hz, 2H), 3,97 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 1,34 (t, <i>J</i> = 6,85 Hz, 3H)
24		B	405	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,53 (s, 1H), 7,67-7,83 (m, 3H), 7,14-7,55 (t, <i>J</i> = 72 Hz, 1H), 6,91 (s, 1H), 5,55 (s, 2H), 3,99 (s, 3H), 2,55 (s, 3H)
25		B	397	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,27 (d, <i>J</i> = 2,45 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,59 (d, <i>J</i> = 8,80 Hz, 1H), 7,40-7,48 (m, 1H), 6,98 (s, 1H), 5,46 (s, 2H), 4,65-4,76 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 1,28 (d, <i>J</i> = 5,87 Hz, 6H)
26		B	414	(CDCl ₃) δ 7,95 (d, <i>J</i> = 8,80 Hz, 1H), 7,25 (s. a., 1H), 7,08 (d, <i>J</i> = 9,29 Hz, 1H), 6,82 (s, 1H), 5,78 (s, 2H), 4,68-4,74 (m, 2H), 4,01 (s, 3H), 3,77-3,84 (m, 2H), 3,45 (s, 3H), 2,58 (s, 3H)
27		B	423	(CDCl ₃) δ 8,02 (d, <i>J</i> = 9,29 Hz, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,03 (d, <i>J</i> = 9,29 Hz, 1H), 6,82 (s, 1H), 5,78 (s, 2H), 4,67 (t, <i>J</i> = 5,87 Hz, 2H), 4,01 (s, 3H), 2,58 (s, 3H), 2,53-2,57 (m, 2H), 2,22 (quint., <i>J</i> = 6,48 Hz, 2H)
29		A	364	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,86 (d, <i>J</i> = 4,89 Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,91-7,83 (m, 1H), 7,77 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 5,63 (s, 2H), 4,01 (s, 3H), 2,55 (s, 3H)

30		B	364	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,88-8,81 (m, 1H), 8,41 (dd, <i>J</i> = 7,83, 1,47 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,61 (dd, <i>J</i> = 7,83, 4,89 Hz, 1H), 6,82 (s, 1H), 5,75 (s, 2H), 3,98 (s, 3H), 2,53 (s, 3H)
31		B	340	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9,26-9,12 (m, 1H), 8,83 (d, <i>J</i> = 4,89 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,67 (d, <i>J</i> = 4,89 Hz, 1H), 6,74 (s, 1H), 5,58 (s, 2H), 4,01 (m, 3H), 2,52 (s, 3H)
32		B	383	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,56 (s, 1H), 7,80 (d, <i>J</i> = 5,9 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,62 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 6,88 (s, 1H), 5,55 (s, 2H), 4,47 (s, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,30 (s, 3H), 2,55 (s, 3H)
34		C	339	(DMSO- <i>d</i> ₆): δ 8,63-8,61 (m, 1H), 7,89-7,85 (m, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,63-7,61 (m, 1H), 7,41-7,38 (m, 1H), 6,88 (s, 1H), 5,55 (s, 2H), 4,00 (s, 3H), 2,55 (s, 3H)
35		B	410	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9,00 (d, <i>J</i> = 1,7 Hz, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,22 (dd, <i>J</i> = 8,1, 2,1 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,70 (d, <i>J</i> = 8,1 Hz, 1H), 6,83 (s, 1H), 5,60 (s, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,30-3,27 (m, 2H), 2,53 (s, 3H), 1,12 (t, <i>J</i> = 7,2 Hz, 3H)
36		B	423	(CDCl ₃) δ 7,81 (d, <i>J</i> = 9,78 Hz, 1H) 7,25 (s, 1H) 6,94 (d, <i>J</i> = 9,29 Hz, 1H) 6,79 (s, 1H) 5,42-5,48 (m, 2H) 4,29 (t, <i>J</i> = 6,60 Hz, 2H) 4,02 (s, 3H) 2,52-2,61 (m, 3H) 2,39-2,47 (m, 2H) 2,20 (quint., <i>J</i> = 6,97 Hz, 2H)
37		B	369	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,30 (d, <i>J</i> = 2,7 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,61 (d, <i>J</i> = 8,6 Hz, 1H), 7,43 (dd, <i>J</i> = 8,6, 2,8 Hz, 1H), 6,97 (s, 1H), 5,46 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 2,54 (s, 3H)

38		B	369	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7,78-7,71 (m, 2H), 7,18 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1H), 6,84-6,77 (m, 2H), 5,44 (s, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 2,52 (s, 3H)
39		B	340	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9,23 (dd, <i>J</i> = 4,9, 1,5 Hz, 1H), 7,92 (dd, <i>J</i> = 8,5, 1,5 Hz, 1H), 7,76 (dd, <i>J</i> = 7,8, 5,6 Hz, 2H), 6,87 (d, <i>J</i> = 0,6 Hz, 1H), 5,76 (s, 2H), 3,98 (s, 3H), 2,53 (s, 3H)
40		B	364	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,11 (t, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 8,03 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 7,94 (d, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 5,60 (s, 2H), 3,99 (s, 3H), 2,54 (s, 3H)
41		B	364	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9,05 (s, 1H), 8,37 (dd, <i>J</i> = 8,2, 2,1 Hz, 1H), 7,82-7,77 (m, 2H), 6,80 (s, 1H), 5,64 (s, 2H), 4,00 (s, 3H), 2,53 (s, 3H)
42		B	353	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,43 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,66 (d, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 7,51 (d, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 6,91 (s, 1H), 5,48 (s, 2H), 3,97 (s, 3H), 2,54 (s, 3H), 2,29 (s, 3H)
43		B	370	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7,87 (d, <i>J</i> = 9,1 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,28 (d, <i>J</i> = 9,1 Hz, 1H), 6,97 (s, 1H), 5,65 (s, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,96 (s, 3H), 2,55 (s, 3H)
44		B	370	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,55 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 5,51 (s, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 2,55 (s, 3H)
45		C	407	(DMSO- <i>d</i> ₆): 8,20-8,16 (m, 1H), 7,96-7,91 (m, 2H), 7,78 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 5,65 (s, 2H), 4,00 (s, 3H), 2,53-2,50 (m, 3H)

49		C	370	(DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9,00 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,53 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 6,91 (s, 1H), 5,70 (s, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 2,55 (s, 3H)
50		B	383	(DMSO- <i>d</i> ₆) 7,87 (t, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,52 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 7,40 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 6,90 (s, 1H), 5,52 (s, 2H), 4,50 (s, 2H), 3,98 (s, 3H), 2,54 (s, 3H)
51		B	369	(DMSO- <i>d</i> ₆) 8,41 (d, <i>J</i> = 5,4 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,19 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 6,96 (dd, <i>J</i> = 2,4, 5,4 Hz, 1H), 6,89 (s, 1H), 5,47 (s, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 2,53 (s, 3H)
52		B	369	(DMSO- <i>d</i> ₆) 8,14 (d, <i>J</i> = 3,9 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,55 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 7,42 (dd, <i>J</i> = 4,4, 8,3 Hz, 1H), 6,89 (s, 1H), 5,52 (s, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 2,52 (s, 3H)
53		B	417	(DMSO- <i>d</i> ₆) 9,09 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 8,37 (dd, <i>J</i> = 2,4, 8,3 Hz, 1H), 7,86 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 5,67 (s, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,27 (s, 3H), 2,53 (s, 3H)
54		B	375	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,61 (d, <i>J</i> = 4,6 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,86 (td, <i>J</i> = 7,7, 1,5 Hz, 1H), 7,62 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,38 (dd, <i>J</i> = 7,1, 5,2 Hz, 1H), 6,88 (s, 1H), 5,62 (s, 2H), 2,57 (s, 3H)
55		B	427	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,40 (d, <i>J</i> = 5,4 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,20 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 6,96 (dd, <i>J</i> = 2,4, 5,4 Hz, 1H), 6,91 (d, <i>J</i> = 1,0 Hz, 1H), 5,49 (s, 2H), 4,10 (s, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,46-3,41 (m, 2H), 3,22 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 1,94 (quint., <i>J</i> = 6,4 Hz, 2H)

56		C	393	(DMSO- <i>d</i> ₆): δ 8,48 (s, 1H), 7,77 (s, 2H), 7,59-7,57 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 6,91 (s, 1H), 5,51 (s, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,58-3,56 (m, 1H), 2,55 (s, 3H), 2,33-2,32 (m, 2H), 2,15-2,10 (m, 2H), 2,02-1,99 (m, 1H), 1,86-1,83 (m, 1H)
57		C	379	(DMSO- <i>d</i> ₆): δ 7,77 (s, 1H), 7,72-7,68 (t, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 7,34-7,32 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 7,27-7,25 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 6,83 (s, 1H), 5,46 (s, 2H), 3,99 (s, 3H), 2,54 (s, 3H), 2,13-2,10 (m, 1H), 0,95-0,93 (m, 2H), 0,89-0,88 (m, 2H)
58		C	357	(DMSO- <i>d</i> ₆): δ 8,63-8,63 (m, 1H), 7,84-7,79 (m, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,76-7,73 (m, 1H), 6,94 (s, 1H), 5,55 (s, 2H), 3,99 (s, 3H), 2,56 (s, 3H)
59		C	407	(DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9,02 (s, 1H), 8,31-8,29 (d, <i>J</i> = 10 Hz, 1H), 7,85-7,83 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 5,68 (s, 2H), 4,02 (s, 3H), 2,54 (s, 3H)
60		C	399	(DMSO- <i>d</i> ₆): δ 8,19 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 5,44 (s, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 2,56 (s, 3H)
61		C	423	(DMSO- <i>d</i> ₆): δ 8,77 (s, 1H), 8,00-7,98 (d, <i>J</i> = 10,4 Hz, 1H), 7,81-7,78 (m, 2H), 6,87 (s, 1H), 5,61 (s, 2H), 4,00 (s, 3H), 2,55 (s, 3H)
62		B	437	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7,96 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 7,80-7,73 (m, 2H), 6,95 (s, 1H), 5,59 (s, 2H), 3,97 (d, <i>J</i> = 2,9 Hz, 6H), 2,54 (s, 3H)

64		B	379	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9,14 (d, <i>J</i> = 7,1 Hz, 8H), 8,24 (d, <i>J</i> = 2,2 Hz, 9H), 7,78 (s, 8H), 7,20 (d, <i>J</i> = 7,1 Hz, 9H), 6,86 (s, 7H), 6,72 (d, <i>J</i> = 1,5 Hz, 8H), 5,62 (s, 13H), 4,02 (s, 21H), 2,51 (s. a., 18H)
65		B	379	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,66-8,36 (m, 1H), 7,50-7,22 (m, 7H), 7,15-7,04 (m, 2H), 4,94 (s, 2H), 4,07-3,99 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 1,99 (s, 1H), 1,36 (s. a., 9H), 1,20-1,14 (m, 1H)
66		B	452	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,16 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,74 (d, <i>J</i> = 8,0Hz, 1H), 6,92 (s, 1H), 5,68 (s, 2H), 4,59 (s, 2H), 4,01 (s, 3H), 3,72 (t, <i>J</i> = 5,2 Hz, 2H), 3,58 (t, <i>J</i> = 5,2 Hz, 2H), 3,26 (s, 3H), 2,55 (s, 3H)
67		C	422	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,14 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,74 (d, <i>J</i> = 8,0Hz, 1H), 6,92 (s, 1H), 5,67 (s, 2H), 4,56 (s, 2H), 4,01 (s, 3H), 3,58 (c, <i>J</i> = 7,2 Hz, 2H), 2,55 (s, 3H) 1,19 (t, <i>J</i> = 7,2 Hz, 3H)
68		C	408	(DMSO- <i>d</i> ₆): δ 7,76 (s, 1H), 7,71 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,46 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 6,98 (s, 1H), 5,51 (s, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,90 (d, <i>J</i> = 11,6 Hz, 4H), 2,75-7,73 (m, 2H), 2,56 (s, 3H), 1,12-1,10 (m, 3H)
70		D	412	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7,99-7,95 (m, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,66-7,64 (m, 1H), 7,56-7,54 (m, 1H), 6,89 (s, 1H), 5,61 (s, 2H), 4,11-4,08 (m, 1H), 4,06-4,03 (m, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,88-3,85 (m, 1H), 3,83-3,80 (m, 1H), 2,54 (s, 3H)

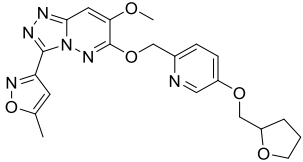
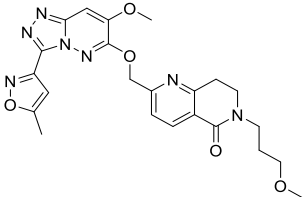
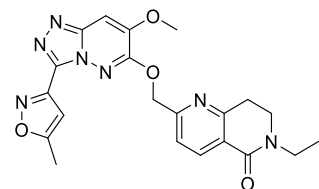
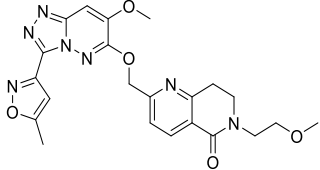
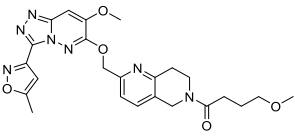
71		D	412	(DMSO- <i>d</i> ₆): δ 8,81 (s, 1H), 8,04-8,02 (m, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,73-7,71 (m, 1H), 6,87 (s, 1H), 5,59 (s, 2H), 4,00-3,95 (m, 5H), 3,82-3,78 (m, 2H), 2,55 (s, 3H)
72		B	370	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,63 (d, <i>J</i> = 4,9 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,27 (d, <i>J</i> = 5,4 Hz, 1H), 6,76 (d, <i>J</i> = 1,0 Hz, 1H), 5,51 (s, 2H), 4,02 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 2,53 (d, <i>J</i> = 1,0 Hz, 3H)
73		B	393	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,27 (s, 1H), 8,19 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,67 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 6,94 (s, 1H), 5,66 (s, 2H), 4,07 (s, 3H), 3,97 (s, 3H), 2,53 (s, 3H)
74		B	369	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7,75 (t, <i>J</i> = 7,1 Hz, 2H), 7,70 (s, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,27 (t, <i>J</i> = 6,8 Hz, 1H), 5,30 (s, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,48 (s, 3H), 2,55 (s, 3H)
75		B	413	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7,75 (dd, <i>J</i> = 2,0, 6,8 Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,68 (dd, <i>J</i> = 2,4, 6,8 Hz, 1H), 7,00 (d, <i>J</i> = 1,0 Hz, 1H), 6,27 (t, <i>J</i> = 6,6 Hz, 1H), 5,31 (s, 2H), 4,11 (t, <i>J</i> = 5,4 Hz, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,59 (t, <i>J</i> = 5,4 Hz, 2H), 3,24 (s, 3H), 2,55 (d, <i>J</i> = 1,0 Hz, 3H)
76		B	383	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7,81-7,70 (m, 2H), 7,67 (s, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,30 (t, <i>J</i> = 6,8 Hz, 1H), 5,30 (s, 2H), 3,98-3,93 (m, 2H), 3,55 (s, 3H), 2,52 (d, <i>J</i> = 12,7 Hz, 3H), 1,27-1,16 (m, 3H)
77		B	476	(CDCl ₃) δ 7,49 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 7,39 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 7,21 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 5,60 (s, 2H), 4,01 (s, 3H), 3,91 (s, 2H), 3,20 (c, <i>J</i> = 9,5 Hz, 2H), 3,11 (s, 4H), 2,58 (s, 3H)

78		D	394	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7,74 (s, 1H), 7,49 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 7,38 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 6,99 (s, 1H), 5,46 (s, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,87 (s, 2H), 3,04 (t, <i>J</i> = 5,9 Hz, 2H), 2,85-2,75 (m, 2H), 2,56 (s, 3H)
80		E	452	(CDCl ₃) δ 7,43 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 7,38 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 7,23 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 5,55 (s, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,70 (s, 2H), 3,59 (t, <i>J</i> = 5,6 Hz, 2H), 3,40-3,32 (m, 3H), 3,06 (t, <i>J</i> = 6,1 Hz, 2H), 2,90 (t, <i>J</i> = 6,1 Hz, 2H), 2,76 (t, <i>J</i> = 5,4 Hz, 2H), 2,55 (s, 3H)
81		E	462	(CDCl ₃) δ 7,55 (d, <i>J</i> = 7,3 Hz, 1H), 7,50 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 7,24 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 5,58 (s, 2H), 4,86-4,73 (m, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,91 (m, 2H), 3,12-3,02 (m, 2H), 2,54 (s, 3H), 1,83 (m, 1H), 1,07-0,92 (m, 2H), 0,81 (m, 2H)
82		E	448	(CDCl ₃) δ 7,51-7,36 (m, 2H), 7,23 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 5,57 (s, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,76 (s, 2H), 3,09 (d, <i>J</i> = 5,4 Hz, 2H), 2,97 (d, <i>J</i> = 5,4 Hz, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,48 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 2H), 0,97 (m, 1H), 0,59 (m, 2H), 0,19 (m, 2H)
83		E	436	(CDCl ₃) δ 7,48-7,38 (m, 2H), 7,24 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 5,56 (s, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,78 (m, 2H), 3,09-2,94 (m, 5H), 2,55 (s, 3H), 1,17 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 6H)
85		B	414	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,53 (d, <i>J</i> = 0,98 Hz, 1H) 8,37 (s, 1H) 7,74 (s, 1H) 7,00 (s, 1H) 5,53 (s, 2H) 4,38-4,48 (m, 2H) 3,96 (s, 3H) 3,62 -3,72 (m, 2H) 3,29 (s, 3H) 2,57 (s, 3H)

86		B	428	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,53 (s, 1H) 8,33 (s, 1H) 7,73 (s, 1H) 7,01 (s, 1H) 5,52 (s, 2H) 4,35 (t, <i>J</i> = 6,36 Hz, 2H) 3,96 (s, 3H) 3,45 (t, <i>J</i> = 6,11 Hz, 2H) 3,23 (s, 3H) 2,56 (s, 3H) 1,90-2,05 (m, 2H)
89		B	394	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,77-8,86 (m, 1H) 8,13-8,19 (m, 1H) 7,78 (s, 1H) 7,71-7,76 (m, 1H) 6,85-6,96 (m, 1H) 5,67 (s, 2H) 4,45 (s, 2H) 4,01 (s, 3H) 2,55 (s, 3H)
90		E	447	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7,74 (s, 1H), 7,52 (d, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 7,39 (d, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 6,94 (s, 1H), 5,46 (s, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,66 (s, 2H), 2,89 (d, <i>J</i> = 5,4 Hz, 2H), 2,83 (t, <i>J</i> = 5,7 Hz, 2H), 2,76 (s, 4H), 2,54 (s, 3H)
91		F	461	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,22-8,31 (m, 1H) 7,77 (s, 1H) 7,59-7,66 (m, 1H) 6,91 (s, 1H) 5,59 (s, 2H) 4,01 (s, 3H) 3,75 (d, <i>J</i> = 8,80 Hz, 3H) 3,16 (t, <i>J</i> = 6,60 Hz, 2H) 2,86 (t, <i>J</i> = 6,60 Hz, 2H) 2,55 (s, 3H)
92		B	436	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,01-8,05 (m, 1H) 7,73-7,76 (m, 1H) 7,57-7,60 (m, 1H) 7,35-7,39 (m, 1H) 6,94 (s, 1H) 6,49 (d, <i>J</i> = 3,42 Hz, 1H) 5,61 (s, 2H) 4,41 (t, <i>J</i> = 5,62 Hz, 2H) 3,97 (s, 3H) 3,68 (t, <i>J</i> = 5,38 Hz, 2H) 3,20 (s, 3H) 2,53 (s, 3H)
93		B	450	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,02 (d, <i>J</i> = 7,83 Hz, 1H) 7,74 (s, 1H) 7,58 (d, <i>J</i> = 3,42 Hz, 1H) 7,36 (d, <i>J</i> = 7,83 Hz, 1H) 6,92 (s, 1H) 6,50 (d, <i>J</i> = 3,42 Hz, 1H) 5,60 (s, 2H) 4,29 (t, <i>J</i> = 7,09 Hz, 2H) 3,97 (s, 3H) 3,25 (t, <i>J</i> = 6,11 Hz, 2H) 3,18-3,20 (m, 3H) 2,52 (s, 3H) 1,94-2,04 (m, 2H)

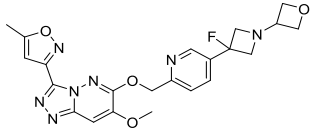
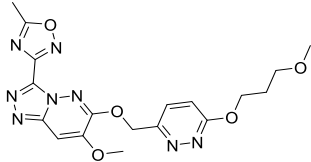
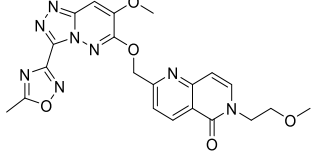
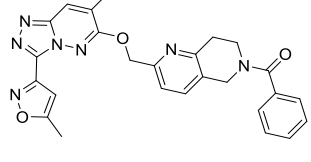
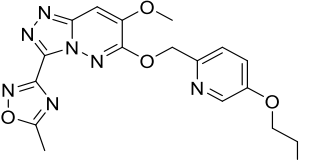
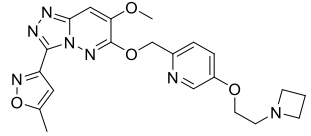
94		B	392	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7,97-8,06 (m, 1H) 7,74 (s, 1H) 7,51-7,62 (m, 1H) 7,30-7,41 (m, 1H) 6,95 (s, 1H) 6,39-6,53 (m, 1H) 5,60 (s, 2H) 3,97 (s, 3H) 3,83 (s, 3H) 2,52 (s, 3H)
95		D	440	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,71 (d, <i>J</i> = 1,47 Hz, 1H) 7,92 (dd, <i>J</i> = 8,07, 2,20 Hz, 1H) 7,76 (s, 1H) 7,66 (d, <i>J</i> = 8,31 Hz, 1H) 6,87 (s, 1H) 5,48 -5,61 (m, 2H) 3,99 (s, 3H) 2,92-3,07 (m, 3H) 2,64 (t, <i>J</i> = 12,47 Hz, 1H) 2,55 (s, 3H) 2,08-2,25 (m, 1H) 1,93-2,07 (m, 2H) 1,69-1,82 (m, 1H) 1,56 (d, <i>J</i> = 13,21 Hz, 1H)
96		D	408	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,60 (d, <i>J</i> = 1,96 Hz, 1H) 7,89 (dd, <i>J</i> = 8,07, 2,20 Hz, 1H) 7,74 (s, 1H) 7,63 (d, <i>J</i> = 8,31 Hz, 1H) 6,90 (s, 1H) 5,52 (s, 2H) 3,91-4,03 (m, 3H) 3,62 (dd, <i>J</i> = 10,76, 8,31 Hz, 2H) 3,47-3,53 (m, 2H) 3,40 (ddd, <i>J</i> = 11,37, 8,44, 3,18 Hz, 3H) 3,06-3,13 (m, 1H) 2,55 (s, 3H) 2,38 (ddd, <i>J</i> = 19,44, 7,21, 3,18 Hz, 1H) 1,88-2,01 (m, 1H)
97		B	392	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7,88-7,97 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,67 (d, <i>J</i> = 3,4 Hz, 1H), 7,43 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H) 7,02 (s, 1H) 6,57 (d, <i>J</i> = 2,9 Hz, 1H) 5,61 (s, 2H) 3,97 (s, 3H) 3,83 (s, 3H) 2,56 (s, 3H)
98		D	380	(DMSO- <i>d</i> ₆): δ 7,78 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,58 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 5,63 (s, 2H), 4,26 (s, 2H), 4,20 (s, 2H), 4,06 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 3H), 2,60 (s, 3H)
99		E	438	(CD ₃ OD): δ 7,74 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,58 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 5,62 (s, 2H), 4,08-4,05 (m, 7H), 3,65-3,62 (m, 2H), 3,40 (s, 3H), 3,02-2,99 (m, 2H), 2,60 (s, 3H)

100		C	422	(CD ₃ OD): δ 7,99 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 5,65 (s, 2H), 4,47 (s, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,66-3,60 (m, 2H), 2,48 (s, 3H), 1,23-1,17 (m, 3H)
101		C	393	(DMSO- d_6): δ 8,48 (s, 1H), 8,14 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,57 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,98 (s, 1H), 5,65 (s, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 2,54 (s, 3H)
102		E	422	(CD ₃ OD): δ 7,66 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,39 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 5,52 (s, 2H), 4,02 (s, 2H), 3,99 (s, 2H), 3,96 (s, 3H), 2,87-2,82 (m, 1H), 2,49 (s, 3H), 1,15-1,14 (m, 6H)
103		D	422	(DMSO- d_6): δ 7,79-7,75 (m, 2H), 7,42 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,93 (s, 1H), 5,52 (s, 2H), 4,00 (m, 3H), 3,03-3,00 (m, 1H), 2,92-2,90 (m, 1H), 2,76-2,74 (m, 1H), 2,67-2,61 (m, 1H), 2,58 (s, 3H), 2,45-2,42 (m, 1H), 1,91-1,88 (m, 1H), 1,66-1,43 (m, 3H)
104		C	379	(DMSO- d_6): δ 8,36 (s, 1H), 8,26 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,48 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,89 (s, 1H), 6,10 (s, 2H), 3,97 (s, 3H), 2,50 (s, 3H)
105		B	379	(DMSO- d_6) δ 8,31 (s, 1H), 8,18 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,46 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 6,96 (s, 1H), 5,64 (s, 2H), 3,97 (s, 3H), 2,54 (s, 3H)

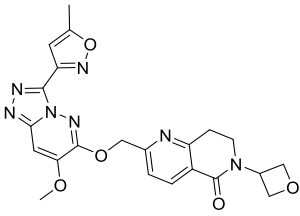
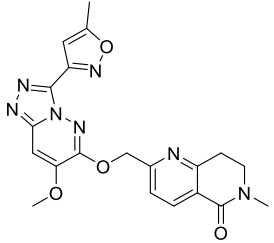
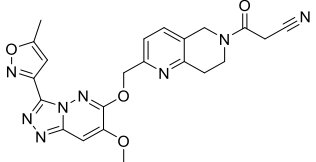
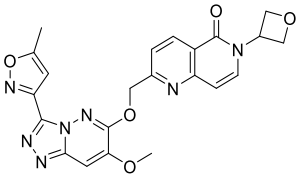
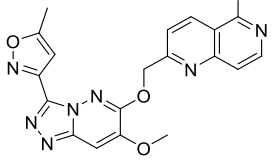
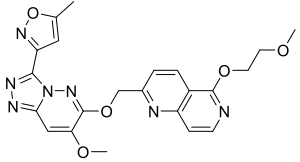
106		B	439	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,32 (d, <i>J</i> = 2,6 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,60 (d, <i>J</i> = 8,6 Hz, 1H), 7,45 (dd, <i>J</i> = 8,5, 2,7 Hz, 1H), 6,98 (s, 1H), 5,47 (s, 2H), 4,15 (dt, <i>J</i> = 10,4, 5,3 Hz, 1H), 4,11-4,00 (m, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,83-3,63 (m, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,05-1,97 (m, 1H), 1,94-1,78 (m, 2H), 1,72–1,62 (m, 1H)
107		B	480	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,23 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,61 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 6,92 (s, 1H), 5,58 (s, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,64 (t, <i>J</i> = 6,7 Hz, 2H), 3,52 (t, <i>J</i> = 7,1 Hz, 2H), 3,36 (t, <i>J</i> = 6,2 Hz, 2H), 3,22 (s, 3H), 3,14 (d, <i>J</i> = 6,6 Hz, 2H), 2,55 (s, 3H), 1,82-1,78 (m, 2H)
109		B	436	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,22 (d, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,59 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 6,90 (s, 1H), 5,55 (s, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,64 (t, <i>J</i> = 6,7 Hz, 2H), 3,51 (dd, <i>J</i> = 14,2, 7,1 Hz, 2H), 3,12 (t, <i>J</i> = 6,7 Hz, 2H), 2,53 (s, 3H), 1,11 (t, <i>J</i> = 7,1 Hz, 3H)
110		B	466	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,23 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,61 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 6,91 (s, 1H), 5,58 (s, 2H), 4,01 (s, 3H), 3,74-3,62 (m, 4H), 3,53 (t, <i>J</i> = 5,5 Hz, 2H), 3,26 (s, 3H), 3,11 (t, <i>J</i> = 6,7 Hz, 2H), 2,55 (s, 3H)
112		G	494	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7,74 (s, 1H), 7,68 (t, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1H), 7,48 (t, <i>J</i> = 6,5 Hz, 1H), 6,97 (s, 1H), 5,48 (s, 2H), 4,67 (d, <i>J</i> = 18,3 Hz, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,77 (d, <i>J</i> = 4,9 Hz, 2H), 3,32-3,28 (m, 2H), 3,20-3,16 (m, 3H), 2,93-2,88 (m, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,46-2,37 (m, 2H), 1,75-1,70 (m, 2H)

115		G	436	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7,72-7,75 (m, 1H) 7,64-7,71 (m, 1H) 7,44-7,51 (m, 1H) 6,94-7,01 (m, 1H) 5,44-5,51 (m, 2H) 4,61-4,72(m, 2H) 3,98 (s, 3H) 3,74-3,80 (m, 2H) 2,96-3,02 (m, 1H) 2,82-2,90 (m, 1H) 2,55 (s, 3H) 2,11 (s, 3H)
116		D	422	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,50 (s, 1H), 7,79-7,67 (m, 2H), 7,60 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 6,88 (s, 1H), 5,51 (s, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,30 (m, 2H), 2,94 (dd, <i>J</i> = 12,1, 9,3 Hz, 4H), 2,54 (s, 3H), 1,87 (d, <i>J</i> = 22,5 Hz, 4H)
117		B	378	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,08 (d, <i>J</i> = 2,2 Hz, 1H), 7,81-7,75 (m, 2H), 7,26 (dd, <i>J</i> = 8,8, 6,9 Hz, 1H), 7,19 (d, <i>J</i> = 6,1 Hz, 1H), 6,83 (d, <i>J</i> = 0,7 Hz, 1H), 6,75 (d, <i>J</i> = 2,2 Hz, 1H), 5,95 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 2,48 (s, 3H)
118		C	393	(CD ₃ OD) δ 8,40 (s, 1H), 8,10-8,07 (m, 1H), 7,69-7,67 (m, 1H), 7,48 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 5,75 (s, 2H), 4,06 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 2,57 (s, 3H)
119		D	396	(CDCl ₃) δ 7,18 (s, 1H), 6,98-6,96 (m, 1H), 6,91-6,89 (m, 1H), 6,79 (s, 1H), 5,39 (s, 2H), 4,91 (s, 1H), 4,24-4,22 (m, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,58-3,55 (m, 2H), 2,56 (s, 3H).
120		D	394	(CD ₃ OD) δ 7,63 (s, 1H), 7,54-7,52 (m, 1H), 7,51 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 5,57 (s, 2H), 4,08 (s, 3H), 4,04 (s, 2H), 3,14-3,10 (m, 2H), 2,91-2,88 (m, 2H), 2,61 (s, 3H)
121		C	397	(CD ₃ OD) δ 8,08 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 5,50 (s, 2H), 4,38-4,32 (m, 4H), 4,06 (s, 3H), 2,60 (s, 3H)

122		C	478	(DMSO-d ₆) δ 7,80-7,77 (m, 2H), 7,45-7,43 (m, 1H), 7,31-7,29 (m, 1H), 6,90 (s, 1H), 5,52 (s, 2H), 4,53-4,36 (m, 4H), 3,99 (s, 3H), 3,38-3,35 (m, 1H), 2,94-2,88 (m, 1H), 2,75-2,69 (m, 2H), 2,54 (s, 3H), 1,94-1,85 (m, 2H), 1,75-1,68 (m, 2H), 1,56-1,48 (m, 2H)
123		D	408	(CD ₃ OD) δ 7,88-7,84 (m, 1H), 7,63-7,61 (m, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,39-7,37 (m, 1H), 6,87 (s, 1H), 5,62 (s, 2H), 4,09 (s, 3H), 3,86-3,83 (m, 1H), 3,74-3,70 (m, 1H), 3,5-3,58 (m, 2H), 3,49-3,42 (m, 1H), 2,59 (s, 3H), 2,54-2,47 (m, 1H), 2,24-2,19 (m, 1H)
124		C	426	(CD ₃ OD) δ 8,72 (s, 1H), 8,03-8,00 (m, 1H), 7,76-7,74 (m, 1H), 7,44 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 5,61 (s, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,79-3,64 (m, 4H), 2,53 (s, 3H), 2,42 (s, 3H)
125		D	426	(CD ₃ OD) δ 7,80-7,76 (m, 1H), 7,52-7,50 (m, 2H), 7,39 (s, 1H), 6,74 (s, 1H), 5,52 (s, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,23-3,15 (m, 4H), 2,46 (s, 3H), 2,30-2,20 (m, 2H)
126		D	422	(CD ₃ OD) δ 7,84-7,80 (m, 1H), 7,55-7,54 (m, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,31-7,29 (m, 1H), 6,90 (s, 1H), 5,60 (s, 2H), 4,08 (s, 3H), 3,23-3,19 (m, 2H), 2,95-2,89 (m, 1H), 2,84-2,77 (m, 2H), 2,59 (s, 3H), 1,96-1,92 (m, 2H), 1,81-1,77 (m, 2H)
127		C	440	(CD ₃ OD) δ 8,77 (s, 1H), 8,07-8,05 (m, 1H), 7,81-7,79 (m, 1H), 7,50 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 5,66 (s, 2H), 4,07 (s, 3H), 3,86-3,74 (m, 4H), 2,75-7,72 (m, 2H), 2,57 (s, 3H), 1,08-1,04 (m, 3H)

128		C	468	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,82-8,81 (m, 1H), 8,06-8,04 (m, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,73-7,71 (m, 1H), 6,86 (s, 1H), 5,59 (s, 2H), 4,61-4,58 (m, 2H), 4,41-4,38 (m, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,92-3,86 (m, 1H), 3,79-3,64 (m, 4H), 2,55 (s, 3H)
129		B	429	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7,93 (d, <i>J</i> = 9,3 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,25 (d, <i>J</i> = 9,3 Hz, 1H), 5,61 (s, 2H), 4,47 (t, <i>J</i> = 6,4 Hz, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,46 (t, <i>J</i> = 6,4 Hz, 2H), 3,23 (s, 3H), 2,74 (s, 3H), 1,99 (t, <i>J</i> = 6,4 Hz, 2H)
130		B	465	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,58 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,71 (t, <i>J</i> = 8,1 Hz, 3H), 6,68 (d, <i>J</i> = 7,3 Hz, 1H), 5,65 (s, 2H), 4,15 (t, <i>J</i> = 5,1 Hz, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,62 (t, <i>J</i> = 5,1 Hz, 2H), 3,24 (s, 3H), 2,73 (s, 3H)
131		G	498	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7,94 (d, <i>J</i> = 7,3 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,70-7,56 (m, 1H), 7,54-7,37 (m, 5H), 6,97 (s, 1H), 5,49 (s, 2H), 4,81 (s. a., 1H), 4,64 (s. a., 1H), 3,98 (s, 3H), 3,67 (s. a., 2H), 2,98 (s. a., 2H), 2,55 (s, 3H)
132		B	414	(CDCl ₃) δ 7,80 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 7,20 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,79 (dd, <i>J</i> = 2,9, 8,8 Hz, 1H), 5,08 (s, 2H), 3,69-3,66 (m, 2H), 3,52 (s, 2H), 2,94 (s, 3H), 2,26 (s, 3H)
133		C	438	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,32 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,63 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 7,46 (dd, <i>J</i> = 2,9, 8,8 Hz, 1H), 6,99 (s, 1H), 5,49 (s, 2H), 4,16 (s. a., 2H), 3,98 (s, 3H), 3,65 (s. a., 4H), 3,15 (s. a., 2H), 2,57 (s, 3H), 2,21-2,10 (m, 2H)

134		B	438	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,25 (d, <i>J</i> = 2,9 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,61 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 7,37 (dd, <i>J</i> = 2,9, 8,3 Hz, 1H), 6,98 (s, 1H), 5,49 (s, 2H), 5,13 (t, <i>J</i> = 6,1 Hz, 1H), 4,07-4,00 (m, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,80-3,73 (m, 2H), 2,93 (c, <i>J</i> = 7,2 Hz, 2H), 2,56 (s, 3H), 1,10 (t, <i>J</i> = 7,1 Hz, 3H)
135		B	378	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,07 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,70-7,62 (m, 2H), 7,33-7,21 (m, 2H), 7,03 (s, 1H), 5,82 (s, 2H), 3,92 (s, 3H), 2,53 (s, 3H)
136		B	419	(DMSO- <i>d</i> ₆) □ 8,31 (d, <i>J</i> = 8,80 Hz, 1H), 7,93 (d, <i>J</i> = 8,80 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,68 (d, <i>J</i> = 8,31 Hz, 1H), 7,35-7,45 (m, 2H), 6,85 (s, 1H), 5,67 (s, 2H), 3,99 (s, 4H), 3,88 (s, 4H)
138		B	389	(DMSO- <i>d</i> ₆) □ 8,44 (d, <i>J</i> = 8,31 Hz, 1H), 8,01 (d, <i>J</i> = 8,31 Hz, 1H), 8,05 (d, <i>J</i> = 8,31 Hz, 1H), 7,72-7,84 (m, 3H), 7,64 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 5,75 (s, 2H), 4,02 (s, 3H), 2,46 (s, 3H)
139		B	478	(DMSO- <i>d</i> ₆) □ 8,56 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,72 (d, <i>J</i> = 7,34 Hz, 1H), 7,67 (d, <i>J</i> = 8,31 Hz, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,71 (d, <i>J</i> = 7,34 Hz, 1H), 5,68 (s, 2H), 3,94-4,10 (m, 5H), 3,29-3,32 (m, 2H), 3,21 (s, 3H), 2,49 (s, 5H), 1,90 (quint., <i>J</i> = 6,60 Hz, 2H)
140		B	390	(DMSO- <i>d</i> ₆) □ 9,42 (s, 1H), 8,77 (d, <i>J</i> = 5,87 Hz, 1H), 8,65 (d, <i>J</i> = 8,31 Hz, 1H), 7,93 (d, <i>J</i> = 5,87 Hz, 1H), 7,89 (d, <i>J</i> = 8,80 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 6,72 (s, 1H), 5,80 (s, 2H), 4,03 (s, 4H), 2,45 (s, 4H)

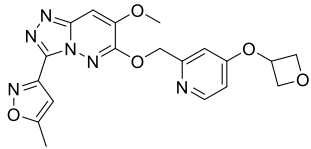
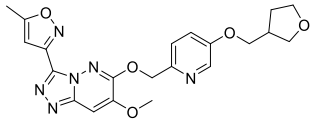
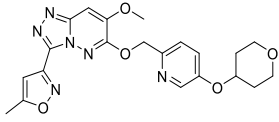
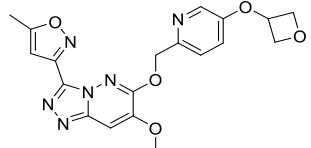
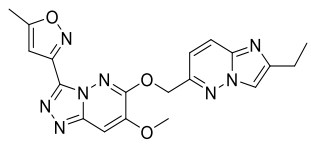
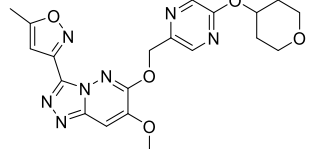
141		B	464	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,19-8,27 (m, 1H) 7,78 (s, 1H) 7,58-7,64 (m, 1H) 6,93 (s, 1H) 5,60 (s, 2H) 5,46 (m, 1H) 4,72-4,79 (m, 4H) 4,01 (s, 3H) 3,81 (t, <i>J</i> = 6,60 Hz, 2H) 3,18-3,24 (t, <i>J</i> = 6,60 Hz, 2H) 2,55 (s, 3H)
142		B	422	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,23 (m, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,60 (m, 1H), 6,92 (s, 1H), 5,58 (s, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,64 (t, <i>J</i> = 6,85 Hz, 2H), 3,14 (t, <i>J</i> = 6,85 Hz, 2H), 3,03 (s, 3H), 2,54 (s, 3H)
143		G	461	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7,61-7,78 (m, 2H), 7,46-7,54 (m, 1H), 6,99 (s, 1H), 5,49 (s, 2H), 4,60-4,71 (m, 2H), 4,12-4,20 (m, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,66-3,84 (m, 2H), 2,86-3,05 (m, 2H), 2,55 (s, 3H)
144		B	462	(DMSO- <i>d</i> ₆) □ 8,56 (d, <i>J</i> = 8,31 Hz, 1H), 7,91 (d, <i>J</i> = 7,83 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,69 (d, <i>J</i> = 8,31 Hz, 1H), 6,76-6,86 (m, 2H), 5,70 (s, 2H), 5,60-5,68 (m, 1H), 4,87-4,98 (m, 2H), 4,80 (t, <i>J</i> = 6,85 Hz, 2H), 4,02 (s, 3H)
145		B	434	(DMSO- <i>d</i> ₆) □ 8,55-8,63 (m, 1H), 8,20-8,28 (m, 1H), 7,79 (s, 2H), 7,43-7,49 (m, 1H), 6,73 (s, 1H), 5,76 (s, 2H), 4,52-4,57 (m, 4H), 4,03 (s, 3H), 2,47 (s, 4H), 1,39-1,46 (m, 5H)
146		B	464	RMN- ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) □ 8,60 (d, <i>J</i> = 8,31 Hz, 1H), 8,26 (d, <i>J</i> = 5,87 Hz, 1H), 7,74-7,91 (m, 2H), 7,49 (d, <i>J</i> = 5,87 Hz, 1H), 6,73 (s. a., 1H), 5,77 (s. a., 2H), 4,62 (s. a., 2H), 4,04 (s. a., 2H), 3,78 (s. a., 1H)

147		B	464	(DMSO- <i>d</i> ₆) □ 8,58 (d, <i>J</i> = 8,31 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,67 (d, <i>J</i> = 8,31 Hz, 1H), 7,71 (d, <i>J</i> = 7,83 Hz, 1H), 6,74 (s, 1H), 6,70 (d, <i>J</i> = 7,83 Hz, 1H), 5,68 (s, 2H), 4,15 (t, <i>J</i> = 5,38 Hz, 2H), 4,02 (s, 3H), 3,62 (t, <i>J</i> = 5,38 Hz, 2H), 3,24 (s, 3H)
148		B	434	RMN- ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) □ 8,59 (d, <i>J</i> = 8,31 Hz, 1H), 7,76-7,88 (m, 2H), 7,68 (d, <i>J</i> = 8,31 Hz, 1H), 6,68-6,84 (m, 2H), 5,69 (s, 2H), 3,94-4,10 (m, 5H), 2,52-2,59 (m, 2H), 1,25-1,32 (m, 3H)
149		C	410	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7,74 (s, 1H), 6,97-6,94 (m, 2H), 6,76 (d, 1H), 5,29 (s, 2H), 4,21 (t, <i>J</i> = 4 Hz, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,44 (t, <i>J</i> = 4 Hz, 2H), 3,01 (s, 3H), 2,55 (s, 3H)
150		B	440	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7,88 (d, <i>J</i> = 9,3 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,32 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 6,98 (s, 1H), 5,66 (s, 2H), 4,53 (s, 2H), 4,51 (d, <i>J</i> = 5,9 Hz, 2H), 4,30 (d, <i>J</i> = 5,9 Hz, 2H), 3,96 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 1,36 (s, 3H)
151		B	384	(CDCl ₃) □ 8,10 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 7,72 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 5,90 (s, 2H), 4,85 (s, 2H), 4,05 (s, 3H), 3,51 (s, 3H), 2,61 (s, 3H)
152		B	440	(DMSO- <i>d</i> ₆) □ 7,87 (d, <i>J</i> = 9,3 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,25 (d, <i>J</i> = 9,3 Hz, 1H), 6,99 (s, 1H), 5,64 (s, 2H), 5,45-5,33 (m, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,90-3,82 (m, 2H), 3,50 (t, <i>J</i> = 9,5 Hz, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,05 (d, <i>J</i> = 12,7 Hz, 2H), 1,67 (dd, <i>J</i> = 3,9, 12,7 Hz, 2H)
153		B	412	(CD ₃ OD) δ 8,06 (d, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,08 (d, 1H), 6,80 (s, 1H), 5,81 (m, 1H), 5,75 (s, 2H), 5,05 (t, 2H), 4,75 (dd, 2H), 3,99 (s, 3H), 2,56 (s, 3H)

154		B	426	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7,87 (d, <i>J</i> = 9,3 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,28 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 6,99 (s, 1H), 5,70-5,66 (m, 1H), 5,65 (s, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,95-3,91 (m, 1H), 3,89-3,84 (m, 1H), 3,81 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 1H), 3,78-3,72 (m, 1H), 2,55 (s, 3H), 2,35-2,23 (m, 1H), 2,08-1,99 (m, 1H)
155		C	442	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7,79 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 5,61 (s, 2H), 4,52-4,49 (m, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,51-3,48 (m, 2H), 3,25 (s, 3H), 2,57 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,03-2,00 (m, 2H)
156		C	442	(CDCl ₃) δ 7,21 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 5,78 (s, 2H), 4,61-4,58 (m, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,55-3,52 (m, 2H), 3,35 (s, 3H), 2,57 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,10-2,07 (m, 2H)
157		B	412	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,47 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 6,99 (s, 1H), 5,59 (quint., <i>J</i> = 5,6 Hz, 1H), 5,51 (s, 2H), 4,89 (t, <i>J</i> = 6,8 Hz, 2H), 4,60-4,55 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 2,55 (s, 3H)
158		B	343	(CDCl ₃) δ 8,07 (s, 1H) 7,21 (s, 1H) 6,83 (s, 1H) 5,63 (s, 2H) 4,19 (s, 3H) 3,93-4,03 (m, 3H) 2,57 (s, 3H)
159		B	413	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7,71 (s, 1H), 7,49 (d, <i>J</i> = 9,3 Hz, 1H), 7,17 (s. a., 1H), 7,03 (s, 1H), 6,90 (d, <i>J</i> = 9,3 Hz, 1H), 5,48 (s, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,49-3,48 (m, 4H), 3,24 (s, 3H), 2,54 (s, 3H)

161		B	428	(DMSO- <i>d</i> ₆) □ 7,87 (d, <i>J</i> = 9,0 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,25 (d, <i>J</i> = 9,0 Hz, 1H), 7,00 (d, <i>J</i> = 0,8 Hz, 1H), 5,66 (s, 2H), 5,59-5,50 (m, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,61-3,48 (m, 2H), 3,30-3,25 (m, 3H), 2,60-2,54 (m, 3H), 1,31 (d, <i>J</i> = 6,5 Hz, 3H)
162		B	440	(DMSO- <i>d</i> ₆) □ 7,89 (d, <i>J</i> = 9,0 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,29 (d, <i>J</i> = 9,0 Hz, 1H), 6,99 (d, <i>J</i> = 1,0 Hz, 1H), 5,66 (s, 2H), 4,43 (dd, <i>J</i> = 6,8, 10,5 Hz, 1H), 4,35 (dd, <i>J</i> = 7,8, 10,5 Hz, 1H), 4,01-3,93 (m, 3H), 3,82-3,73 (m, 2H), 3,70-3,62 (m, 1H), 3,56 (dd, <i>J</i> = 5,5, 8,8 Hz, 1H), 2,78-2,66 (m, 1H), 2,59-2,54 (m, 3H), 2,08-1,96 (m, 1H), 1,74-1,63 (m, 1H)
163		B	482	(CDCl ₃) □ 7,99 (d, 1H) 7,19-7,24 (m, 1H) 7,02 (d, 1H) 6,81 (s, 1H) 6,77-6,86 (m, 1H) 5,77 (s, 2H) 4,67 (t, 2H) 3,99 (s, 3H) 3,08 (s. a., 2H) 2,89-3,02 (m, 4H) 2,73-2,82 (m, 2H) 2,62 (s, 5H) 2,57 (s, 3H)
164		B	469	(CDCl ₃) □□7,96 (d, 1H) 7,23 (s, 1H) 7,03 (d, 1H) 6,80 (s, 1H) 5,76 (s, 2H) 4,68 (t, 2H) 3,99 (s, 3H) 3,64-3,82 (m, 4H) 2,84 (t, 2H) 2,57 (s, 7H)
165		B	440	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7,88 (d, <i>J</i> = 8,80 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,30 (d, <i>J</i> = 9,29 Hz, 1H), 6,98 (s, 1H), 5,66 (s, 2H), 4,42-4,49 (m, 1H), 4,34-4,40 (m, 1H), 4,21 (dd, <i>J</i> = 6,85, 3,91 Hz, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,78 (c, <i>J</i> = 7,01 Hz, 1H), 3,63-3,71 (m, 1H), 2,56 (s, 3H), 1,95-2,06 (m, 1H), 1,90-1,80 (m, 2H), 1,75-1,60 (m, 1H)

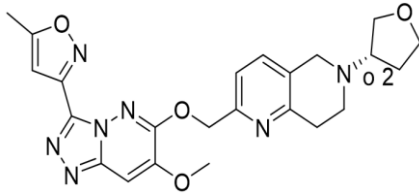
166		B	428	(DMSO- <i>d</i> ₆) □ 7,97 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 7,84-7,72 (m, 2H), 6,88 (s, 1H), 5,78 (s, 2H), 4,81 (s, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,70-3,61 (m, 2H), 3,53-3,47 (m, 2H), 3,24 (s, 3H), 2,55 (s, 3H)
167		B	450	(CDCl ₃) □ 7,69-7,76 (m, 1H) 7,55 (d, <i>J</i> = 7,34 Hz, 1H) 7,25 (t, <i>J</i> = 3,67 Hz, 2H) 6,80 (s, 1H) 5,63 (s, 2H) 4,03 (s, 3H) 3,44 (s. a., 2H) 2,91 (s. a., 3H) 2,57 (s, 4H) 2,09-2,41 (m, 5H) 1,37-1,43 (m, 3H)
168		B	442	(DMSO- <i>d</i> ₆) □ 7,87 (d, <i>J</i> = 9,1 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,27 (d, <i>J</i> = 9,1 Hz, 1H), 6,99 (d, <i>J</i> = 0,8 Hz, 1H), 5,67 (s, 2H), 4,50 (t, <i>J</i> = 6,5 Hz, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,51 (t, <i>J</i> = 6,3 Hz, 2H), 3,42 (c, <i>J</i> = 7,0 Hz, 2H), 2,57 (s, 3H), 2,00 (t, <i>J</i> = 6,4 Hz, 2H), 1,09 (t, <i>J</i> = 7,0 Hz, 3H)
169		B	408	(CDCl ₃) δ 8,55 (s, 1H), 7,81 (d, <i>J</i> = 7,4 Hz, 1H), 7,66 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,22 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 5,63 (s, 2H), 4,01 (s, 3H), 3,72 (s, 2H), 3,40-3,36 (s, 4H), 2,56 (s, 3H), 2,26-2,12 (m, 2H)
170		B	439	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,34 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,61 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 7,48 (dd, <i>J</i> = 2,7, 8,6 Hz, 1H), 6,97 (s, 1H), 5,46 (s, 2H), 4,47 (d, <i>J</i> = 5,9 Hz, 2H), 4,29 (d, <i>J</i> = 5,9 Hz, 2H), 4,13 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 2,54 (s, 3H), 1,35 (s, 3H)
171		B	454	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7,88 (d, <i>J</i> = 9,1 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,28 (d, <i>J</i> = 9,1 Hz, 1H), 6,99 (d, <i>J</i> = 0,9 Hz, 1H), 5,67 (s, 2H), 4,32 (d, <i>J</i> = 6,5 Hz, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,87 (dd, <i>J</i> = 3,4, 10,7 Hz, 2H), 3,32 (s. a., 1H), 3,29 (d, <i>J</i> = 4,4 Hz, 1H), 2,56 (s, 3H), 2,15-2,01 (m, 1H), 1,67 (dd, <i>J</i> = 1,8, 12,9 Hz, 2H), 1,41-1,28 (m, 2H)

172		B	411	(CDCl ₃) δ 8,46 (d, <i>J</i> = 5,7 Hz, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,10 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,61 (dd, <i>J</i> = 5,7, 2,4 Hz, 1H), 5,59 (s, 2H), 5,30 (t, <i>J</i> = 5,5 Hz, 1H), 4,98 (t, <i>J</i> = 6,8 Hz, 2H), 4,76-4,72 (m, 2H), 4,02 (s, 3H), 2,58 (s, 3H).
173		B	439	(CDCl ₃) δ 8,33 (d, <i>J</i> = 2,45 Hz, 1H) 7,70 (d, <i>J</i> = 8,31 Hz, 1H) 7,17-7,24 (m, 2H) 6,82 (s, 1H) 5,60 (s, 2H) 4,00 (s, 3H) 3,97 (d, <i>J</i> = 6,85 Hz, 1H) 3,88-3,95 (m, 3H) 3,79 (d, <i>J</i> = 7,83 Hz, 1H) 3,72 (dd, <i>J</i> = 8,80, 4,89 Hz, 1H) 2,72-2,82 (m, 1H) 2,58 (s, 3H) 2,07-2,19 (m, 1H) 1,66-1,83 (m, 1H)
174		B	439	(CDCl ₃) δ 8,34 (d, <i>J</i> = 2,9 Hz, 1H), 7,70 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 7,24 (dd, <i>J</i> = 2,9, 8,8 Hz, 1H), 7,20 (s, 1H), 6,85-6,78 (m, 1H), 5,60 (s, 2H), 4,60-4,47 (m, 1H), 4,00 (s, 3H), 4,00-3,91 (m, 2H), 3,64-3,52 (m, 2H), 2,58 (s, 3H), 2,10-2,01 (m, 2H), 1,85-1,75 (m, 2H)
175		B	411	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,23 (d, <i>J</i> = 2,9 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,61 (d, <i>J</i> = 8,6 Hz, 1H), 7,29 (dd, <i>J</i> = 3,0, 8,5 Hz, 1H), 6,98 (s, 1H), 5,48 (s, 2H), 5,39 (t, <i>J</i> = 5,3 Hz, 1H), 4,94 (t, <i>J</i> = 6,8 Hz, 2H), 4,56 (dd, <i>J</i> = 4,8, 7,4 Hz, 2H), 3,97 (s, 3H), 2,56 (s, 3H)
176		B	407	(CDCl ₃) δ 7,87 (d, 1H) 7,76 (s, 1H) 7,44 (d, 1H) 7,23 (s, 1H) 6,80 (s, 1H) 5,67 (s, 2H) 4,01 (s, 3H) 2,87 (d, 2H) 2,57 (s, 3H) 1,36 (t, 3H)
177		B	452	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7,86 (d, <i>J</i> = 9,3 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,23 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 6,98 (s, 1H), 5,63 (s, 2H), 5,15 (t, <i>J</i> = 6,8 Hz, 1H), 4,63 (s, 2H), 4,53 (s, 2H), 3,96 (s, 3H), 2,79 (ddd, <i>J</i> = 2,9, 7,2, 10,4 Hz, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,28 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 2H)

178		B	440	(CDCl ₃) δ 8,53 (s, 1H) 8,31 (s, 1H) 7,24 (s, 1H) 6,81 (s, 1H) 5,62 (s, 2H) 4,38-4,46 (m, 1H) 4,22-4,33 (m, 2H) 3,99 (s, 3H) 3,90-3,96 (m, 1H) 3,80-3,87 (m, 1H) 2,58 (s, 3H) 2,03-2,12 (m, 1H) 1,91-2,01 (m, 2H) 1,71 (d, <i>J</i> = 4,40 Hz, 1H)
179		B	452	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7,86 (d, <i>J</i> = 9,3 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,23 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 6,98 (s, 1H), 5,63 (s, 2H), 5,15 (t, <i>J</i> = 6,8 Hz, 1H), 4,63 (s, 2H), 4,53 (s, 2H), 3,96 (s, 3H), 2,79 (ddd, <i>J</i> = 2,9, 7,2, 10,4 Hz, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,28 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 2H)
180		B	412	(CDCl ₃) δ 8,86 (d, <i>J</i> = 2,93 Hz, 1H) 7,41 (d, <i>J</i> = 2,45 Hz, 1H) 7,23 (s, 1H) 6,84 (s, 1H) 5,81 (s, 2H) 5,37-5,44 (m, 1H) 4,98 (t, <i>J</i> = 6,60 Hz, 2H) 4,74 (dd, <i>J</i> = 7,34, 4,89 Hz, 2H) 4,02 (s, 3H) 2,61 (s, 3H)

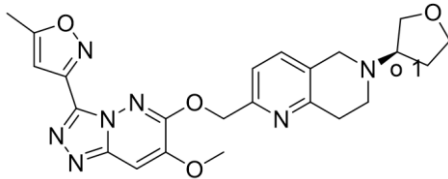
(1352) Realización 181

(1353) (S)-3-(7-Metoxi-6-((6-(tetrahidrofuran-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2-il)metoxi)-[1,2,4]triazolo[4,3-*b*]piridazin-3-il)-5-metilisoxazol



(1354) Realización 182

(1355) (R)-3-(7-metoxi-6-((6-(tetrahidrofuran-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2-il)metoxi)-[1,2,4]triazolo[4,3-*b*]piridazin-3-il)-5-metilisoxazol



(1356) Se disolvieron 3-(7-metoxi-6-(((5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftopiridin-2-il)metoxi)-[1,2,4] triazolo[4, 3-*b*]piridazin-3-il)-5-metilisoxazol (800 mg, 2,03 mmol) y dihidrofuran-3(2*H*)-ona (CAS: 22929-52-8, 500 mg, 5,8 mmol) en 100 ml de metanol, a continuación,

se le añadió borhidruro sódico (630 mg, 10 mmol), y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 2 horas. La solución de reacción se concentró, se disolvió en agua (100 ml), se extrajo con diclorometano (200 ml * 2), se separó, y la fase orgánica se concentró para obtener 900 mg de un sólido de color amarillo pálido (producto en bruto), que se resolvió quiralmente para obtener un sólido de color blanco (según el método de separación quiral, tiempo de retención de 5,316 min) **(S)-3-(7-metoxi-6-((6-tetrahidrofuran-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2-il)metoxi)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)-5-metilisoxazol** (308 mg, 33 %); para obtener un sólido de color blanco (según el método de separación quiral, tiempo de retención de 4,327 min) **(R)-3-(7-metoxi-6-((6-tetrahidrofuran-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2-il)metoxi)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)-5-metilisoxazol** (314 mg, 33 %).

(1357) Método de resolución quiral:

(1358) Instrumento: Waters UPC2 SFC analítico (SFC-H)

(1359) Columna: ChiralPak AD, 150 × 4,6 mm de D.I., 3 µm

(1360) Fase móvil: A para CO₂ y B para metanol (0,05 % de DEA)

(1361) Gradiente: B al 50 %

(1362) Caudal: 2,5 ml/min

(1363) Contrapresión: 100 bar

(1364) Temperatura de la columna: 35 °C

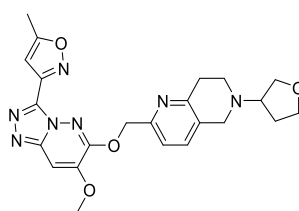
(1365) Longitud de onda: 220 nm

(1366) Realización 181: RMN-¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*₆) ppm 7,47-7,41 (m, 2H), 7,40 (s. a., 1H), 7,20 (s, 1H), 6,79 (s, 2H)-5,57 (m, 1H), 4,03 (s. a., 1H), 3,82 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 3,76-3,68 (m, 2H), 3,65-3,56 (m, 2H), 3,21-3,49 (m, 1H), 3,07-2 (m, 2H) (t, *J* = 5,62 Hz, 2H), 2,84-2,87 2,75 (s, 1H) 2,55 (s. a., 1H), 2,17 (s. a., 2H) 1,97 (d, *J* = 6,85 Hz, 2H); CL-EM: *m/z* [M+H]⁺ = 464.

(1367) Realización 182: RMN-¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) 7,46-7,35 (m, 2H), 7,20 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 5,56 (s, 2H), 4,02-3,92 (m, 5H), 3,86-3,78 (m, 1H), 3,76-3,69 (m, 2H), 3,67-3,57 (m, 1H), 3,21 (quint., *J* = 7,0 Hz, 1H), 3,07 (t, *J* = 5,9 Hz, 2H), 2,92 (td, *J* = 5,9, 11,7 Hz, 1H), 2,79 (td, *J* = 5,7, 11,6 Hz, 1H), 2,55 (s, 3H), 2,19-2,11 (m, 1H), 1,98-1,91 (m, 1H); CL-EM: *m/z* [M+H]⁺ = 464.

(1368) **Realización 183 (método H)**

(1369) **3-(7-Metoxi-6-(((6-(tetrahidrofuran-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2-il)metoxi)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)-5-metilisoxazol**

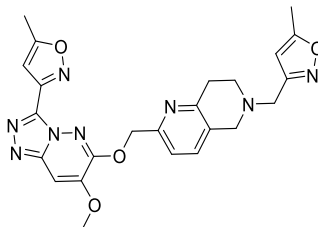


(1370) Se disolvieron 3-(7-metoxi-6-(((5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftopiridin-2-il)metoxi)-[1,2,4]triazolo[4,3-*b*]piridazin-3-il)-5-metilisoxazol (300 mg, 0,7 mmol) y dihidrofuran-3(2*H*)-ona (CAS: 22929-52-8, 100 mg, 1 mmol) en 10 ml de metanol, a continuación, se le añadió cianoborhidruro sódico (200 mg, 3 mmol), y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente hasta el día siguiente. Se le añadió agua y la mezcla se extrajo con diclorometano, se separó, se concentró y se purificó mediante una placa preparativa (diclorometano:metanol = 10:1) para obtener el compuesto del título (168 mg, 52 %) en forma de un sólido de color blanco.

(1371) RMN-¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*₆) δ ppm 7,44-7,49 (m, 1H) 7,36-7,42 (m, 1H) 7,21 (s, 1H) 6,81 (s, 1H) 5,59 (s, 2H) 4,01 (m, 5H) 3,78-3,66 (m, 4H) 3,23 (t, *J* = 6,85 Hz, 1H) 3,05-3,15 (m, 2H) 2,95 (dt, *J* = 11,62, 5,69 Hz, 1H) 2,76-2,87 (m, 1H) 2,57 (s, 3H) 2,09-2,23 (m, 1H) 1,93-2,05 (m, 1H); CL-EM: *m/z* [M+H]⁺ = 464.

(1372) Realización 187 (método I)

(1373) 3-((2-(((7-Metoxi-3-(5-metilisoxazol-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-*b*]piridazin-6-il)oxi)metil)-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5*H*)-il)metil)-5-metilisoxazol

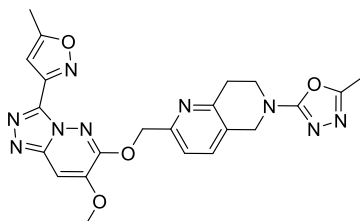


(1374) Se disolvieron 3-(7-metoxi-6-(((5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftopiridin-2-il)metoxi)-[1,2,4]triazolo[4,3-*b*]piridazin-3-il)-5-metilisoxazol (120 mg, 0,3 mmol), 3-clorometil-5-metilisoxazol (CAS: 35166-37-1, 100 mg, 0,9 mmol) y carbonato potásico (300 mg, 2,5 mmol) en 5 ml de acetonitrilo, a continuación, la mezcla se calentó hasta 70 °C y se agitó durante 2 horas. El sólido se filtró, la solución de reacción se concentró y se purificó mediante una placa preparativa (diclorometano:metanol = 10:1) para obtener el compuesto del título (23 mg, 15 %) en forma de un líquido de color blanco.

(1375) RMN-¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*₆) δ ppm 7,45 (d, *J* = 7,34 Hz, 1H) 7,36 (d, *J* = 7,34 Hz, 1H) 7,21 (s, 1H) 6,80 (s. a., 1H) 6,05 (s. a., 1H) 5,58 (s. a., 2H) 4,00 (s, 3H) 3,77 (s. a., 2H) 3,68 (s. a., 2H) 3,08 (s. a., 2H) 2,92 (s. a., 2H) 2,57 (s, 3H) 2,42 (s, 3H); CL-EM: *m/z* [M+H]⁺ = 489.

(1376) Realización 192

(1377) 2-(2-(((7-Metoxi-3-(5-metilisoxazol-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il oxi)metil)-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5H)-il)-5-metil-1,3,4-oxadiazol

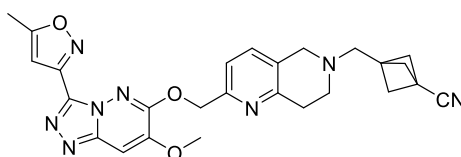


(1378) Se disolvieron 3-(7-metoxi-6-(((5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftopiridin-2-il)metoxi)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)-5-metilisoxazol (100 mg, 0,23 mmol), 2-bromo-5-metil-1,3,4-oxadiazol (CAS: 864750-58-3, 38 mg, 0,23 mmol) y bicarbonato sódico (84 mg, 1 mmol) en 5 ml de DMF, a continuación, la mezcla se calentó hasta 80 °C y se agitó durante 3 horas. El bicarbonato sódico sólido se filtró, y la solución de reacción se concentró, y se purificó mediante una placa preparativa (diclorometano:metanol = 10:1) para obtener el compuesto del título (13 mg, 12 %) en forma de un sólido de color blanco.

(1379) RMN-¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*₆) δ ppm 7,56-7,64 (m, 1H) 7,49-7,54 (m, 1H) 7,24 (s, 1H) 6,80 (s, 1H) 5,61 (s, 2H) 5,30 (s, 3H) 4,68 (s, 2H) 3,88 (t, *J* = 5,62 Hz, 2H) 3,16 (t, *J* = 5,14 Hz, 2H) 2,57 (s, 3H) 2,42 (s, 3H); CL-EM: *m/z* [M+H]⁺ = 476.

(1380) Realización 194

(1381) 3-((2-(((7-Metoxi-3-(5-metilisoxazol-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il oxi)metil)-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5H)-il)metil)biciclo[1.1.1]pentan-1-carbonitrilo



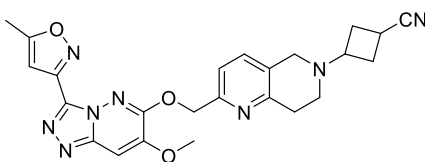
(1382) Se disolvió 3-(hidroximetil)biciclo[1.1.1]pentan-1-carbonitrilo (cas: 1370705-39-7, 200 mg, 1,63 mmol) en diclorometano (10 ml). Se le añadieron secuencialmente trietilamina (600 mg, 6 mmol) y cloruro de *p*-toluensulfonilo (310 mg, 1,63 mmol), y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 4 horas, se lavó con una solución acuosa de cloruro de amonio (10 ml * 2), y la fase orgánica se concentró para obtener 400 mg de un sólido de color amarillo pálido (un producto en bruto). El producto en bruto resultante se disolvió en acetonitrilo (5 ml). Se le añadieron secuencialmente 3-(7-metoxi-6-(((5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftopiridin-2-il)metoxi)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)-5-metilisoxazol (100 mg, 0,25 mmol) y carbonato potásico (138 mg, 1 mmol) y la mezcla se calentó y se agitó a 80 °C durante 16 horas, se preparó mediante una placa preparativa para obtener el compuesto del título (24 mg, 19 %)

con un aspecto de sólido de color amarillo pálido.

(1383) RMN-¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ = 7,45 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,35 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,22 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 5,56 (s, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,63 (s, 2H), 3,03 (t, *J* = 5,1 Hz, 2H), 2,82 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 2,61 (s, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,24 (s, 6H); CL-EM: *m/z* [M+H]⁺ = 499.

(1384) Realización 195

(1385) 3-(2-(((7-Metoxi-3-(5-metilisoxazol-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-*b*]piridazin-6-il)oxi)metil)-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5*H*)-il)ciclobutan-1-carbonitrilo

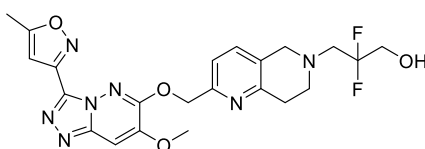


(1386) Se disolvió 3-hidroxiciclobutan-1-carbonitrilo (cas: 20249-17-6, 200 mg, 2,15 mmol) en diclorometano (10 ml). A 0 °C, se le añadieron secuencialmente gota a gota trietilamina (1 g, 10 mmol) y anhídrido trifluorometansulfónico (608 mg, 2,15 mmol), y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 4 horas. A continuación, se le añadió 3-(7-metoxi-6-(((5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftpiridin-2-il)metoxi)-[1,2,4]triazolo[4,3-*b*]piridazin-3-il)-5-metilisoxazol (100 mg, 0,25 mmol) y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 16 horas, se preparó mediante una placa preparativa para obtener el compuesto del título (10 mg, 8 %) con un aspecto de sólido de color amarillo pálido.

(1387) RMN-¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ = 7,45 (d, *J* = 14,7 Hz, 2H), 7,23 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 5,52 (s, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,65-3,57 (m, 2H), 3,29 (s. a., 1H), 3,12-3,02 (m, 2H), 2,55-2,49 (m, 6H), 1,32 (d, *J* = 6,8 Hz, 4H); CL-EM: *m/z* [M+H]⁺ = 473.

(1388) Realización 196

(1389) 2,2-Difluoro-3-(2-((((7-metoxi-3-(5-metilisoxazol-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-*b*]piridazin-6-il)oxi)metil)-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5*H*)-il)propan-1-ol



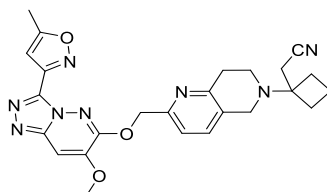
(1390) Se disolvió 2,2-difluoropropan-1,3-diol (cas: 428-63-7, 150 mg, 1,34 mmol) en diclorometano (10 ml). A 0 °C, se le añadieron secuencialmente gota a gota trietilamina (500 mg, 5 mmol) y anhídrido trifluorometansulfónico (280 mg, 1 mmol), y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 4 horas. A continuación, se le añadió 3-(7-metoxi-6-(((5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftpiridin-2-il)metoxi)-[1,2,4]triazolo[4,3-*b*]

piridazin-3-il)-5-metilisoxazol (80 mg, 0,20 mmol) y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 16 horas, se preparó mediante una placa preparativa para obtener el compuesto del título (8 mg, 8 %) con un aspecto de sólido de color amarillo pálido.

(1391) RMN-¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) 7,48 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 6,80 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 5,58 (s, 2H), 4,01 (s, 3H), 3,91 (s, 2H), 3,85 (s, 2H), 3,13-3,04 (m, 6H), 2,56 (d, *J* = 0,8 Hz, 3H); CL-EM: *m/z* [M+H]⁺ = 488.

(1392) Realización 197

(1393) 2-(2-((((7-Metoxi-3-(5-metilisoxazol-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-*b*]piridazin-6-il)oxi)metil)-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5*H*)-il)ciclobutil)acetonitrilo

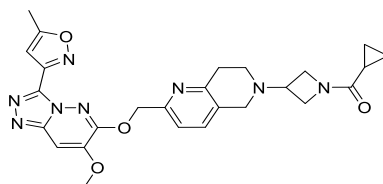


(1394) Se disolvieron 3-(7-metoxi-6-(((5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftopiridin-2-il)metoxi)-[1,2,4]triazolo[4,3-*b*]piridazin-3-il)-5-metilisoxazol (100 mg, 0,25 mmol), 2-ciclobutilidenacetonitrilo (CAS: 27784-69-6, 100 mg, 1 mmol) y trietilamina (200 mg, 2 mmol) en 10 ml de metanol, a continuación, la mezcla se calentó a 80 °C y se agitó hasta el día siguiente. La solución de reacción se concentró y se purificó mediante una placa preparativa (diclorometano:metanol = 10:1) para obtener el compuesto del título (22 mg, 18 %) en forma de un sólido de color blanco.

(1395) RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,68-7,79 (m, 1H) 7,51-7,58 (m, 1H) 7,35-7,43 (m, 1H) 6,91-7,00 (m, 1H) 5,42-5,50 (m, 2H) 3,98 (s, 3H) 3,61-3,71 (m, 2H) 2,88 (s. a., 4H) 2,73-2,80 (m, 2H) 2,56 (s, 3H) 2,09-2,19 (m, 2H) 1,94-2,03 (m, 2H) 1,82-1,91 (m, 1H) 1,72-1,80 (m, 1H); CL-EM: *m/z* [M+H]⁺ = 487.

(1396) Realización 198

(1397) Ciclopropil(3-(2-((((7-metoxi-3-(5-metilisoxazol-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-*b*]piridazin-6-il]oxi)metil)-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5*H*)-il)azetidin-1-il)metanona



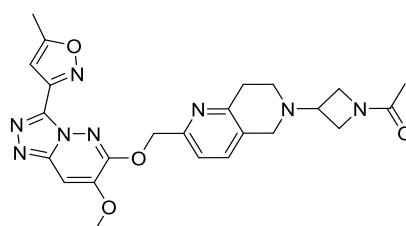
(1398) Se disolvió clorhidrato de 3-(6-(((6-(azetidin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2-il)metoxi)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[4,3-*b*]piridazin-3-il)-5-metilisoxazol (100 mg, 0,22 mmol) en 10 ml de diclorometano, a continuación, se le añadieron trietilamina (1 ml) y cloruro de ciclopropancarbonilo (CAS: 4023-34-1, 330 mg, 0,33 mmol) y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 2 horas. Se le

añadió una solución acuosa de cloruro de amonio y la mezcla se extrajo con diclorometano, se separó, se concentró y se purificó mediante una placa preparativa (diclorometano:metanol = 10:1) para obtener el compuesto del título (16 mg, 14 %) en forma de un sólido de color blanco.

(1399) RMN-¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*₆) δ ppm 7,37-7,53 (m, 2H) 7,24 (s. a., 1H) 6,81 (s, 1H) 5,60 (s, 2H) 4,34-4,42 (m, 1H) 4,23 (s. a., 1H) 4,13(t, *J* = 8,56 Hz, 1H) 3,95-4,04 (m, 4H) 3,54-3,68 (m, 2H) 3,40-3,49 (m, 1H) 3,07-3,16 (m, 2H) 2,81 (t, *J* = 5,62 Hz, 2H) 2,57 (s, 3H) 1,42 (s. a., 1H) 0,97 (s. a., 2H) 0,76 (d, *J* = 6,85 Hz, 2H); CL-EM: *m/z* [M+H]⁺ = 517.

(1400) Realización 199

(1401) 1-(3-(2-(((7-Metoxi-3-(5-metilisoxazol-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-*b*]piridazin-6-il)oxi)metil)-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5*H*)-il)azetidin-1-il)etan-1-ona

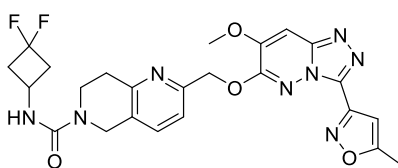


(1402) Se disolvió clorhidrato de 3-(6-((6-(azetidin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2-il)metoxi)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[4,3-*b*]piridazin-3-il)-5-metilisoxazol (100 mg, 0,22 mmol) en 10 ml de diclorometano, a continuación, se le añadieron trietilamina (1 ml) y anhídrido acético (300 mg, 0,33 mmol) y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 2 horas. Se le añadió una solución acuosa de cloruro de amonio y la mezcla se extrajo con diclorometano, se separó, se concentró y se purificó mediante una placa preparativa (diclorometano:metanol = 10:1) para obtener el compuesto del título (36 mg, 33 %) en forma de un sólido de color blanco.

(1403) RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,49-7,61 (m, 1H) 7,39-7,45 (m, 1H) 6,92-7,03 (m, 1H) 5,53-5,54 (m, 1H) 5,42-5,55 (m, 2H) 4,15-4,21 (m, 1H) 4,03-4,08 (m, 1H) 3,98 (s, 3H) 3,88-3,94 (m, 1H) 3,72-3,78 (m, 1H) 3,52-3,62 (m, 2H) 3,23-3,28 (m, 1H) 2,88-2,97 (m, 2H) 2,66-2,79 (m, 2H) 2,56 (s, 3H) 1,76 (s, 3H); CL-EM: *m/z* [M+H]⁺ = 491.

(1404) Realización 201 (método J)

(1405) *N*-(3,3-Difluorociclobutil)-2-(((7-metoxi-3-(5-metilisoxazol-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-*b*]piridin-6-il)oxi)metil)-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5*H*)-carboxamida

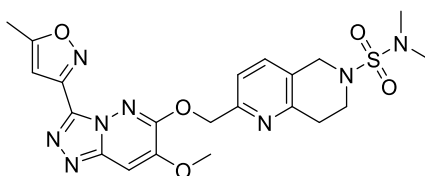


(1406) Se mezclaron y agitaron en un baño de hielo clorhidrato de 3-(7-metoxi-6-((5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftopiridin-2-il)metoxi)-[1,2,4]triazolo[4,3-*b*]piridazin-3-il)-5-metilisoxazol (233 mg, 0,54 mmol), trietilamina (154 mg, 1,5 mmol) y diclorometano (3 ml), y a continuación se añadieron gota a gota a una mezcla agitada de clorhidrato de 3,3-difluorociclobutilamina (144 mg, 1,0 mmol), trifosgeno (99 mg, 0,33 mmol), trietilamina (250 mg, 2,5 mmol) y diclorometano (3 ml); y la mezcla se agitó hasta el día siguiente una vez completada la adición. A la solución de reacción se le añadió agua, a continuación, las fases se separaron, y se separó directamente una capa orgánica mediante una cromatografía en columna para obtener el compuesto del título (53 mg) en forma de un sólido de color blanco.

(1407) RMN-¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 2,44-2,60 (m, 5H) 2,94-3,09 (m, 4H) 3,72 (t, *J* = 5,87 Hz, 2H) 4,01 (s, 3H) 4,21 (s. a., 1H) 4,61 (s, 2H) 5,07 (d, *J* = 5,87 Hz, 1H) 5,60 (s, 2H) 6,80 (s, 1H) 7,21 (s, 1H) 7,44-7,59 (m, 2H); CL-EM: *m/z* [M+H]⁺ = 527.

(1408) Realización 205 (método K)

(1409) 2-(((7-Metoxi-3-(5-metilisoxazol-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-*b*]piridazin-6-il)oxi)metil)-*N,N*-dimetil-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5*H*)-sulfonamida

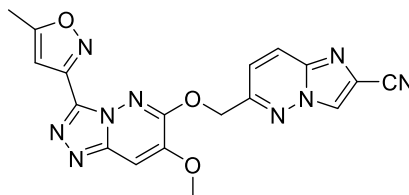


(1410) Se añadieron clorhidrato de 3-(7-metoxi-6-(((5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2-il)metoxi)-[1,2,4]triazolo[4,3-*b*]piridazin-3-il)-5-metilisoxazol (100 mg, 0,25 mmol), trietilamina (150 mg, 1,5 mmol) y cloruro de dimetilsulfamoilo (73 mg, 0,51 mmol) en DCM (4 ml), y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente hasta el día siguiente. La solución de reacción se separó directamente y se purificó mediante una placa preparativa (diclorometano/metanol = 10/1) para obtener el compuesto del título (25 mg, 24 %).

(1411) RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) = 7,56 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,45 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,22 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 5,60 (s, 2H), 4,44 (s, 2H), 4,01 (s, 3H), 3,62 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H), 3,12 (t, *J* = 5,9 Hz, 2H), 2,84 (s, 6H), 2,56 (s, 3H). CL-EM: *m/z* [M+H]⁺=501.

(1412) Realización 211 (método L)

(1413) 6-(((7-Metoxi-3-(5-metilisoxazol-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-*b*]piridazin-6-il)oxi)metil)imidazo[1,2-*b*]piridazin-2-carbonitrilo

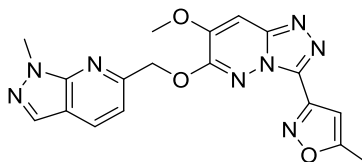


(1414) Bajo protección con nitrógeno a la temperatura ambiente se disolvió 6-(hidroximetil)imidazo[1,2-*b*]piridazin-2-carbonitrilo (60 mg, 0,34 mmol) en tetrahidrofurano (3 ml), y se añadió *tert*-butanol potásico y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 15 minutos. Se le añadió 3-(6-cloro-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[4,3-*b*]piridazin-3-il)-5-metilisoxazol (68 mg, 0,26 mmol), y la solución de reacción se agitó durante 2 horas. Después de que se completara la reacción, la solución de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante una cromatografía en columna (diclorometano/metanol = 10/1) para obtener el producto del título (7,5 mg, un sólido de color blanco) con un rendimiento del 5 %. CL-EM: m/z $[M+H]^+ = 404$.

(1415) RMN- ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,23 (s, 1H), 8,32 (d, $J = 9,4$ Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,69 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 6,94 (s, 1H), 5,69 (s, 2H), 4,00 (s, 3H), 2,55 (s, 3H).

(1416) Realización 220

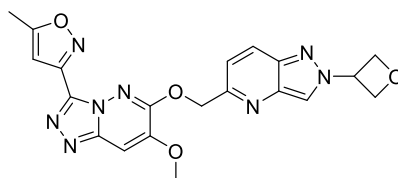
(1417) 3-(7-Metoxi-6-(((1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-il)metoxi)-[1,2,4]triazolo[4,3-*b*]piridazin-3-il)-5-metilisoxazol



(1418) Se añadieron clorhidrato de 3-(7-metoxi-6-(((5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftopiridin-2-il)metoxi)-[1,2,4]triazolo[4,3-*b*]piridazin-3-il)-5-metilisoxazol (150 g, 0,56 mmol), (1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-il)metanol (92 mg, 0,56 mmol), fosfato potásico (179 mg, 0,85 mmol) y acetonitrilo (5 ml) en un matraz de reacción, respectivamente, y la mezcla se hizo reaccionar a 50 °C hasta el día siguiente. La solución de reacción se filtró y la torta del filtro se lavó con agua para obtener el compuesto del título (87 mg) en forma de un sólido de color blanco. RMN- ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,58 (s. a., 3H) 3,93 (s. a., 3H) 4,06 (s. a., 3H) 5,65 (s. a., 2H) 7,03 (s. a., 1H) 7,68 (s. a., 1H) 8,16 (s. a., 1H) 8,51 (s. a., 1H) 8,82 (s. a., 1H); CL-EM: m/z $[M+H]^+ = 393$.

(1419) Realización 226 (método M)

(1420) 3-(7-Metoxi-6-((2-(oxetan-3-il)-2*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-il)metoxi)-[1,2,4]triazolo[4,3-*b*]piridazin-3-il)-5-metilisoxazol

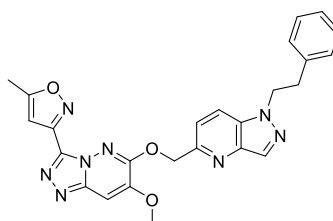


(1421) Se añadió (2-(oxetan-3-il)-2*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-il)metanol (20 mg, 0,1 mmol) en tetrahidrofurano (4 ml), y se le añadió hidruro sódico (12 mg, 0,5 mmol), y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 5 minutos. A continuación, se añadió 3-(6-cloro-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[4,3-*b*]piridazin-3-il)-5-metilisoxazol (27 mg, 0,1 mmol) a la solución de reacción, y la reacción se llevó a cabo a la temperatura ambiente durante 1 hora. La solución de reacción se purificó directamente mediante una cromatografía en capa fina (diclorometano/metanol anhidro = 20/1) para obtener el compuesto del título (23,6 mg, 55,7 %) en forma de un sólido de color blanco.

(1422) RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,51-2,54 (m, 3H) 3,96-4,01 (m, 3H) 4,99-5,07 (m, 4H) 5,60-5,65 (m, 2H) 5,90-5,97 (m, 1H) 6,91-6,94 (m, 1H) 7,51-7,56 (m, 1H) 7,72-7,76 (m, 1H) 8,19-8,25 (m, 1H) 8,81-8,84 (m, 1H); CL-EM: *m/z* [M+H]⁺ = 435.

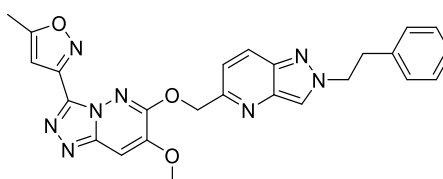
(1423) Realización 229

(1424) 3-(7-Metoxi-6-(((1-fenetil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-il)metoxi))-[1,2,4]triazolo[4,3-*b*]piridazin-3-il)-5-metilisoxazol



(1425) Realización 230

(1426) 3-(7-Metoxi-6-(((2-fenetil-2*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-il)metoxi))-[1,2,4]triazolo[4,3-*b*]piridazin-3-il)-5-metilisoxazol



(1427) La operación experimental fue la misma que la de 3-(7-metoxi-6-((2-(oxetan-3-il)-2*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-il)metoxi))-[1,2,4]triazolo[4,3-*b*]piridazin-3-il)-5-metil Isoxazol. A partir del material de partida, una mezcla de (2-fenetil-2*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-il)metanol/(1-fenetil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-il)metanol (500 mg, 1,98 mmol) y 3-(6-cloro-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[4,3-*b*]piridazin-3-il)-5-metilisoxazol (525 mg, 1,98 mmol), se obtuvo el compuesto del título (360 mg) en forma de un sólido de color amarillo. A continuación, se preparó el compuesto del título, 3-(7-metoxi-6-(((2-fenetil-2*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-il)metoxi))-[1,2,4]triazolo[4,3-*b*]piridazin-3-il)-5-

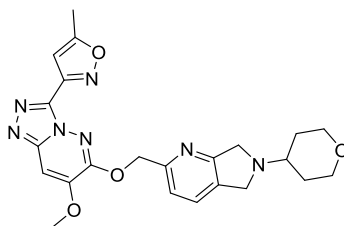
metilisoxazol (52 mg, 5,5 %) en forma de un sólido de color blanco.

(1428) RMN-¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 2,54 (s, 3H) 3,33 (t, *J* = 7,09 Hz, 2H) 4,02 (s, 3H) 4,69 (t, *J* = 7,09 Hz, 2H) 5,72 (s, 2H) 6,79 (s, 1H) 7,08 (d, *J* = 6,36 Hz, 2H) 7,23 (d, *J* = 5,38 Hz, 3H) 7,25-7,26 (m, 1H) 7,59 (d, *J* = 8,80 Hz, 1H) 7,95 (s, 1H) 8,12 (d, *J* = 8,80 Hz, 1H); CL-EM: *m/z* [M+H]⁺ = 483.

(1429) El compuesto del título en forma de un sólido de color blanco 3-(7-metoxi-6-(((1-fenetil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-il)metoxi))-[1,2,4]triazolo[4,3-*b*]piridazin-3-il)-5-metilisoxazol (152 mg, 16 %). RMN-¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 2,57 (s, 3H) 3,21 (t, *J* = 7,09 Hz, 2H) 4,01 (s, 3H) 4,60 (t, *J* = 7,09 Hz, 2H) 5,74 (s, 2H) 6,79 (s, 1H) 7,03 (d, *J* = 5,87 Hz, 2H) 7,13-7,19 (m, 3H) 7,21 (s, 1H) 7,45 (s, 1H) 7,60 (d, *J* = 8,80 Hz, 1H) 8,26 (s, 1H), CL-EM: *m/z* [M+H]⁺ = 483.

(1430) Realización 253 (método N)

(1431) 3-(7-Metoxi-6-((6-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-2-il)metoxi))-[1,2,4]triazolo[4,3-*b*]piridazin-3-il)-5-metilisoxazol

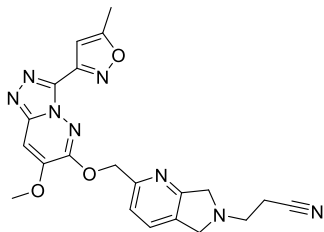


(1432) Se disolvió clorhidrato de 3-(6-((-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-2-il)metoxi)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[4,3-*b*]piridazin-3-il)-5-metilisoxazol (30 mg, 0,079 mmol) en diclorometano (10 ml). Se le añadieron gota a gota 50 mg de ácido acético, y a continuación, se le añadió tetrahidro-4*H*-piran-4-ona (32 mg, 0,32 mmol), y la mezcla se hizo reaccionar a la temperatura ambiente durante 30 minutos, y a continuación, se le añadió triacetoxiborhidruro sódico (67 mg, 0,316 mmol), y la mezcla se hizo reaccionar a la temperatura ambiente durante 3 horas. Después de que se completara la reacción, se añadió gota a gota una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico a la solución de reacción hasta que el pH de la solución fuera débilmente alcalino. Se obtuvo un producto en bruto del compuesto del título por filtración. El producto en bruto se sometió a una cromatografía en columna (diclorometano/metanol = 10/1) para obtener el compuesto del título (22 mg, 71 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CL-EM: *m/z* [M+H]⁺ = 464.

(1433) RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,56 (c, *J* = 7,7 Hz, 2H), 7,21 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 5,62 (s, 2H), 4,05 (d, *J* = 8,9 Hz, 6H), 4,00 (s, 3H), 3,47 (t, *J* = 11,2 Hz, 2H), 2,73 (s, 1H), 2,57 (s, 3H), 1,91 (d, *J* = 12,0 Hz, 2H), 1,69 (d, *J* = 10,1 Hz, 2H).

(1434) Realización 256

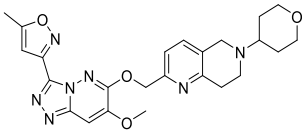
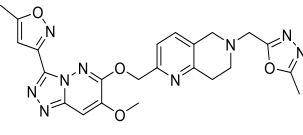
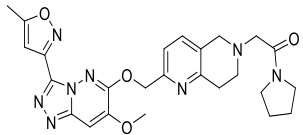
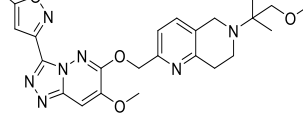
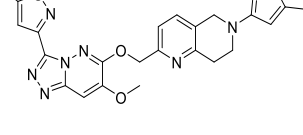
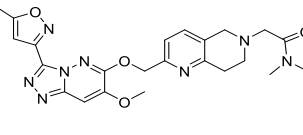
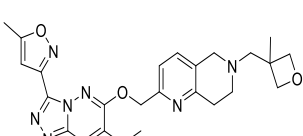
(1435) 3-(2-(((7-Metoxi-3-(5-metilisoxazol-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-*b*]piridazin-6-il)oxi)metil)-5,7-dihidro-6*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-6-il)propanonitrilo



(1436) Se disolvió 3-(6-((6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-2-il)metoxi)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[4,3-*b*]piridazin-3-il)-5-metilisoxazol (30 mg, 0,079 mmol) en etanol (2 ml), y se le añadió gota a gota trietilamina (50 mg, 0,079 mmol). A continuación, se le añadió acrilonitrilo (21 mg, 0,316 mmol), y la reacción se llevó a cabo a 100 °C durante 30 minutos bajo irradiación con microondas. La mezcla se sometió a una cromatografía en columna (diclorometano/metanol = 10/1), a continuación, se obtuvo el compuesto del título (20 mg, 58 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CL-EM: m/z $[M+H]^+$ = 433.

(1437) RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,56 (s, 2H), 7,22 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 5,62 (s, 2H), 4,10 (s, 4H), 4,00 (s, 3H), 3,11 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 2,63 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 2,57 (s, 3H).

Realización	Estructura	Método de síntesis	Espectro de masas $[M+H]^+$	RMN- ¹ H (400 MHz)
184		H	484	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) ppm 2,55 (s, 3H) 2,69 (s. a., 2H) 2,77 (s. a., 1H) 2,90 (s. a., 2H) 3,55-3,40 (m, 4H) 3,62 (s, 3H) 3,97 (s. a., 2H) 5,47 (s, 2H) 6,96 (s. a., 1H) 7,40 (s. a., 1H) 7,54 (s. a., 1H) 7,71 (s. a., 1H)
185		H	468	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 7,68-7,78 (m, 1H) 7,47-7,56 (m, 1H) 7,33-7,41 (m, 1H) 6,92-7,01 (m, 1H) 5,37-5,50 (m, 2H) 4,33-4,45(m, 2H) 3,98 (s, 3H) 3,82-3,92 (m, 2H) 3,49-3,64 (m, 4H) 2,97-3,03 (m, 2H) 2,84-2,91 (m, 2H) 2,68-2,75 (m, 1H) 2,55 (s, 3H)

186		H	478	(400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7,44 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,39 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,20 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 5,57 (s, 2H), 4,05-4,08 (m, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,80 (s, 2H), 3,39-3,45 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 2H), 3,06-3,09 (t, <i>J</i> = 5,6 Hz, 2H), 2,95-2,97 (t, <i>J</i> = 5,6 Hz, 2H), 2,71-2,73 (m, 1H), 2,56 (s, 3H), 1,68-1,86 (m, 4H)
188		I	490	(400 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i> ₆) δ ppm 7,44-7,49 (m, 1H) 7,38 (d, <i>J</i> = 7,83 Hz, 1H) 7,20-7,23 (m, 1H) 6,80 (s, 1H) 5,58 (s, 2H) 4,00-4,02 (m, 3H) 3,99 (s, 2H) 3,78 (s, 2H) 3,08-3,15 (m, 2H) 2,97-3,04 (m, 2H) 2,57 (s, 3H) 2,53-2,56 (m, 3H)
189		I	505	(400 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i> ₆) δ ppm 7,45 (s, 1H) 7,35-7,41 (m, 1H) 7,20 (s, 1H) 6,82 (s, 1H) 5,59 (s, 2H) 4,01 (s, 3H) 3,83 (s, 2H) 3,52 (d, <i>J</i> = 5,38 Hz, 4H) 3,38 (s, 2H) 3,11 (d, <i>J</i> = 5,38 Hz, 2H) 3,01 (s. a., 2H) 2,58 (s, 3H) 1,92-1,99 (m, 2H) 1,83-1,90 (m, 2H)
190		B	480	(400 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i> ₆) δ ppm 7,40 (c, <i>J</i> = 7,83 Hz, 2H) 7,20 (s, 1H) 6,82 (s, 1H) 5,58 (s, 2H) 4,00 (s, 3H) 3,88 (s, 2H) 3,37 (s. a., 2H) 3,36 (s, 3H) 3,04 (d, <i>J</i> = 4,89 Hz, 2H) 2,98 (d, <i>J</i> = 4,89 Hz, 2H) 2,58 (s, 3H) 1,18 (s, 6H)
191		B	475	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 7,71-7,77 (m, 1H) 7,65-7,70 (m, 1H) 7,43-7,50 (m, 1H) 6,94-7,01 (m, 1H) 6,12-6,17 (m, 1H) 5,43-5,54 (m, 2H) 4,39-4,46 (m, 2H) 3,96-3,98 (m, 3H) 3,60-3,65 (m, 2H) 2,91-3,01 (m, 2H) 2,53-2,55 (m, 3H) 2,24-2,30 (m, 3H)
193		I	479	(400 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i> ₆) δ ppm 7,44-7,50 (m, 1H) 7,35-7,41 (m, 1H) 7,22 (s, 1H) 6,82 (s, 1H) 5,59 (s, 2H) 4,01 (s, 3H) 3,80 (s, 2H) 3,43 (s, 2H) 3,11 (s, 4H) 2,98 (s, 6H) 2,58 (s, 3H)
200		H	478	(400 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i>) d = 7,46 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 7,36 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 7,21 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 5,59 (s, 2H), 4,55 (d, <i>J</i> = 5,4 Hz, 2H), 4,40 (d, <i>J</i> = 5,4 Hz, 2H), 4,01 (s, 3H), 3,58 (s, 2H), 3,09-3,02 (m, 2H), 2,79-2,72 (m, 4H), 2,57 (s, 3H), 1,44 (s, 3H)

202		J	507	(400 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i>) δ ppm 2,56 (s, 3H) 3,08 (t, <i>J</i> = 5,62 Hz, 2H) 3,28-3,36 (m, 4H) 3,59 (t, <i>J</i> = 5,62 Hz, 2H) 3,66-3,75 (m, 4H) 4,00 (s, 3H) 4,44 (s, 2H) 5,58 (s, 2H) 6,79 (s, 1H) 7,24 (s, 1H) 7,46 (d, <i>J</i> = 8,31 Hz, 1H) 7,54 (d, <i>J</i> = 7,83 Hz, 1H)
203		J	465	(400 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i>) δ ppm 2,56 (s, 3H) 2,89 (s, 6H) 3,07-3,12 (m, 2H) 3,56 (t, <i>J</i> = 5,38 Hz, 2H) 4,00 (s, 3H) 4,40 (s, 2H) 5,59 (s, 2H) 6,80 (s, 1H) 7,22 (s, 1H) 7,40-7,60 (m, 2H)
204		J	533	(400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7,62-7,47 (m, 2H), 7,25-7,24 (m, 1H), 6,80 (s, 1H), 5,60 (s, 2H), 4,45 (s, 2H), 4,01 (s, 3H), 3,98-3,88 (m, 2H), 3,63 (t, <i>J</i> = 5,6 Hz, 2H), 3,16-3,11 (m, 2H), 3,09 (s, 3H), 2,56 (s, 3H)
206		K	478	(400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7,57-7,46 (m, 2H), 7,26 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 5,59 (s, 2H), 4,76 (s, 2H), 4,01 (s, 3H), 3,96 (t, <i>J</i> = 5,6 Hz, 2H), 3,07 (t, <i>J</i> = 5,6 Hz, 2H), 2,56 (s, 3H), 1,32 (s, 9H)
207		J	501	(400 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i>) δ ppm 7,57 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 7,50 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 7,21 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 5,73 (s. a., 1H), 5,61 (s, 2H), 4,96 (s. a., 1H), 4,64 (s, 2H), 4,02 (s, 3H), 3,74 (t, <i>J</i> = 5,6 Hz, 2H), 3,63 (d, <i>J</i> = 18,1 Hz, 2H), 3,10 (t, <i>J</i> = 5,4 Hz, 2H), 2,58 (s, 3H)
208		J	519	(400 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i>) δ ppm 7,59 (d, <i>J</i> = 7,3 Hz, 1H), 7,51 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 7,22 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 5,62 (s, 2H), 4,93 (s. a., 1H), 4,66 (s, 2H), 4,02 (s, 3H), 3,97 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 2H), 3,76 (t, <i>J</i> = 5,6 Hz, 2H), 3,11 (t, <i>J</i> = 5,4 Hz, 2H), 2,58 (s, 3H)
209		K	472	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 7,63-7,77 (m, 2H) 7,49 (s, 1H) 6,95 (s, 1H) 5,48 (s, 2H) 4,42 (s, 2H) 3,98 (s, 3H) 3,54 (t, <i>J</i> = 5,62 Hz, 2H) 3,01 (t, <i>J</i> = 5,62 Hz, 2H) 2,98 (s, 3H) 2,54 (s, 3H)
210		K	486	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 7,74 (s, 1H) 7,64-7,71 (m, 1H) 7,45-7,53 (m, 1H) 6,92-7,01 (m, 1H) 5,49 (s, 2H) 4,48 (s, 2H) 3,98 (s, 3H) 3,61 (s. a., 2H) 3,12-3,19 (m, 2H) 2,93-3,04 (m, 2H) 2,55 (s, 3H) 1,22 (d, <i>J</i> = 6,85 Hz, 3H)

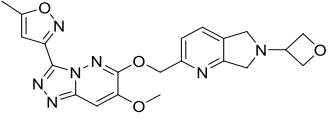
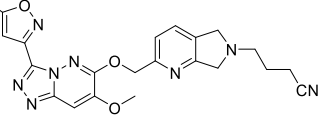
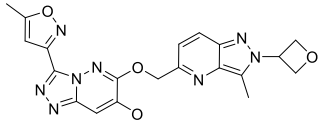
212		B	463	(400 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i>) δ ppm 1,71-1,82 (m, 2H) 1,94 (d, J = 13,21 Hz, 2H) 2,49 (s, 3H) 2,97 (s. a., 1H) 3,50 (t, J = 11,25 Hz, 2H) 3,95 (s, 3H) 3,98 (d, J = 12,23 Hz, 2H) 5,60 (s, 2H) 6,72 (s, 1H) 7,25 (s, 1H) 7,40 (d, J = 9,29 Hz, 1H) 7,69 (s, 1H) 7,83 (d, J = 9,29 Hz, 1H)
213		B	423	(400 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i>) δ = 7,97 (s, 1H), 7,92 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,24 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 5,70 (s, 2H), 4,68 (s, 2H), 4,02 (s, 3H), 3,49 (s, 3H), 2,57 (s, 3H)
214		B	422	(400 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i>) δ = 8,11 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,28 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 5,71 (s, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,67 (td, J = 7,0, 13,8 Hz, 1H), 2,55 (s, 3H), 1,52 (d, J = 6,8 Hz, 6H)
215		B	464	(400 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i>) δ = 8,12 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 7,29 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 5,72 (s, 2H), 4,18-4,10 (m, 2H), 4,04 (s, 3H), 3,70-3,64 (m, J = 2,0 Hz, 3H), 2,56 (s, 3H), 2,30-2,16 (m, 2H), 2,13-2,04 (m, 2H)
216		B	394	(400 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i>) δ = 8,10 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,28 (s. a., 1H), 6,78 (s, 1H), 5,72 (s, 2H), 4,03 (s, 3H), 2,84 (s, 3H), 2,56 (s, 3H).
217		B	464	(400 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i>) δ = 8,78 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,26 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 5,74 (s, 2H), 4,11-3,99 (m, 5H), 3,64-3,55 (m, 2H), 3,28-3,15 (m, 1H), 2,57 (s, 3H), 2,0-2,04 (m, 4H).
218		L	422	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7,94 (s, 2H), 7,72 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,01 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 5,52 (s, 2H), 4,02 (s, 3H), 3,93 (m, 6H), 2,57 (s, 3H)
219		L	422	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7,75 (m, J = 9,5 Hz, 2H), 7,12 (s, 1H), 6,94 (s, H), 6,72 (m, 1H), 5,93 (s, 2H), 4,14 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 2,58 (s, 3H)

221		B	446	(400 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8,29 (s, 1H) 7,89-7,96 (m, 1H) 7,80-7,87 (m, 1H) 7,23 (s, 1H) 6,80 (s, 1H) 5,77 (s, 2H) 4,45-4,69 (m, 2H) 4,01 (s, 3H) 3,30-3,44 (m, 1H) 2,57 (s, 3H) 1,38 (d, <i>J</i> = 6,85 Hz, 3H)
222		M	469	(400 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i>) δ ppm 2,55 (s, 3H) 3,99 (s, 3H) 5,60 (s, 2H) 5,75 (s, 2H) 6,78 (s, 1H) 7,15-7,23 (m, 3H) 7,27-7,33 (m, 3H) 7,69 (s, 2H) 8,28 (s, 1H)
223		M	469	(400 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i>) δ ppm 2,52 (s, 3H) 3,99-4,03 (m, 3H) 5,62 (s, 2H) 5,71 (s, 2H) 6,76 (s, 1H) 7,22 (s, 1H) 7,28-7,32 (m, 2H) 7,33-7,40 (m, 3H) 7,57 (d, <i>J</i> = 8,80 Hz, 1H) 8,10 (d, <i>J</i> = 8,80 Hz, 1H) 8,17 (s, 1H)
224		B	474	(400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8,22 (s, 1H), 7,88 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 7,72 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 7,22 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 5,83 (s, 1H), 5,71 (s, 2H), 5,56 (s, 2H), 3,97 (s, 3H), 2,53 (s, 3H), 2,30 (s, 3H)
225		B	474	(400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8,28 (s, 1H), 8,11 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 7,61 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 7,23 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 5,96 (s, 1H), 5,79-5,61 (m, 4H), 4,02 (s, 3H), 2,62-2,32 (m, 6H)
227		M	435	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 2,52-2,56 (m, 3H) 3,94-4,00 (m, 3H) 4,96-5,04 (m, 4H) 5,63-5,68 (m, 2H) 6,05-6,09 (m, 1H) 6,93-6,96 (m, 1H) 7,68-7,74 (m, 2H) 8,22-8,26 (m, 1H) 8,45-8,48 (m, 1H)
228		M	432	(400 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i>) δ ppm 2,51 (s, 3H) 2,98 (t, <i>J</i> = 6,60 Hz, 2H) 3,97 (s, 3H) 4,62 (t, <i>J</i> = 6,36 Hz, 2H) 5,71 (s, 2H) 6,75 (s, 1H) 7,26 (s, 1H) 7,77 (s, 1H) 7,90 (s, 1H) 8,23 (s, 1H)
231		M	449	(400 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i>) δ ppm 2,47 (d, <i>J</i> = 7,83 Hz, 1H) 2,55 (s, 3H) 2,58-2,67 (m, 1H) 4,01 (s, 3H) 4,13-4,28 (m, 4H) 5,29 (s. a., 1H) 5,72 (s, 2H) 6,78 (s, 1H) 7,23 (s, 1H) 7,57 (d, <i>J</i> = 8,80 Hz, 1H) 8,09 (d, <i>J</i> =8,80 Hz, 1H) 8,29 (s, 1H)
232		M	449	(400 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i>) δ ppm 2,57 (s, 5H) 4,01 (s, 5H) 4,12-4,22 (m, 2H) 4,22-4,29 (m, 1H) 5,78 (s, 2H) 6,81 (s, 1H) 7,77 (d, <i>J</i> = 8,80 Hz, 1H) 7,94 (d, <i>J</i> = 8,80 Hz, 1H) 8,25 (s, 1H)

233		H	448	(400 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i>) d ppm 2,54 (s, 3H) 2,56 (s, 3H) 3,72-3,78 (m, 2H) 4,02 (s, 5H) 5,25-5,30 (m, 1H) 5,73 (s, 2H) 6,79 (s, 1H) 7,23 (s, 1H) 7,56-7,63 (m, 1H) 8,10-8,14 (m, 1H) 8,34 (s, 1H)
234		H	448	(400 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i>) d ppm 2,58 (s, 6H) 3,81 (t, <i>J</i> = 7,58 Hz, 2H) 4,00 (s, 3H) 4,06 (t, <i>J</i> = 7,58 Hz, 2H) 5,34 (t, <i>J</i> = 7,34 Hz, 1H) 5,77 (s, 2H) 6,81 (s, 1H) 7,22 (s, 1H) 7,79 (d, <i>J</i> = 8,31 Hz, 1H) 7,93 (d, <i>J</i> = 8,80 Hz, 1H) 8,31 (s, 1H)
235		M	421	(400 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i>) d ppm 1,64 (d, <i>J</i> = 6,85 Hz, 6H) 2,52 (s, 3H) 3,98 (s, 3H) 4,80 (dt, <i>J</i> = 13,33, 6,79 Hz, 1H) 5,69 (s, 2H) 6,74 (s, 1H) 7,21 (s, 1H) 7,53 (d, <i>J</i> = 8,80 Hz, 1H) 8,07 (d, <i>J</i> = 9,29 Hz, 1H) 8,19 (s, 1H)
236		M	421	(400 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i>) d ppm 1,59 (d, <i>J</i> = 6,85 Hz, 6H) 2,55 (s, 3H) 4,01 (s, 3H) 4,83 (dt, <i>J</i> = 13,21, 6,60 Hz, 1H) 5,75 (s, 2H) 6,79 (s, 1H) 7,39 (s, 1H) 7,71 (d, <i>J</i> = 8,80 Hz, 1H) 7,83 (d, <i>J</i> = 8,80 Hz, 1H) 8,23 (s, 1H)
237		M	393	(400 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i>) d ppm 2,56 (s, 3H) 4,01 (s, 3H) 4,28 (s, 3H) 5,73 (s, 2H) 6,78 (s, 1H) 7,25 (d, <i>J</i> = 8,80 Hz, 1H) 7,59 (d, <i>J</i> = 8,80 Hz, 1H) 8,06-8,12 (m, 1H) 8,18 (s, 1H)
238		M	463	(400 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i>) d ppm 2,19-2,31 (m, 4H) 2,55 (s, 3H) 3,61 (t, <i>J</i> = 11,00 Hz, 2H) 4,01 (s, 3H) 4,18 (d, <i>J</i> = 11,25 Hz, 2H) 4,62-4,74 (m, 1H) 5,72 (s, 2H) 6,77 (s, 1H) 7,20-7,24 (m, 1H) 7,58 (d, <i>J</i> = 8,31 Hz, 1H) 8,09 (d, <i>J</i> = 8,80 Hz, 1H) 8,24 (s, 1H)
239		M	463	(400 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i>) d ppm 1,97 (d, <i>J</i> = 12,72 Hz, 2H) 2,32-2,46 (m, 2H) 2,56 (s, 3H) 3,60 (t, <i>J</i> = 11,98 Hz, 2H) 3,99 (s, 3H) 4,16 (d, <i>J</i> = 10,76 Hz, 2H) 4,64 (t, <i>J</i> = 11,49 Hz, 1H) 5,77 (s, 2H) 6,80 (s, 1H) 7,21 (s, 1H) 7,75-7,81 (m, 1H) 7,84-7,90 (m, 1H) 8,24 (s, 1H)

240		M	437	(400 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i>) δ ppm 2,54 (s. a., 3H) 3,32 (s. a., 3H) 3,87 (s. a., 2H) 4,00 (s. a., 3H) 4,61 (s. a., 2H) 5,71 (s. a., 2H) 6,77 (s. a., 1H) 7,18-7,23 (m, 1H) 7,56 (d, J = 8,80 Hz, 1H) 8,07 (d, J = 8,80 Hz, 1H) 8,29 (s. a., 1H)
241		M	437	(400 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i>) δ ppm 2,55 (s, 3H) 3,25 (s, 3H) 3,80 (t, J = 5,14 Hz, 2H) 4,00 (s, 3H) 4,54 (t, J = 5,14 Hz, 2H) 5,76 (s, 2H) 6,78 (s, 1H) 7,23 (s, 1H) 7,72 (d, J = 8,80 Hz, 1H) 7,89 (d, J = 8,80 Hz, 1H) 8,23 (s, 1H)
242		L	449	(400 MHz, CDCl ₃) δ 7,90 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,22 (s, 1H), 6,81 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 5,79 (s, 2H), 5,68 (m, 1H), 5,24 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 5,13 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 4,01 (s, 3H), 2,71 (s, 3H), 2,58 (s, 3H)
243		L	421	(400 MHz, CDCl ₃) 7,74 (m, 2H), 7,22 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 5,78 (s, 2H), 4,37 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 4,00 (s, 3H), 2,68 (s, 3H), 2,57 (s, 3H), 1,49 (t, J = 6,7 Hz, 3H).
244		L	421	(400 MHz, CDCl ₃) δ 8,02 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,22 (s, 1H), 6,80 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 5,73 (s, 2H), 4,45 (c, J = 7,3 Hz, 2H), 4,01 (s, 3H), 2,74 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 1,55 (m, 3H)
245		B	449	(400 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i>) δ = 8,24 (s, 1H), 7,93 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,23 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 5,75 (s, 2H), 5,10-5,04 (m, 1H), 4,26-4,17 (m, 2H), 4,03 (dd, J = 5,9, 10,3 Hz, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,90 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 2,66 (s, 1H), 2,57-2,56 (m, 3H), 2,24-2,15 (m, 1H)
246		B	449	(400 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i>) δ = 8,23 (s, 1H), 8,10 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 5,77 (s, 2H), 5,50 (dt, J = 2,9, 5,1 Hz, 1H), 4,27-4,19 (m, 1H), 4,18-4,12 (m, 1H), 4,12-4,06 (m, 1H), 4,05-3,98 (m, 4H), 2,68-2,60 (m, 1H), 2,57 (s, 3H), 2,31-2,22 (m, 1H).

247		B	463	(400 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i>) δ = 8,17 (s, 1H), 8,11 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 7,67 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 7,24 (s. a., 1H), 6,79 (s, 1H), 5,77 (s, 2H), 4,87 (s. a., 1H), 4,17 (d, <i>J</i> = 10,8 Hz, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,67 (t, <i>J</i> = 11,5 Hz, 2H), 2,57 (s, 3H), 2,26-2,13 (m, 4H)
248		B	463	(400 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i>) δ = 8,25 (s, 1H), 7,85 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 7,67 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 7,23 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 5,75 (s, 2H), 4,45 (s. a., 1H), 4,15 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,58 (t, <i>J</i> = 12,0 Hz, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,25-2,05 (m, 4H)
249		B	407	(400 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i>) δ = 8,16 (s, 1H), 8,12 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 7,65 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 7,25 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 5,76 (s, 2H), 4,38 (c, <i>J</i> = 7,3 Hz, 2H), 4,01 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 1,57 (t, <i>J</i> = 7,3 Hz, 3H)
250		B	434	(400 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i>) δ = 7,91 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 7,67 (d, <i>J</i> = 3,4 Hz, 1H), 7,59 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 7,21 (s, 1H), 6,84-6,81 (m, 2H), 5,76 (s, 2H), 5,55-5,48 (m, 1H), 5,20 (t, <i>J</i> = 7,3 Hz, 2H), 5,08-5,04 (m, 2H), 4,00 (s, 3H), 2,58 (s, 3H)
251		B	462	(400 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i>) δ = 7,72 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 7,48 (s. a., 2H), 7,21 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,66 (s. a., 1H), 5,66 (s, 2H), 4,39 (s. a., 1H), 4,09 (d, <i>J</i> = 9,3 Hz, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,59-3,53 (m, 2H), 2,50 (s, 3H), 2,13-2,01 (m, 2H), 1,98-1,92 (m, 2H)
252		B	462	(400 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i>) δ = 7,93 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 7,42 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 7,34 (d, <i>J</i> = 3,4 Hz, 1H), 7,24 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,49 (d, <i>J</i> = 2,9 Hz, 1H), 5,74 (s, 2H), 5,11-5,02 (m, 1H), 4,12 (d, <i>J</i> = 10,8 Hz, 2H), 4,01 (s, 3H), 3,66 (t, <i>J</i> = 11,7 Hz, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,12-2,00 (m, 4H)
254		N	450	(400 MHz, CDCl ₃ y CD ₃ OD) δ 7,57-7,49 (m, 2H), 7,20 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 5,62 (s, 2H), 4,03 (m, 2H), 3,99 (m, 6H), 3,93 (m, 1H), 3,90-3,83 (m, 1H), 3,79 (m, 1H), 3,42-3,35 (m, 1H), 2,57 (s, 3H), 2,19-2,09 (m, 1H), 2,07-1,97 (m, 1H)

255		N	436	(400 MHz, CDCl ₃) δ 7,60-7,54 (m, 2H), 7,21 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 5,63 (s, 2H), 4,81 (t, <i>J</i> = 6,7 Hz, 2H), 4,75 (t, <i>J</i> = 6,1 Hz, 2H), 4,10 (m, 1H), 4,04 (m, 4H), 4,01 (s, 3H), 2,57 (s, 3H)
257		N	447	(400 MHz, CDCl ₃) δ 7,56 (s, 2H), 7,21 (s, 1H), 6,80 (d, <i>J</i> = 0,8 Hz, 1H), 5,62 (s, 2H), 4,00 (m, 7H), 2,92 (m, 2H), 2,57 (s, 3H), 2,53 (m, 2H), 1,95 (m, 2H)
258		L	449	(400 MHz, CDCl ₃) δ 8,14 (d, <i>J</i> = 8,9 Hz, 1H), 7,62 (d, <i>J</i> = 8,9 Hz, 1H), 7,26 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 5,82-5,74 (m, 3H), 5,35 (t, <i>J</i> = 6,5 Hz, 2H), 5,13 (t, <i>J</i> = 7,2 Hz, 2H), 4,02 (s, 3H), 2,72 (s, 3H), 2,57 (s, 3H)

(1438) Método de experimentación biológica:

(1439) Estudios anteriores han revelado que los receptores GABA_A intervienen en al menos dos modos de inhibición, la inhibición fásica y la inhibición tónica. Cuando el GABA aumenta hasta el nivel de milimoles, los receptores GABA_A se desensibilizarán rápidamente, muestran una baja afinidad por el GABA y forman una inhibición fásica. Cuando el GABA activa los receptores GABA_A a un nivel de entre varios cientos nanomolares y varias decenas micromolares, los receptores GABA_A extrasinápticos de alta afinidad intervendrán en la inhibición tónica y regularán la excitabilidad neuronal y la transmisión de señales. (Farrant M *et al.* (2005) Variations on an inhibitory theme: phasic and tonic activation of GABA(A) receptors. *Nat Rev Neurosci* 6: 215–229Y). Yeung JY *et al.* divulgan que es más probable que las bajas concentraciones de GABA activen el receptor α5-GABA_A (Yeung JY *et al.* (2003). Los receptores GABA_A activados tónicamente en las neuronas del hipocampo son sensores de alta afinidad y baja conductancia para el GABA extracelular. *Mol Pharmacol*; 63: 2-8). K. Y LEE *et al.* notificaron que se detectaron corrientes de GABA_A sostenidas de alta afinidad activadas por unas concentraciones bajas de GABA en células del DRG aisladas cultivadas durante 24 horas, la corriente GABA_A de alta afinidad activada por el GABA de 20μμ era de hasta unos 100 pA/pF. (Lee K Y *et al.* Upregulation of high-affinity GABA(A) receptors in cultured rat dorsal root ganglion neurons. *Neuroscience* 208 (2012), 133-142). En 2013, I. Lecker *et al.* notificaron que L-655.708, un agonista inverso del receptor de α5-GABA_A, inhibió de forma dependiente de la dosis la corriente incluida por unas concentraciones bajas de GABA (5, 50 y 500 nM). Cuando la concentración de GABA se aumentó hasta 1 μM, la mayor concentración de L-655.708 sólo pudo suprimir el 15 % de la corriente. Cuando la concentración de GABA siguió aumentando, el L-655.708 no tuvo ningún efecto inhibitor sobre la corriente inducida por el GABA. (I. Lecker *et al.* (2013). Potentiation of GABA_A receptor activity by volatile

anaesthetics is reduced by $\alpha 5$ -GABAA receptor-preferring inverse agonists. British Journal of Anaesthesia 110 (S1): i73–i81).

(1440) Cribado a nivel celular

(1441) Los inventores utilizaron métodos electrofisiológicos para determinar la eficacia agonista inversa de los fármacos que se van a ensayar con el receptor $\alpha 5$ -GABAA. Los métodos detallados son los siguientes:

(1442) Se expresaron diferentes subunidades de los receptores GABAA en la estirpe celular epitelial renal humana 293 (HEK293). Las células se cultivaron en un medio de cultivo y se utilizaron como modelo celular para el cribado de fármacos inhibidores del dolor. Las subunidades α , β y γ son necesarias para formar receptores GABAA funcionales completos. En esta realización, los inventores habían establecido el siguiente modelo celular: la subunidad $\alpha 5$ (véase el número de registro de GenBank NM_000810.3 para consultar las secuencias proteicas), la subunidad $\beta 3$ (véase el número de registro de GenBank NM_000814.5 para consultar las secuencias proteicas) y la subunidad $\gamma 2$ (véase el número de registro de GenBank NM_000816.3 para consultar las secuencias proteicas) se expresaron al mismo tiempo en la estirpe celular HEK293, seguido del cribado de la estirpe celular monoclonal. Esta estirpe celular contenía el receptor $\alpha 5$ -GABAA y tenía la función completa del receptor GABAA.

(1443) Las células HEK-293 monoclonales transfectadas de forma estable que expresan el receptor $\alpha 5$ -GABAA se cultivaron en placas de cultivo de 10 cm y se pasaron cuando las células crecieron hasta el 80 %-90 %. Durante el pase, en primer lugar, se aspiró el medio de cultivo, a continuación, se añadieron 3 ml de tampón de fosfato salino DPBS (Gibco™) a las placas de cultivo, las placas de cultivo se agitaron ligeramente y se aspiró el DPBS. Se le añadió, 1 ml de tripsina (TrypLE Express, Gibco™) y las células se digirieron a 37 °C durante 1-2 minutos. A continuación, se añadieron 3 ml de medio completo (DMEM + 10 % de FBS (Gibco™)) y se dispersaron las células del fondo de las placas de cultivo. La suspensión celular se transfirió a un tubo de centrifuga de 15 ml (Corning) y se centrifugó a 200 g durante 3 minutos. El sobrenadante se descartó, se añadieron 4 ml de medio completo y las células se soplaron suavemente y se resuspendieron para su uso. Si se realizó el pase de células, la suspensión celular se diluyó en una relación de 1:5 o 1:10. Si las células se prepararon para un uso en electrofisiología, la suspensión celular se diluyó en una relación de 1:12, a continuación, se añadieron a una placa de 24 pocillos (Corning™) en la que se colocaron portaobjetos de vidrio y se pretrataron con poli-D-Lisina, y las células se analizaron después de adherirse a las paredes. El tiempo de cultivo de las células para su uso en electrofisiología no superó las 48 horas.

(1444) Ajuste de la concentración del fármaco: la concentración final de fármaco utilizada en el cribado de fármacos fue de 100 nM, y el intervalo de concentración de GABA fue de 0,05 μ M. Las concentraciones finales de fármaco utilizadas en el ensayo de eficacia agonista inversa frente a la dosis (%) fueron de 0,3 nM, 3 nM, 10 nM, 30 nM, 100 nM y 300 nM. En los experimentos electrofisiológicos se utilizó la técnica de pinzamiento zonal de células enteras, a la que podría hacerse referencia en la bibliografía (I. Lecker, Y. Yin, D. S. Wang y B.A. Orser, (2013) Potentiation of GABAA receptor activity by volatile anaesthetics is reduced by α 5-GABAA receptor-preferring inverse agonists, British Journal of Anaesthesia 110 (S1): i73–i81). Los componentes de la solución extracelular (ECS) para uso electrofisiológico fueron los siguientes: NaCl 150 mM, KCl 5 mM, CaCl_2 2,5 mM, MgCl_2 1 mM, HEPES 10 mM y glucosa 10 mM (pH 7,4); las soluciones internas de los electrodos para usar en electrofisiología fueron las siguientes: CsCl 140 mM, EGTA 11 mM, HEPES 10 mM, CaCl_2 2 mM, MgCl_2 1 mM, MgATP 4 mM, TEA 2 mM (pH 7,3). Para la adquisición de la señal se utilizó un amplificador EPC-10 y el programa informático PatchMaster (HEKA). El electrodo de registro se diseñó utilizando vidrio de borosilicato, y la resistencia del electrodo fue de 4 a 6 M Ω . Se utilizó el sistema ALA-VC3-8PP™ para la administración extracelular. Para el registro se seleccionaron células individuales que crecieron de forma independiente. Durante el registro, el potencial de membrana de la célula se pinzó a -60 mV. Durante el experimento, se aplicó una solución extracelular a las células durante aproximadamente 20 segundos. Cuando el valor inicial alcanzó un estado estable, la solución extracelular se cambió por GABA. A continuación, se pudo detectar la corriente inducida por el GABA. Después de entre aproximadamente 20 y 40 segundos, una vez que la corriente era estable, la solución extracelular se cambió por una solución farmacológica correspondiente para detectar el efecto del fármaco. Por último, la solución se cambió por solución extracelular, y el ensayo finalizó cuando el valor inicial volvió al nivel anterior a la administración. Únicamente se analizarían posteriormente los datos con un valor inicial inferior a -120 pA que pudieran recuperarse tras la administración. El GABA se diluyó a una concentración final de 0,05 μ M en solución extracelular. A continuación, los fármacos se diluyeron a la concentración deseada en la solución extracelular que contenía el GABA.

(1445) Los resultados experimentales se analizaron con el programa informático PatchMaster. Durante el análisis, se registraron, respectivamente, las corrientes de fuga (I_{fuga}), las corrientes de GABA antes (I_{pre}) y después (I_{post}) de la administración. Los efectos de los fármacos se calcularon mediante la siguiente ecuación: eficacia del agonismo inverso (%) = $100 - 100 * (I_{\text{post}} - I_{\text{fuga}}) / (I_{\text{pre}} - I_{\text{fuga}})$.

(1446) Los resultados del cribado de los compuestos se muestran en la tabla 1.

(1447) Tabla 1

Realización	Eficacia del agonista inverso del compuesto, %	Realización	Eficacia del agonista inverso del compuesto, %	Realización	Eficacia del agonista inverso del compuesto, %
1	41,9	61	45,8	121	37,4
2	26,6	62	35,7	122	31,9
3	37,1	63	24,2	123	36,7
4	40,8	64	40,0	124	43,9
5	31,5	65	55,4	125	41,8
6	42,2	66	62,0	126	38,3
7	30,1	67	58,0	127	41,8
8	57,8	68	51,3	128	41,2
9	40,6	69	50,0	129	45,8
10	37,1	70	31,7	130	39,9
11	35,4	71	40,7	131	52,2
12	29,6	72	54,3	132	57,3
13	29,0	73	34,5	133	36,9
14	19,4	74	40,4	134	30,4
15	45,8	75	44,3	135	39,5
16	31,1	76	41,6	136	37,3
17	47,7	77	44,8	137	47,2
18	23,0	78	43,4	138	42,9
19	35,4	79	47,6	139	49,0
20	42,9	80	47,2	140	49,3
21	36,3	81	45,9	141	40,6
22	22,1	82	47,9	142	50,2
23	41,2	83	39,9	143	49,6
24	35,0	84	39,6	144	42,0
25	34,1	85	57,3	145	51,3
26	41,7	86	41,8	146	33,4
27	42,0	87	39,7	147	39,8
28	35,4	88	32,5	148	69,6
29	66,9	89	47,2	149	71,7
30	29,4	90	64,9	150	46,2
31	34,1	91	47,8	151	55,8
32	41,6	92	52,8	152	39,3
33	40,4	93	36,5	153	49,4
34	38,0	94	32,9	154	45,2
35	39,3	95	48,1	155	50,1
36	25,9	96	38,8	156	40,5
37	42,1	97	32,6	157	46,8
38	32,0	98	38,0	158	53,1
39	36,5	99	33,7	159	50,4
40	39,0	100	35,3	160	49,3
41	39,4	101	32,9	161	53,1
42	44,9	102	47,3	162	36,6
43	44,2	103	43,9	163	45,2
44	44,8	104	48,2	164	33,9
45	42,4	105	49,3	165	49,8

46	48,7	106	60,4	166	49,9
47	45,2	107	39,3	167	42,5
48	34,7	108	54,9	168	37,5
49	37,2	109	47,3	169	40,7
50	38,8	110	58,6	170	32,9
51	46,2	111	59,6	171	53,1
52	38,0	112	52,4	172	47,6
53	48,8	113	36,7	173	58,8
54	43,5	114	36,0	174	43,5
55	25,1	115	32,9	175	36,0
56	21,6	116	44,9	176	50,1
57	17,6	117	32,3	177	56,5
58	38,5	118	63,7	178	36,7
59	35,7	119	35,9	179	39,0
60	45,8	120	42,6	180	65,4
181	59	206	44,7	234	53,2
182	53,8	207	49,3	235	43,5
183	55,8	208	52,2	236	54,8
184	33,9	209	48,8	237	57,9
185	45,6	210	43,4	239	48
186	56	211	64,7	241	51,3
187	50,4	212	72,6	242	54,7
188	52,4	213	59,5	243	50,5
189	52,4	214	34,9	244	75,1
190	38,3	215	36,8	246	46,6
191	44	216	52,1	247	60,4
192	40,8	217	45,6	248	31,4
193	32,6	220	51,8	249	51,2
194	41,5	222	44,3	250	47,4
195	45,8	224	46,7	252	42,2
196	50,8	225	74,4	253	56,1
198	55,9	226	45,9	254	39
199	56,8	227	61,5	255	45,4
200	37,4	228	44,7	256	40,2
201	48,3	229	30,8	257	50
202	57,4	230	57,2	258	54,7
203	63,6	231	40,3		
204	49,7	232	53,4		
205	52,5	233	41,3		

(1448) Realización de efecto 2 Solubilidad de los compuestos

(1449) Materiales e instrumentos experimentales:

(1450) Solución tampón de fosfato 50 mM a pH = 7,4: se pesaron 0,39 g de $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ y 1,4025 g de Na_2HPO_4 y se colocaron en un matraz de Erlenmeyer, a continuación, se le añadieron 240 ml de agua. El sólido se disolvió y se mezcló completamente, y el valor del pH se ajustó a 7,4 con una solución de NaOH 10 M, y la solución resultante se transfirió a un matraz aforado de 250 ml, seguido de una dilución a escala con agua.

(1451) Fluido intestinal simulado FaSSIF: se pesaron 54,76 mg de FaSSIF-V2 (Biorelevant, lote V2FAS-0619-A, lote V2FAS01) y se añadieron a 15 ml de una solución tampón. Después de la disolución, la solución se suplementó hasta 30 ml y se puso a temperatura ambiente durante 1 hora antes de su uso.

(1452) Cromatografía de líquidos de gran rendimiento Waters e2695 HPLC, Balanza analítica Mettler XSE105.

(1453) Método experimental:

(1454) En primer lugar, se preparó una solución madre 10 mM con DMSO y se diluyó con un diluyente (tampón ACN:PB 50:50) en 1 µM-200 µM como solución patrón.

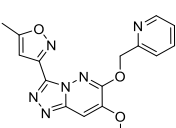
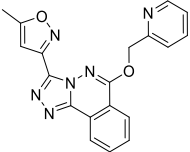
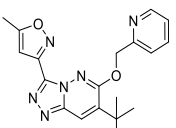
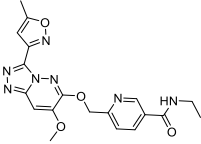
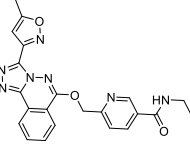
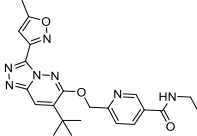
(1455) Se simuló la solubilidad termodinámica en el líquido intestinal (TS en FaSSIF). Se pesaron aproximadamente 0,3 mg de cada muestra y se añadieron a 1,5 ml de solución FaSSIF, con dos partes en paralelo, se agitaron a 1000 rpm a 37 °C durante 4 horas, se filtraron. Se descartó 1 ml de un filtrado inicial y se tomaron 400 µl del filtrado posterior. El filtrado se detectó mediante cromatografía de líquidos de gran rendimiento (UV). Los resultados del ensayo de los compuestos de la presente divulgación se muestran en la siguiente tabla 2.

(1456) Tabla 2

N.º de compuesto	Solubilidad termodinámica, µg/ml	N.º de compuesto	Solubilidad termodinámica, µg/ml	N.º de compuesto	Solubilidad termodinámica, µg/ml	N.º de compuesto	Solubilidad termodinámica, µg/ml
1	146,30	84	197,00	141	63,90	187	176,11
6	46,90	85	53,90	150	262,96	189	75,81
7	37,79	88	60,30	151	174,98	193	200,00
9	60,30	90	84,90	152	43,98	198	204,03
19	49,20	99	222,40	153	189,08	200	228,50
21	519,10	100	70,00	154	177,01	202	32,57
28	55,20	102	30,80	156	73,80	203	264,44
31	43,80	103	322,20	158	38,17	206	34,75
32	262,40	107	212,50	160	245,82	208	33,97
33	32,30	109	54,00	162	236,53	210	47,00
36	122,70	110	46,60	163	179,45	213	30,17
39	180,30	112	317,90	164	309,04	214	236,89
43	48,70	113	191,10	166	300,01	216	167,06
47	40,40	114	138,80	167	407,92	217	57,57
49	142,60	115	137,00	168	59,90	231	30,55
50	83,00	122	48,39	169	306,36	232	58,97
55	38,00	124	365,41	170	66,14	233	244,78
63	306,90	126	202,90	173	32,78	234	265,62
66	145,60	127	223,40	174	35,43	240	43,50
68	145,70	128	118,10	179	44,90	241	91,76
75	52,40	129	85,40	180	146,30	247	32,73
78	254,90	130	30,90	185	238,90	253	38,88
80	195,20	135	35,40	186	95,40		

(1457) Solubilidad termodinámica en solución tampón de fosfato (TS en PBS). Se pesó 1 mg de la muestra y se le añadieron 1,5 ml de solución tampón de fosfato 50 mM (pH 7,4), a continuación, la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 24 horas para asegurar la saturación de la muestra, y se filtró. El filtrado se detectó con la cromatografía de líquidos de gran rendimiento (UV). Los compuestos de la presente divulgación y los compuestos comparativos se ensayan mediante este método, y los resultados se muestran a continuación en la tabla 3:

(1458) Tabla 3

N.º de compuesto	Solubilidad termodinámica, µg/ml	Compuesto comparativo	Solubilidad termodinámica, µg/ml	Compuesto comparativo	Solubilidad termodinámica, µg/ml
 Realización 33	20,1	 α5IA-II	0,3		2,6
 Realización 35	14,2	 Compuesto 07 en el documento CN106854207A	0,8	 Compuesto 42 en el documento CN107344936A	2,5

(1459) Conclusión: en comparación con un núcleo madre de triazoloftalazina y un núcleo madre de 7-*terc*-butiltriazolopiridazina, la solubilidad termodinámica del compuesto de la presente divulgación está considerablemente aumentada, lo que puede reducir significativamente la dificultad en el desarrollo de la formulación en los estudios preclínicos y clínicos, y mejorar la biodisponibilidad oral.

(1460) Realización de efecto 3 Experimento de estabilidad del microsoma hepático de rata (RLM)

(1461) Materiales experimentales:

(1462) Microsomas hepáticos de rata (Xenotech, artículo n.º R1000, lote n.º 1310030), solución tampón de fosfato potásico 100 mM (pH 7,4), cloruro de magnesio 10 mM.

(1463) Preparación del compuesto: se añadieron 5 µl de las aguas madre del compuesto DMSO (10 mM) en 495 µl de metanol para obtener una solución intermedia con una concentración de compuesto de 100 µM. A continuación, se tomaron 50 µl de la solución intermedia y se disolvieron en 450 µl de solución tampón de fosfato potásico para obtener una solución de ensayo con una concentración final de 10 µM.

(1464) Sistema de regeneración del NADPH (concentración de isocitrato deshidrogenasa, 1 unidad/ml).

(1465) Microsomas hepáticos (concentración final de 0,5 mg de proteína/ml).

(1466) Solución de terminación de la reacción: acetonitrilo frío que contiene 100 ng/ml de tolbutamida y 100 ng/ml de labetalol como patrón interno.

(1467) Método experimental:

(1468) (1) Preparación de la solución tampón:

(1469) Solución tampón A: 1,0 l de solución tampón de fosfato potásico 0,1 M que contiene EDTA 1,0 mM

(1470) Solución tampón B: 1,0 l de solución tampón de fosfato dipotásico 0,1 M que contiene EDTA 1,0 mM

(1471) Solución tampón C: tampón de fosfato potásico 0,1 M, EDTA 1,0 mM, pH 7,4, titulada con 700 ml de solución tampón B y solución tampón A, controlada por un medidor de pH.

(1472) (2) Preparación de la sustancia de referencia (ketanserina) y concentración de la solución de administración de la sustancia de ensayo:

(1473) solución de administración de 5000: se añadieron 10 µl de solución madre de la sustancia de referencia en DMSO 10 mM y la solución madre de la sustancia de ensayo en 190 µl de ACN, respectivamente. solución de administración de 1,5 µM (que contiene 0,75 mg/ml de microsomas hepáticos): se añadió una solución de administración de 1,5 g/ml µM y 18,75 µl de microsomas hepáticos de 20 mg/ml a 479,75 µl de tampón C en hielo húmedo.

(1474) (3) Se añadió NADPH a la solución tampón C para obtener una solución madre de NADPH (6 mM).

(1475) (4) Se tomaron 30 µl de la solución de administración 1,5 µM (que contenía 0,75 mg/ml de microsomas hepáticos) en hielo húmedo y se añadieron a los pocillos de la placa de ensayo en diferentes puntos temporales (0, 5, 15, 30, 45 min.), respectivamente.

(1476) (5) En primer lugar, se añadieron 135 µl de ACN que contenía IS a los pocillos de una placa de ensayo de 0 min, y a continuación se añadieron 15 µl de la solución madre de NADPH (6 mM).

(1477) (6) La placa de ensayo en otros puntos temporales y la solución madre de NADPH se precalentaron en un baño de agua a 37 °C durante 5 minutos.

(1478) (7) Se tomaron 15 µl de la solución madre de NADPH (6 mM) y se añadieron a una placa de ensayo preincubada, y se inició y cronometró la reacción.

(1479) (8) A los 5 min, 15 min, 30 min y 45 min, se añadieron 135 µl de CAN que contenía IS a la correspondiente placa de ensayo, respectivamente, y se completó el ensayo.

(1480) (9) Las placas de ensayo se agitaron con un agitador (IKA, MTS 2/4) durante

10 min (600 rpm/min) y a continuación, se centrifugaron durante 15 min (Thermo Multifuge × 3R, 5594 g).

(1481) (10) Se añadieron 50 µl de sobrenadante de cada pocillo a una placa de muestras de 96 pocillos que contenía 50 µl de agua ultrapura (Millipore, ZMQS50F01), y las muestras se analizaron mediante una CL/EM.

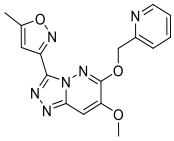
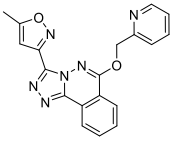
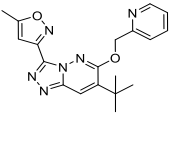
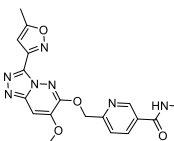
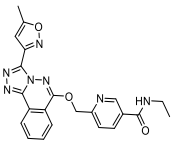
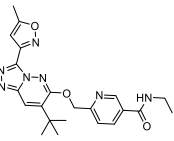
(1482) Los datos de estabilidad de los microsomas hepáticos de rata para los compuestos de la presente divulgación se muestran en la siguiente tabla 4:

(1483) Tabla 4

N.º de compuesto	µl/min/mg de RLM	N.º de compuesto	RLM µl/min/mg	N.º de compuesto	RLM µl/min/mg
84	0	154	1	187	15
128	6	160	6	211	5
129	14	166	0	213	10
151	1	183	5	253	10
152	23	185	9		
153	5	186	22		

(1484) Los datos de estabilidad de los microsomas hepáticos de rata para los compuestos de la presente divulgación y los compuestos comparativos se muestran en la siguiente tabla 5.

(1485) Tabla 5

N.º de compuesto	µl/min/mg de RLM	Compuesto comparativo	µl/min/mg de RLM	Compuesto comparativo	µl/min/mg de RLM
 33	0,3	 α5IA-II	28,2		33,6
 35	11,4	 Compuesto 07 en el documento CN106854207A	26	 Compuesto 42 en el documento CN107344936A	142,6

(1486) Conclusión: en comparación con un núcleo madre de triazoloftalazina y un núcleo madre de 7-*terc*-butiltriazolopiridazina, los compuestos de la presente divulgación tienen una mejor estabilidad en microsomas hepáticos de rata, lo que puede reducir significativamente la tasa de eliminación *in vivo* y mejorar la

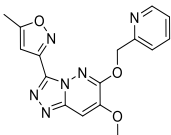
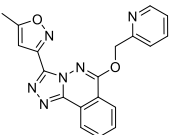
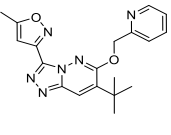
biodisponibilidad oral.

(1487) Realización de efecto 4 Experimento farmacocinético en ratas

(1488) En el experimento farmacocinético en ratas, se utilizó la concentración plasmática máxima del fármaco ($C_{m\acute{a}x}$) para evaluar la absorción de los compuestos en ratas. Todas las ratas ayunaron durante la noche antes de la administración; los compuestos de ensayo se disolvieron y se administraron por vía oral (p.o.) a ratas SD macho, con 3 ratas en cada grupo. Tras la administración de los compuestos de ensayo, se recogió sangre por punción de la vena yugular a las 0,25, 0,5, 1,2 y 4,8 horas con aproximadamente 0,25 ml por muestra. La concentración plasmática del fármaco se determinó por el método CL-EM/EM, y los parámetros farmacocinéticos se calcularon con Phoenix WinNonlin7.0. La dosis fue de 10 mg/kg, y el vehículo fue una solución acuosa de CMC-Na al 5 %.

(1489) Se utilizó la relación de concentración del fármaco entre el plasma y el tejido cerebral en el experimento farmacocinético en ratas para evaluar la entrada de los compuestos en el cerebro. Todas las ratas ayunaron durante la noche antes de la administración; los compuestos de ensayo se disolvieron y se administraron por vía oral (p.o.) a ratas SD macho, con 3 ratas en cada grupo. Tras la administración de los compuestos de ensayo, se recogió sangre por punción de la vena yugular a las 0,5 horas con aproximadamente 0,25 ml por muestra. Se tomó todo el cerebro al mismo tiempo. La concentración de fármaco en plasma y en el tejido cerebral se determinó por el método CL-EM/EM, y los parámetros farmacocinéticos se calcularon con Phoenix WinNonlin7.0. La dosis fue de 10 mg/kg, y el vehículo fue una solución acuosa de CMC-Na al 5 %. La siguiente tabla 6 muestra la concentración plasmática máxima del fármaco y las relaciones de entrada en el cerebro (relaciones entre la concentración en el tejido cerebral y el plasma) de los compuestos de la presente divulgación y de los compuestos comparativos.

(1490) Tabla 6

N.º de compuesto	 33	 α5IA-II	
Concentración plasmática máxima de fármaco	1778 ng/ml	25,7 ng/ml	216 ng/ml
Relación de entrada en el cerebro	7 %	151 %	65,1 %

(1491) Conclusión: en comparación con un núcleo madre de triazoloftalazina y un núcleo madre de 7-*terc*-butiltriazolopiridazina, los compuestos de la presente divulgación tiene una mejor absorción, y es más favorable para la formación de

fármacos. Además, los compuestos de la presente divulgación tienen una menor relación de entrada en el cerebro y menos efectos secundarios en el sistema nervioso central (SNC).

(1492) Los datos sobre la relación de entrada en el cerebro (relación entre la concentración en el tejido cerebral y el plasma) en ratas para los compuestos de la presente divulgación se muestran en la siguiente tabla 7.

(1493) Tabla 7

N.º de compuesto	Relación de entrada en el cerebro	N.º de compuesto	Relación de entrada en el cerebro	N.º de compuesto	Relación de entrada en el cerebro
84	0,45 %	154	2,57 %	187	2,93 %
128	3,2 %	160	4,41 %	211	1,8 %
129	4,7 %	166	1 %	213	1,79 %
151	2 %	183	1,83 %	253	1,33 %
152	2,43 %	185	0		
153	2 %	186	4,42 %		

(1494) Aunque anteriormente se han descrito las realizaciones específicas de la presente divulgación, los expertos en la materia deben entender que se trata únicamente de realizaciones, se pueden hacer varios cambios o modificaciones en estas realizaciones sin desviarse del principio y la esencia de la presente divulgación. Por lo tanto, el alcance de protección de la presente divulgación está definido por las reivindicaciones adjuntas.