

**DERIVADO DE ANILLO DE BENCENO SUSTITUIDO CON IMIDAZOPIRIDAZINA, MÉTODO
DE PREPARACIÓN, COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA Y USO**

REFERENCIA CRUZADA CON SOLICITUDES RELACIONADAS

5

La presente solicitud reclama el derecho de prioridad de la solicitud de patente China No. 202210542611.3 presentada ante la Oficina Estatal de Propiedad Intelectual de la República Popular China el 10 de mayo de 2022 y titulada "IMIDAZOPYRIDAZINE SUBSTITUTED BENZENE RING DERIVATIVE, PREPARATION METHOD, PHARMACEUTICAL COMPOSITION AND USE". El contenido de la solicitud de patente China anterior se incorpora en la presente como referencia en su totalidad.

10

CAMPO TÉCNICO

La presente descripción se refiere a un derivado de anillo de benceno sustituido con imidazopiridazina con una función moduladora en un receptor de GABA_A, un método de preparación para el mismo, una composición farmacéutica del mismo y un uso del mismo como medicamento.

15

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

El ácido gamma-aminobutírico (GABA) es un importante neurotransmisor inhibitor en el sistema nervioso central de los mamíferos. Las sustancias que modulan la neurotransmisión GABAérgica se utilizan ampliamente en el tratamiento de diversas afecciones, como la epilepsia, la ansiedad y la depresión. Existen dos tipos de receptores de GABA en la naturaleza. Uno es el receptor de GABA_A (GABA_AR), que es un miembro de la superfamilia de canales iónicos controlados por ligando, y el otro es el receptor de GABA_B (GABA_BR), que es un miembro de la superfamilia de receptores acoplados a proteína G. Las subunidades del receptor de GABA_A que se encuentran en los mamíferos incluyen α 1-6, β 1-4, γ 1-3, δ , ϵ , θ , ρ 1-2, etc., entre las cuales la subunidad α , la subunidad β y la subunidad γ son esenciales para la formación de un receptor de GABA_A completo y funcional, y la subunidad α es crucial para la unión de las benzodiazepinas al receptor de GABA_A.

20

25

Los fármacos unidos a un sitio de unión alostérico pueden ser moduladores alostéricos positivos (o moduladores alostéricos directos) que aumentan la actividad del receptor, moduladores alostéricos negativos (o moduladores alostéricos inversos) que disminuyen la actividad del receptor o moduladores alostéricos neutros que no alteran la actividad del receptor (que se refieren a compuestos que se unen al sitio de unión alostérico pero no modulan la actividad del receptor). Evidencias recientes sugieren que los receptores de GABA_A que contienen subunidades α 2 o α 3 (denominados en

30

35

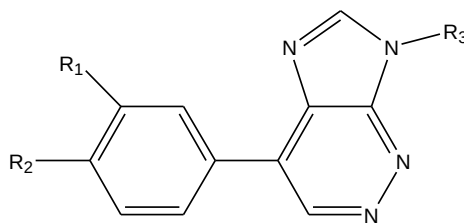
este documento receptores de $\alpha 2/3$ -GABA_A) pueden estar involucrados en ciertos estados de dolor, y que los moduladores alostéricos positivos de estos receptores pueden ser analgésicos potentes (Mirza, N. R. y Munro, G., Drug News y Perspectives, 2010, 23(6), 351-360).

Las solicitudes de patente internacionales PCT/GB01/04948 (publicada como WO2002/038568) y PCT/GB02/03114 (publicada como WO2003/008418) describen derivados de 7-fenilimidazo[1,2-b][1,2,4]triazina, que tienen afinidad por las subunidades $\alpha 2$, $\alpha 3$ y/o $\alpha 5$. La solicitud de patente internacional PCT/US99/14935 (publicada como WO2000/001697) describe, entre otros, derivados de 4-fenil-7H-imidazo[4,5-c]piridazina, que son antagonistas del factor liberador de corticotropina. Las solicitudes de patente internacionales PCT/IB2013/060631 (publicada como WO2014/091368) y PCT/IB2015/054200 (publicada como WO2015/189744) y el artículo de Robert M. Owen (Robert M. Owen, J. Med. Chem. 2019, 62, 5773-5796) describen derivados de 4-(bifenil-3-il)-7H-imidazo[4,5-c]piridazina, que interactúan con el receptor $\alpha 2/3$ -GABA_A y se utilizan en el tratamiento de una variedad de enfermedades, incluido el dolor. Esta clase de compuestos también se utiliza en el tratamiento del prurito (solicitud de patente internacional PCT/US2019/033598, publicada como WO2019/26820A1) y la epilepsia (Duveau, V., CNS Neurosci. Ther. 2019, 25(2): p. 255-260).

La opinión predominante es que la actividad moduladora de los receptores GABA_A que contienen subunidades $\alpha 1$ es la principal fuente de efectos secundarios (por ejemplo, sedación, adicción, letargo y amnesia) de los moduladores GABA_A actuales (por ejemplo, benzodiazepinas) (Uwe Rudolph y Frederic Knoflach, Nature Reviews: Drug Discovery, 2011, 10(9), 685-697). La búsqueda de nuevos compuestos que interactúen con el receptor de GABA_A y tengan menos efectos secundarios asociados al receptor de $\alpha 1$ -GABA_A tendrá un gran potencial terapéutico.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

A tal efecto, el problema técnico que se pretende resolver con la presente descripción es proporcionar un compuesto de anillo bencénico sustituido con imidazopiridazina de fórmula (1), o un derivado, un estereoisómero, un tautómero, un profármaco, una sal farmacéuticamente aceptable, una sustancia amorfa, un polimorfo o un solvato del mismo:



fórmula (1)

en donde

R₁ es un grupo fusionado formado por un anillo bencénico sustituido o no sustituido y

un anillo heterocíclico;

R_2 se selecciona entre un grupo H, un grupo halógeno, un grupo OH, un grupo alcoxi de C_1-C_6 o un grupo CN;

R_3 se selecciona entre un grupo H, un grupo alquilo de C_1-C_6 lineal o ramificado
5 sustituido o no sustituido o un grupo cicloalquilo de C_3-C_6 sustituido o no sustituido.

A menos que se indique lo contrario, las siguientes definiciones se proporcionan para ilustrar y definir el significado y el alcance de los diversos términos utilizados en el presente documento para describir la presente descripción.

Ya sea que se utilicen solos o en combinación, se aplican las siguientes definiciones
10 de términos generales.

La nomenclatura utilizada en la presente descripción se basa en AutoNom™ 2000. un sistema informático del Instituto Beilstein para la generación de la nomenclatura sistemática de la IUPAC. La presencia de cualquier enlace de valencia abierto en un átomo de carbono, oxígeno, azufre o nitrógeno en las estructuras proporcionadas en este documento indica la presencia de un átomo de
15 hidrógeno.

A menos que se especifique lo contrario, el término "sustituido" significa que un grupo o fracción especificado puede tener 1, 2, 3, 4, 5 o 6 sustituyentes en el mismo. Cuando un grupo puede tener una pluralidad de sustituyentes en el mismo y se proporciona una pluralidad de sustituyentes posibles, los sustituyentes se seleccionan independientemente y no es necesario que
20 sean idénticos.

El término "no sustituido" significa que un grupo especificado no tiene sustituyentes en el mismo.

El término "opcionalmente sustituido" significa que un grupo especificado no está sustituido o está sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de los
25 sustituyentes posibles.

Al especificar el número de sustituyentes, el término "uno o más" se refiere a una sustitución del número máximo posible de sustituciones, es decir, la sustitución de un hidrógeno a la sustitución de todos los hidrógenos por sustituyentes. A menos que se indique lo contrario, se prefieren 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes.

Específicamente, en las definiciones de los grupos R_1 y R_3 , "sustituido" significa que uno o más hidrógenos en el grupo están sustituidos por un grupo seleccionado entre alquilo de C_1-C_4 , alcoxi de C_1-C_4 , halo-alquilo de C_1-C_4 o halógeno.
30

El término "halógeno" se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo, preferiblemente flúor.

El compuesto de la presente descripción puede contener un centro asimétrico o quiral
35 y, por lo tanto, está presente en diferentes formas estereoisoméricas. Todas las formas

estereoisoméricas del compuesto de la presente descripción, incluidos, entre otros, diastereómeros, enantiómeros, atropisómeros y mezclas de los mismos, tales como mezclas racémicas, formarán parte de la presente descripción. En la presente descripción, se contemplan todos los estereoisómeros cuando no se determina la estereoquímica de ningún átomo quiral en particular. Además, la presente descripción se relaciona con todos los isómeros geométricos y posicionales. El compuesto de la presente descripción puede estar presente en diferentes formas tautoméricas, y todas esas formas caen dentro del alcance de la presente descripción. Se espera que todos los estereoisómeros del compuesto de la presente descripción incluyan una forma de mezcla o una forma pura o sustancialmente pura. La resolución se puede lograr mediante métodos físicos tales como cristalización fraccionada, separación o cristalización de derivados diastereoméricos, o separación mediante cromatografía en columna quiral.

El término "profármaco" es un derivado funcional del compuesto de fórmula (1) que se convierte fácilmente *in vivo* en el compuesto de fórmula (1). Se pueden seleccionar y preparar derivados adecuados mediante técnicas convencionales bien conocidas por los expertos en la materia, véase, por ejemplo, Design of Prodrugs, ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

El término "sal farmacéuticamente aceptable" como se utiliza en el presente documento se refiere a una sal orgánica o inorgánica farmacéuticamente aceptable del compuesto de la presente descripción. Las sales ejemplares incluyen, pero no se limitan a, sulfato, citrato, acetato, oxalato, cloruro, bromuro, yoduro, nitrato, bisulfato, isonicotinato, lactato, salicilato, citrato ácido, succinato, maleato, fumarato, gluconato, formiato, metanosulfonato y pamoato. La "sal farmacéuticamente aceptable" puede estar relacionada con la inclusión de otra molécula, como un maleato u otros contraiones. El contraión estabiliza la carga en el compuesto original. La "sal farmacéuticamente aceptable" puede tener más de un átomo cargado, y los más de un átomo cargado pueden tener múltiples contraiones.

Si el compuesto de la presente descripción es una base, la "sal farmacéuticamente aceptable" deseada se puede preparar mediante un método adecuado, por ejemplo, tratando la base libre con un ácido inorgánico, incluyendo ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico o ácido fosfórico; o con un ácido orgánico, incluyendo ácido acético, ácido maleico, ácido succínico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido malónico, ácido pirúvico, ácido salicílico, ácido piranósido tal como ácido glucurónico o ácido galacturónico, ácido α -hidroxi tal como ácido cítrico o ácido tartárico, aminoácido tal como ácido glutámico, ácido aromático tal como ácido benzoico o ácido cinámico, o ácido sulfónico tal como ácido metanosulfónico o ácido p-toluenosulfónico.

Si el compuesto de la presente descripción es un ácido, la "sal farmacéuticamente aceptable" deseada se puede preparar mediante un método adecuado, por ejemplo, tratando el ácido libre con una base inorgánica u orgánica, incluyendo una amina, un hidróxido de metal alcalino o un

hidróxido de metal alcalinotérreo, etc. Los ejemplos ilustrativos de sales adecuadas incluyen, pero no se limitan a, sales orgánicas derivadas de aminoácidos, sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, sales de aminas cíclicas tales como piperidina, morfina y piperazina, y sales inorgánicas derivadas de sodio, calcio, potasio, magnesio, manganeso, hierro, cobre, zinc, aluminio y litio.

5 El compuesto de la presente descripción puede estar presente en un estado sólido continuo que varía desde completamente amorfo hasta completamente cristalino. El término "amorfo" se refiere a un estado en el que un material carece de orden de largo alcance a nivel molecular y, dependiendo de la temperatura, puede exhibir las propiedades físicas de un sólido o un líquido. Por lo general, sin dar un patrón de difracción de rayos X distintivo mientras muestra las propiedades de
10 un sólido, el material se describe más formalmente como un líquido. Al calentar, se produce un cambio de las propiedades de un sólido a las propiedades de un líquido, caracterizado por un cambio de estado, normalmente de segundo orden ("transición vítrea"). El término "cristal" se refiere a una fase sólida en la que un material tiene una estructura interna ordenada regularmente a nivel molecular y da un patrón de difracción de rayos X único con picos definidos. Un material de este tipo también
15 exhibirá las propiedades de un líquido cuando se calienta lo suficiente, pero el cambio de sólido a líquido se caracteriza por un cambio de fase, normalmente de primer orden ("punto de fusión").

El término "polimorfo" como se utiliza en el presente documento se refiere a diferentes fases cristalinas sólidas de ciertos compuestos de la presente descripción en estado sólido debido a la presencia de dos o más disposiciones moleculares diferentes. Ciertos compuestos de la presente
20 descripción pueden estar presentes en más de una forma cristalina, y la presente descripción pretende incluir diversas formas cristalinas y mezclas de las mismas.

El término "solvato" como se utiliza en el presente documento se refiere a un conjugado o complejo de una o más moléculas de solvente con el compuesto de la presente descripción. Los ejemplos de solventes que forman solvatos incluyen, entre otros, agua, isopropanol,
25 etanol, metanol, dimetilsulfóxido, acetato de etilo, ácido acético y etanolamina. El compuesto de la presente descripción puede estar presente en una forma no solvatada o en una forma solvatada con un solvente farmacéuticamente aceptable, como agua y etanol, y por lo tanto la presente descripción pretende incluir tanto formas solvatadas como no solvatadas.

El compuesto de la presente descripción puede contener una proporción no natural de
30 isótopos atómicos en uno o más de los átomos que constituyen el compuesto. El término "variante isotópica" se refiere a tener el mismo número atómico, pero tener una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico encontrado predominantemente en la naturaleza. Por ejemplo, el compuesto puede ser radiomarcado con un isótopo radiactivo, tal como deuterio (^2H), tritio (^3H), yodo-125 (^{125}I), o C-14 (^{14}C). Todas las variaciones isotópicas del compuesto de la presente
35 descripción, ya sean radiactivas o no, están comprendidas dentro del alcance de la presente

descripción. Las variantes isotópicas pueden mejorar ciertos beneficios terapéuticos, por ejemplo, el enriquecimiento con deuterio puede aumentar la vida media *in vivo* o reducir los requisitos de dosificación, o puede proporcionar compuestos estándar que pueden usarse como caracterización de muestras biológicas. Los compuestos enriquecidos con isótopos de fórmula (1) pueden prepararse mediante técnicas convencionales bien conocidas por los expertos en la materia, o mediante métodos similares a los descritos en las rutas y ejemplos aquí, utilizando reactivos y/o intermedios enriquecidos con isótopos adecuados sin experimentación indebida.

[R₂]

En el compuesto de la presente descripción, el R₂ se selecciona de un grupo H, un grupo halógeno, un grupo OH, un grupo alcoxi de C₁-C₆ o un grupo CN; preferiblemente, el R₂ es preferiblemente un grupo H o un grupo halógeno, más preferiblemente un grupo H o un grupo F.

[R₃]

En el compuesto de la presente descripción, el R₃ se selecciona de un grupo H, un grupo alquilo de C₁-C₆ lineal o ramificado sustituido o no sustituido, o un grupo cicloalquilo de C₃-C₆ sustituido o no sustituido. En R₃, el grupo alquilo de C₁-C₆ puede ser lineal o ramificado, y los grupos alquilo de C₁-C₆ ejemplares incluyen un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo (1-propilo), un grupo isopropilo (2-propilo, 1-metiletilo), un grupo n-butilo (1-butilo), un grupo sec-butilo (2-butilo, 1-metilpropilo), un grupo isobutilo (2-metilpropilo) o un grupo Fe/F-butilo (1,1-dimetiletilo). Uno o más átomos de hidrógeno en el grupo alquilo anterior pueden estar sustituidos por un sustituyente tal como un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo, un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo propoxi, un grupo fluorometilo, un grupo fluoroetilo, un grupo flúor, un grupo cloro o un grupo bromo.

El término "grupo cicloalquilo" se refiere a un grupo hidrocarburo cíclico saturado monovalente. En R₃, los grupos cicloalquilo de C₃-C₅ ejemplares incluyen un grupo ciclopropilo, un grupo ciclobutilo o un grupo ciclopentilo.

En R₃, los grupos cicloalquilo de C₃-C₆ ejemplares incluyen un grupo 1-metilciclopropilo, un grupo 2-metilciclopropilo, un grupo 1-metilciclobutilo, un grupo 2-metilciclobutilo, un grupo 3-metilciclobutilo, un grupo 1-metilciclopentilo, un grupo 2-metilciclopentilo o un grupo 3-metilciclopentilo. De uno a más átomos de hidrógeno en el grupo cicloalquilo anterior pueden estar sustituidos por un sustituyente tal como un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo, un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo propoxi, un grupo fluorometilo, un grupo fluoroetilo, un grupo flúor, un grupo cloro o un grupo bromo.

El término "grupo alcoxi" se refiere a un grupo alquiloxi. En R₃, los grupos alcoxi de C₁-C₆ ejemplares incluyen un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo n-propoxi, un grupo isopropoxi, un grupo n-butoxi, un grupo sec-butoxi, etc. Uno o más átomos de hidrógeno en el grupo alcoxi anterior pueden estar sustituidos por un sustituyente tal como un grupo metilo, un grupo etilo, un

grupo n-propilo, un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo propoxi, un grupo fluorometilo, un grupo fluoroetilo, un grupo flúor, un grupo cloro o un grupo bromo.

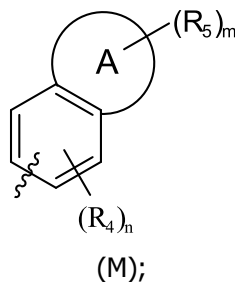
En una modalidad preferida de la presente descripción, R_3 se selecciona de un grupo alquilo de C_1 - C_6 lineal o ramificado, un grupo alcoxi de C_1 - C_6 y es más preferiblemente un grupo alquilo de C_2 - C_4 , más preferiblemente un grupo etilo o un grupo isopropilo.

[R_1]

En los esquemas de la presente descripción, el R_1 es un grupo fusionado de un anillo de benceno y un anillo heterocíclico; el anillo heterocíclico se refiere a un grupo monocíclico o policíclico saturado o parcialmente insaturado que tiene un heteroátomo de N, O o S. Preferiblemente, los dos anillos heterocíclicos son independientemente un grupo monocíclico o policíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 7 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos de anillo seleccionados de N, O o S. S y O pueden estar presentes como $-SO$ o SO_2 .

Como una estructura preferida, en el compuesto de la presente descripción, el anillo heterocíclico que forma el grupo fusionado en R_1 es un grupo monocíclico o bicíclico saturado o insaturado de 5 a 7 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos en el anillo seleccionados entre N, O o S. Más preferiblemente, el anillo heterocíclico es un grupo monocíclico saturado o insaturado de 5 a 6 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos en el anillo seleccionados entre N y/o O, más preferiblemente un anillo heterocíclico que contiene solo N o tanto N como O como heteroátomos.

Preferiblemente, el R_1 tiene una estructura de fórmula (M) como sigue:



donde m es 1, 2 o 3, n es 1 o 2 y representa un sitio de conexión;

El anillo A se refiere a un anillo monocíclico o bicíclico saturado o parcialmente insaturado de 5 a 7 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre N, O o S.

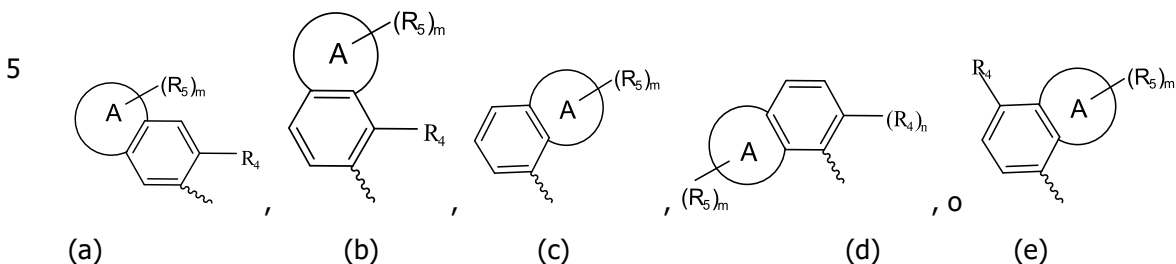
El anillo A se refiere a un anillo monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 5 a 7 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre N, O o S; m es 1, 2 o 3, n es 1 o 2 y representa un sitio de conexión.

R_1 está unido al grupo fenilo del compuesto de fórmula (1) a través de .

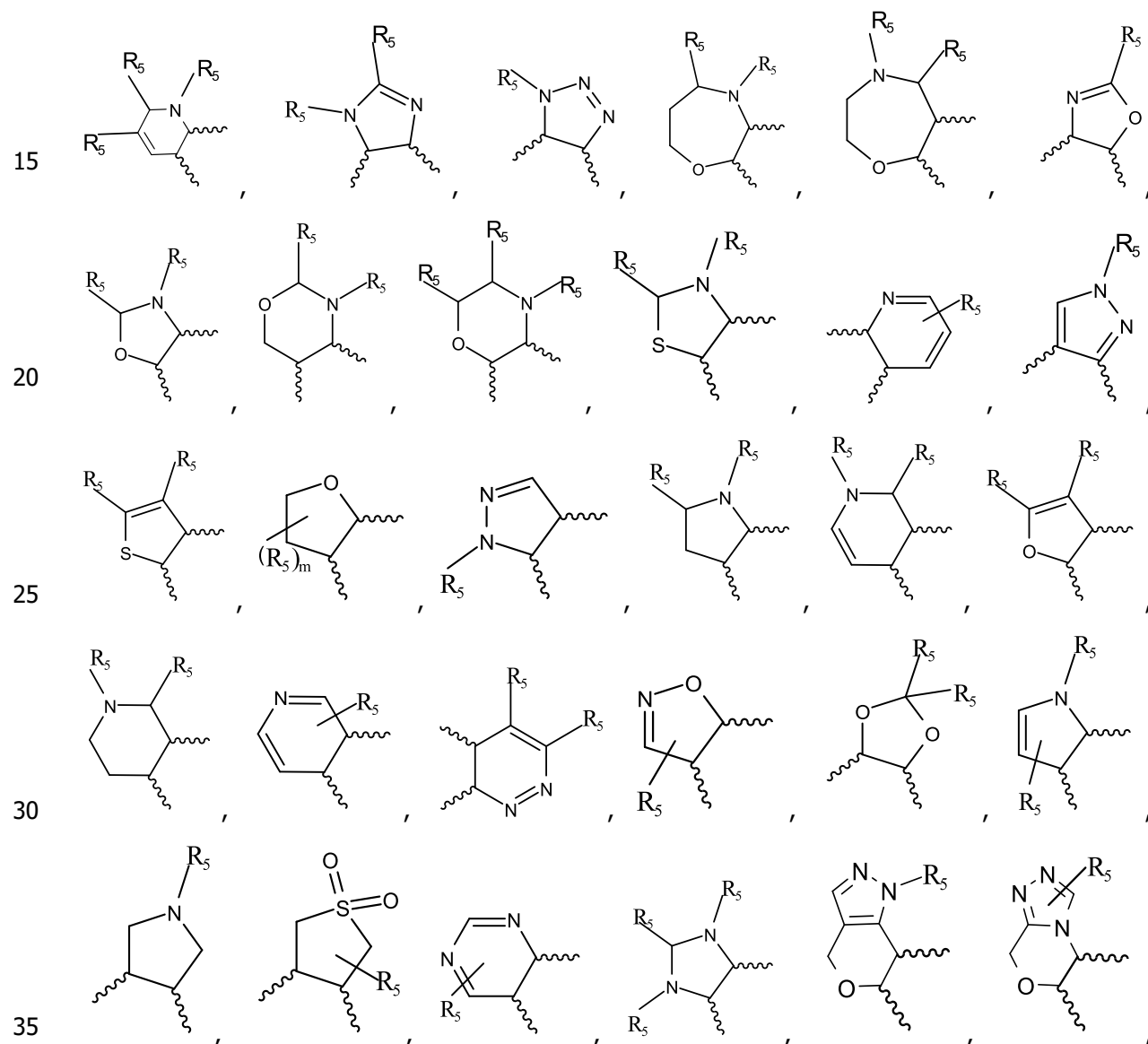
R_4 o R_5 es un sustituyente en el anillo heterocíclico y puede estar unido a un heteroátomo o a un átomo de carbono.

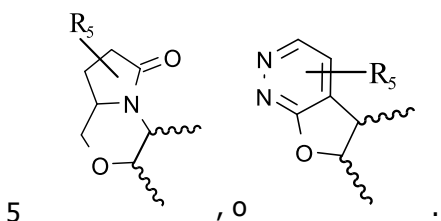
Como estructura más preferida, el anillo A es un grupo monocíclico saturado o

insaturado de 5 a 6 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre al menos uno de N, O o S; específicamente, cuando el R_1 tiene la estructura de fórmula (M), el R_1 tiene una estructura de (a) a (e) como sigue:



10 Más preferiblemente, para la estructura anterior del anillo A, cuando el R_1 tiene la estructura de fórmula (M), el anillo A puede seleccionarse entre las siguientes estructuras:





Como estructura opcional, el R_1 tiene una estructura de fórmula (N) de la siguiente manera:



como estructura opcional, cuando el R_1 tiene la estructura de fórmula (N), el anillo A puede seleccionarse de la siguiente estructura:



20 Para la estructura opcional de R_1 , el R_4 se selecciona de un grupo hidrógeno, un grupo alquilo de C_1-C_6 , un grupo cicloalquilo de C_3-C_6 o un grupo alcoxi de C_1-C_6 ; los grupos anteriores están opcionalmente no sustituidos o cada uno está sustituido independientemente por 1 a 4 grupos cada uno seleccionado de al menos uno de halógeno, hidroxilo, alquilo de C_1-C_3 , halo-alquilo de C_1-C_3 , alcoxi de C_1-C_3 o halo-alcoxi de C_1-C_3 .

25 Preferiblemente, el R_4 se selecciona de un grupo hidrógeno, un grupo alquilo de C_1-C_3 o un grupo alcoxi de C_1-C_3 ; los grupos anteriores están opcionalmente no sustituidos o cada uno de ellos sustituido independientemente por un grupo alcoxi de C_1-C_3 o un grupo halógeno.

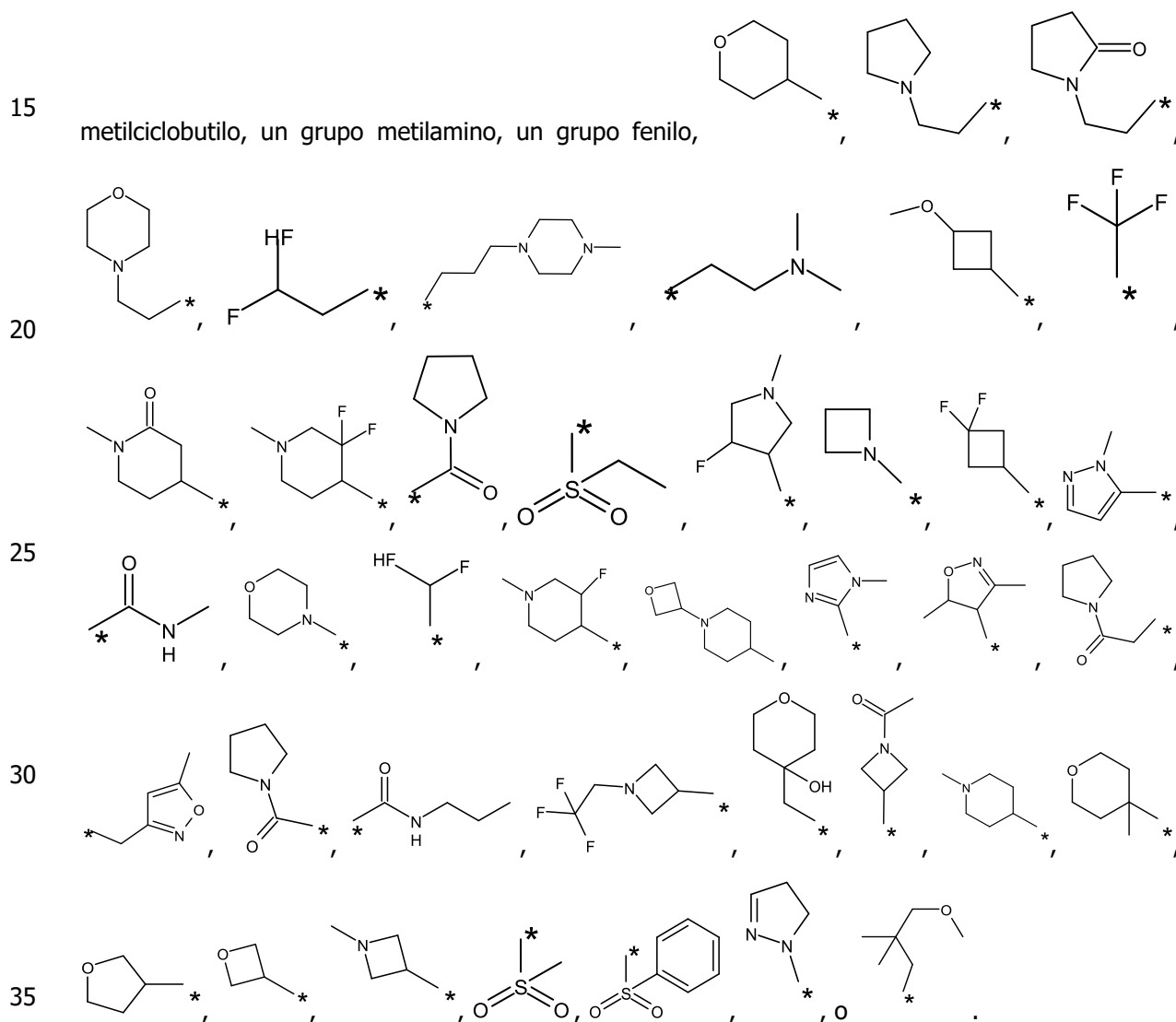
Más preferiblemente, el R_4 se selecciona entre un grupo metoxi-alquilo de C_1-C_3 o un grupo alcoxi de C_1-C_3 ; más preferiblemente un grupo metoximetilo o un grupo metoxi.

30 Para la estructura opcional de R_1 , en R_5 , el heteroátomo se selecciona entre N, O o S.

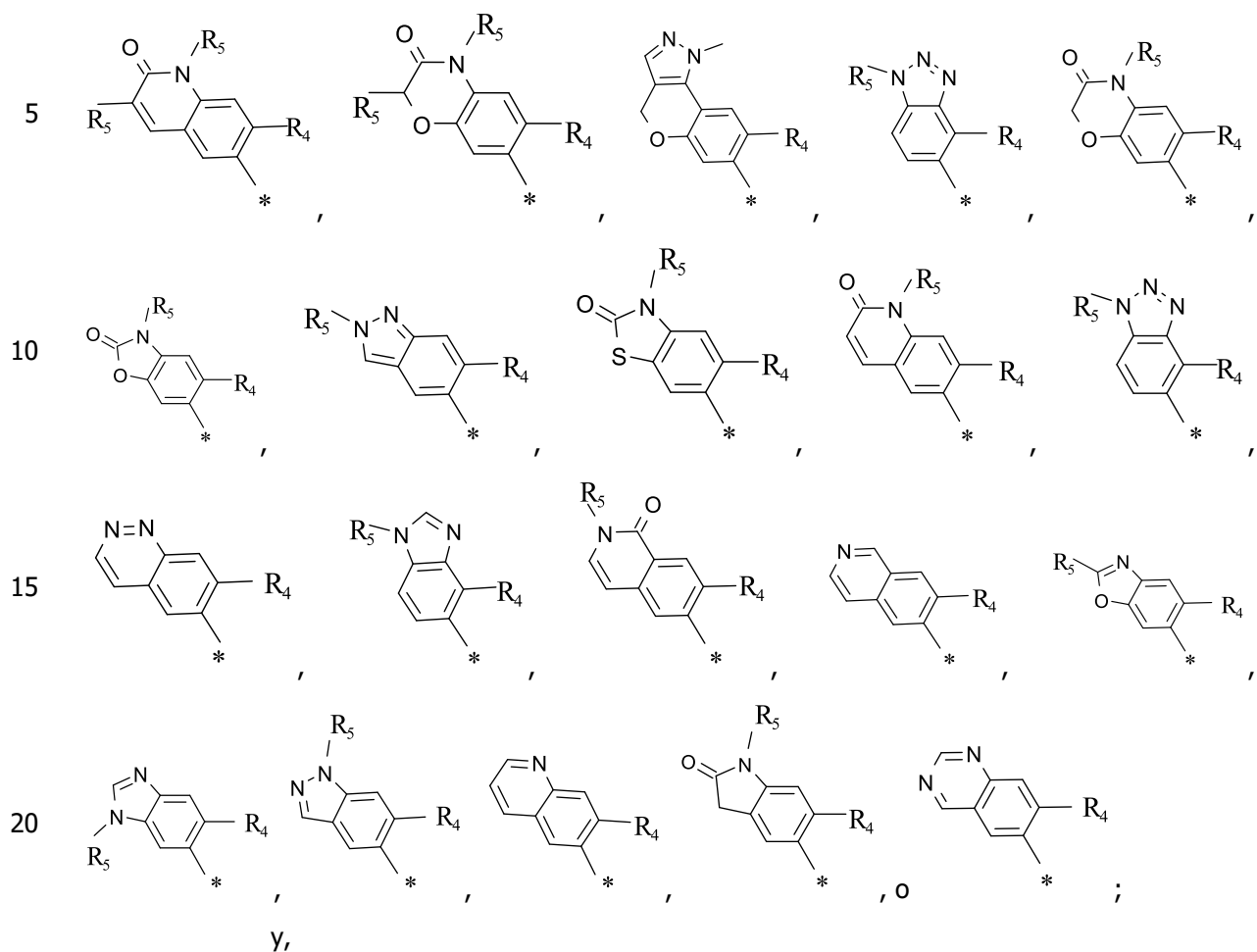
El R_5 se selecciona entre un grupo hidrógeno, un grupo halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo oxo, un grupo alquilacilo de C_1-C_6 , un grupo alquilamido de C_1-C_6 , un grupo alcoxiimino de C_1-C_6 , un grupo alquilo de C_1-C_6 , un grupo cicloalquilo de C_3-C_6 , un grupo alcoxi de C_1-C_6 , un grupo arilo C_6-C_{10} , un grupo heteroarilo de 5 a 7 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos, o un grupo heterociclilo no aromático C_3-C_7 que contiene de 1 a 3 heteroátomos; los grupos anteriores están
35 opcionalmente no sustituidos o cada uno sustituido independientemente por 1 a 4 grupos cada uno seleccionado de al menos uno de halógeno, hidroxilo, oxo, acilo C_1-C_4 , alquilo de C_1-C_3 , halo-alquilo

Como estructura preferida, el R₅ se selecciona de un grupo hidrógeno, un grupo halógeno, un grupo oxo, un grupo alquilacilo de C₁-C₃, un grupo alquilamido de C₁-C₃, un grupo alcoxiimino de C₁-C₃, un grupo alquilo de C₁-C₃, un grupo cicloalquilo de C₃-C₄, un grupo alcoxi de C₁-C₃, un grupo arilo de C₆-C₈, un grupo heteroarilo de 5 a 6 miembros que contiene de 1 a 2 heteroátomos, o un grupo heterociclilo no aromático de C₄-C₆ que contiene de 1 a 2 heteroátomos; los grupos anteriores están opcionalmente no sustituidos o cada uno sustituido independientemente por 1 a 2 grupos cada uno seleccionado de al menos uno de halógeno, hidroxilo, oxo, acilo de C₁-C₃, alquilo de C₁-C₃, halo-alquilo de C₁-C₃, alcoxi de C₁-C₃, halo-alcoxi de C₁-C₃ o sulfonilo.

Como estructura más preferida, el R₅ se selecciona de un grupo H, un grupo oxo, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo isopropilo, un grupo acetilo, un grupo metilmetoxi, un grupo etilmetoxi, un grupo ciclopropilo, un grupo metilciclopropilo, un grupo etilciclopropilo, un grupo

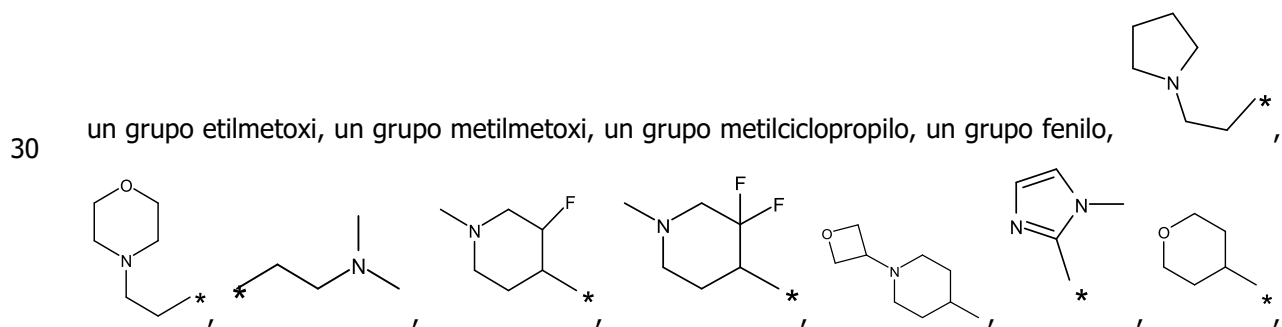


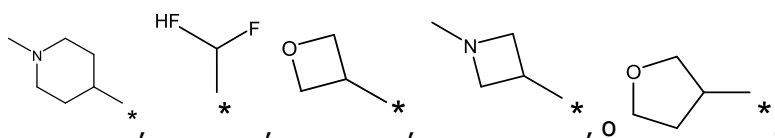
En el compuesto de la presente descripción, el R₁ se selecciona de cualquiera de las siguientes estructuras:



el R₄ se selecciona de un grupo H, un grupo alcoxi de C₁-C₃ o un grupo metoxi-alquilo de C₁-C₃ sustituido o no sustituido; preferiblemente un grupo H, un grupo metilmetoxi, un grupo etilmetoxi, un grupo metoxi o un grupo difluorometoxi;

el R₅ se selecciona de un grupo H, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo acetilo,



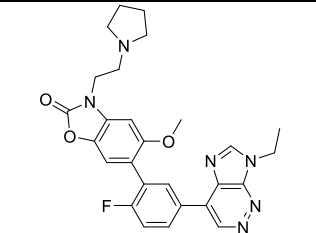
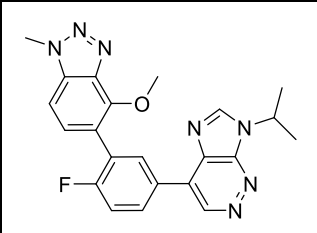
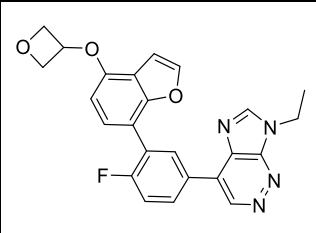
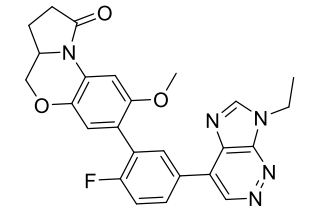
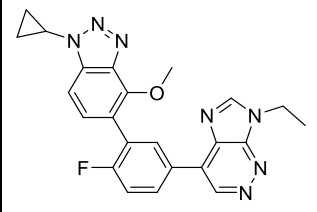
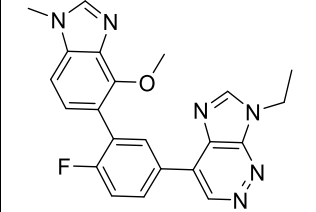
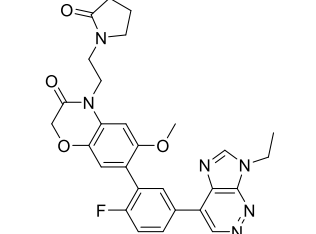
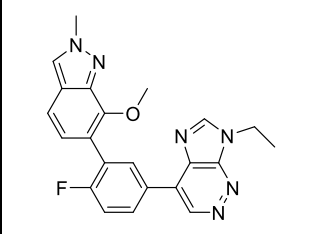
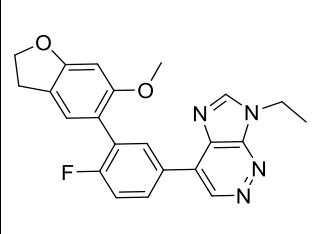
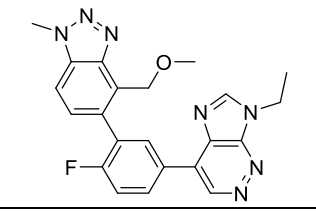
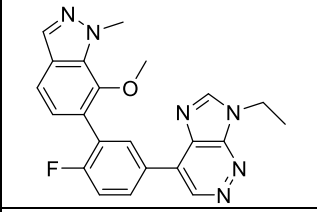
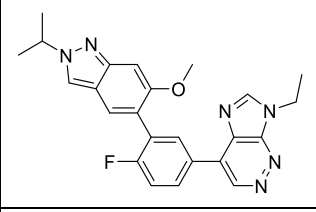
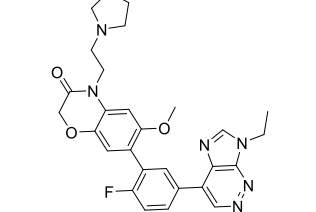
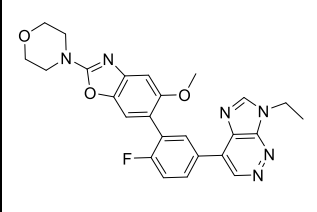
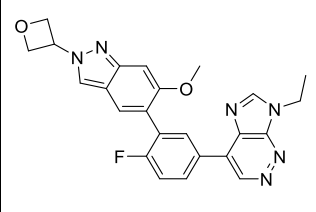
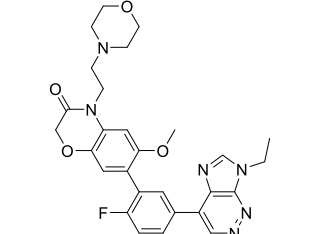
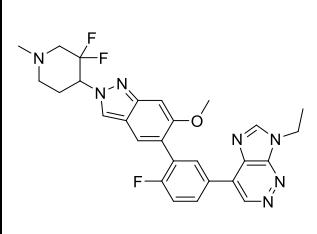
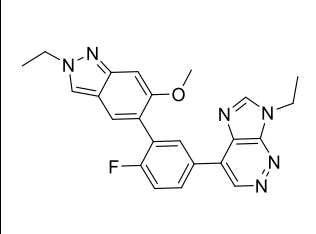
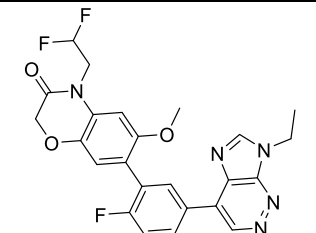
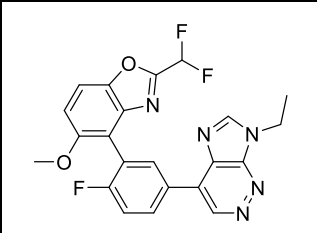
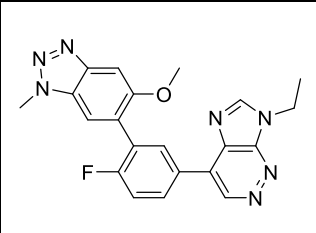


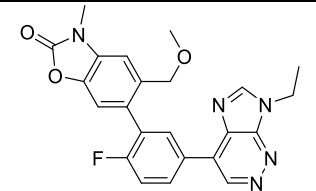
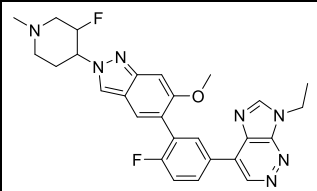
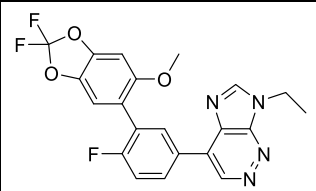
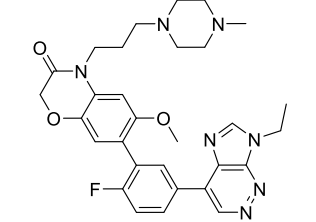
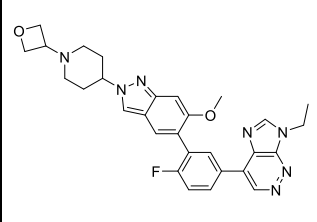
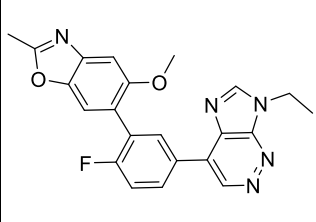
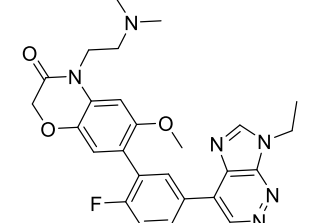
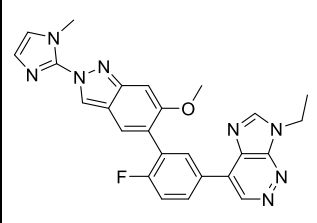
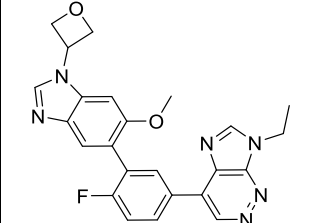
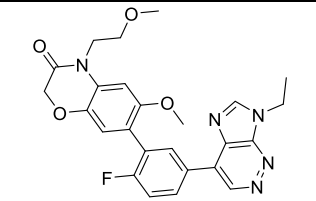
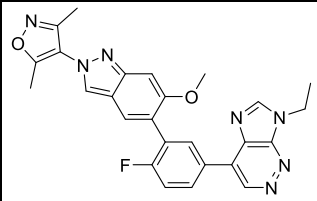
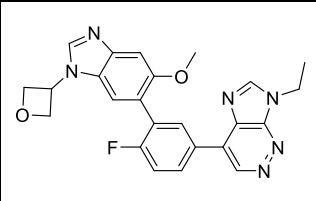
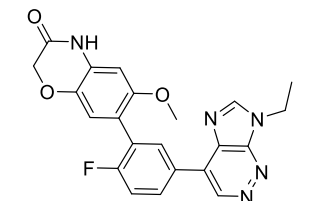
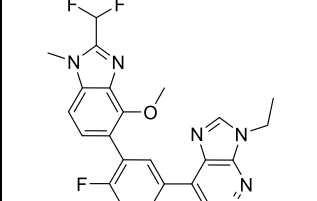
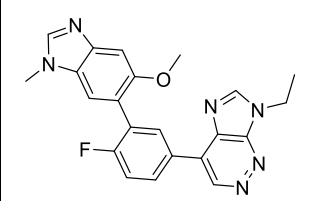
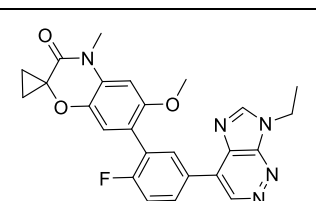
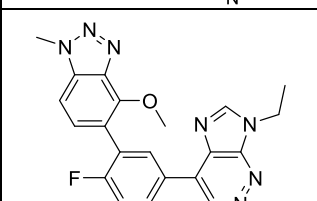
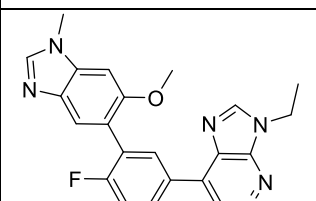
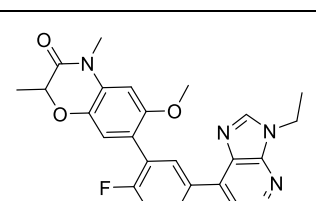
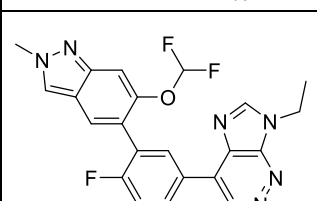
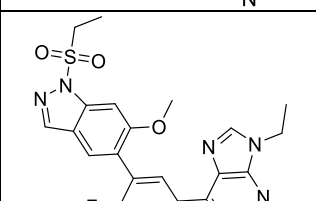
5 En la estructura más preferida, el compuesto se selecciona de cualquiera de los compuestos del cuadro 1 a continuación.

CUADRO 1
Compuestos preferidos

No.	Fórmula estructural	No.	Fórmula estructural	No.	Fórmula estructural
10 1		57		113	
15 2		58		114	
20 3		59		115	
25 4		60		116	
30 5		61		117	

5	6		62		118	
10	7		63		119	
15	8		64		120	
20	9		65		121	
25	10		66		122	
30	11		67		123	
	12		68		124	

5	13		69		125	
10	14		70		126	
15	15		71		127	
20	16		72		128	
25	17		73		129	
30	18		74		130	
35	19		75		131	

20		76		132	
21		77		133	
22		78		134	
23		79		135	
24		80		136	
25		81		137	
26		82		138	

5

10

15

20

25

30

35

27		83		139	
28		84		140	
29		85		141	
30		86		142	
31		87		143	
32		88		144	
33		89		145	

5

10

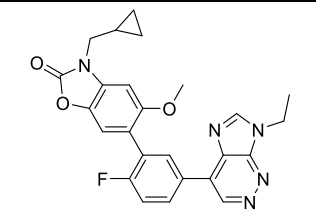
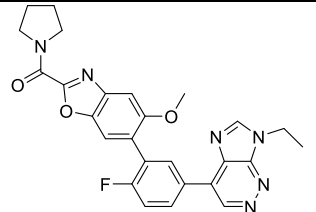
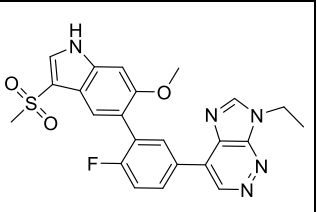
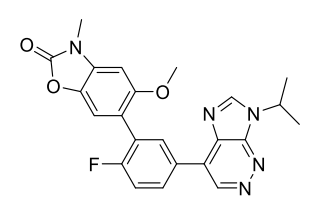
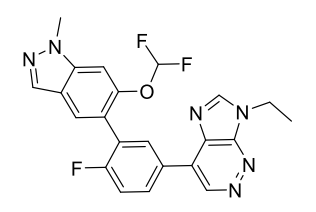
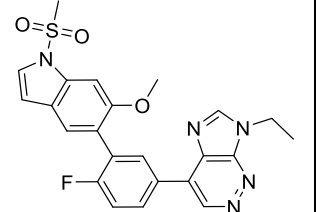
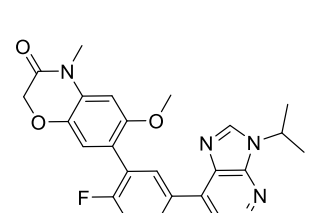
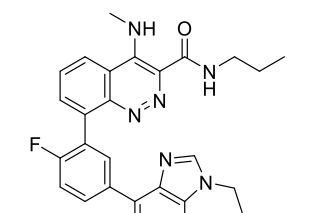
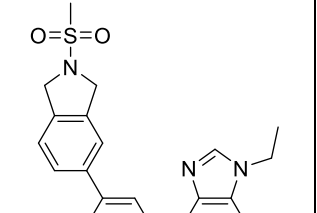
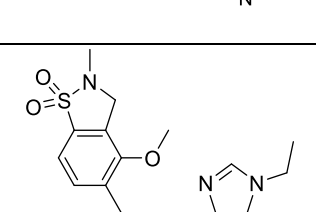
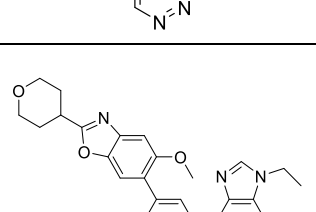
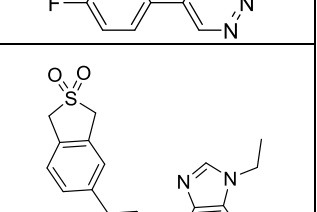
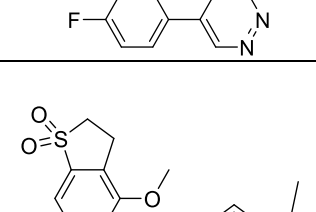
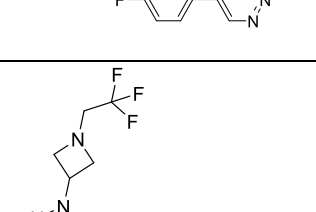
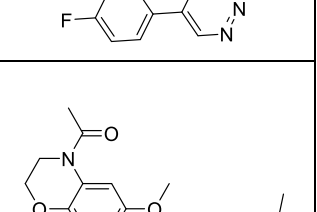
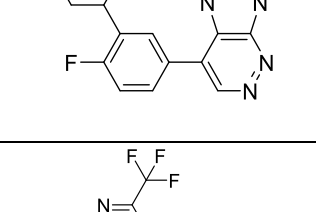
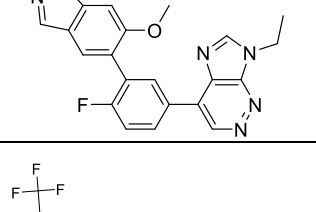
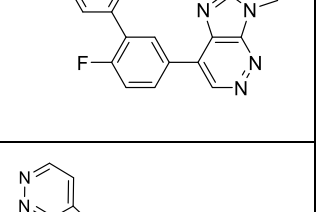
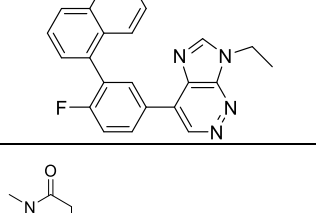
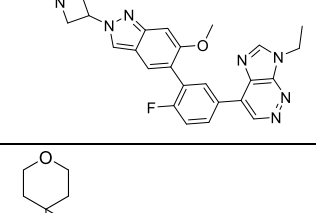
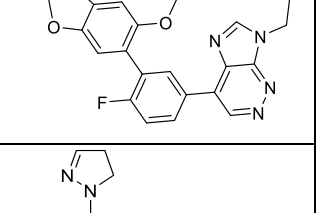
15

20

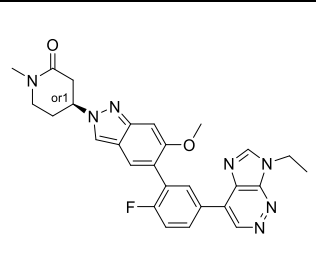
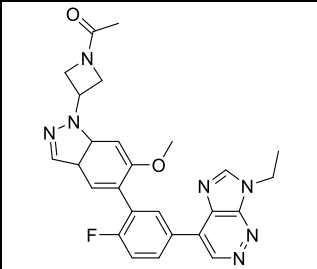
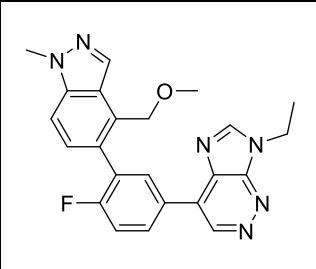
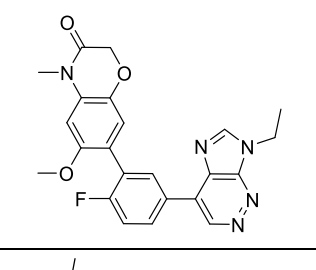
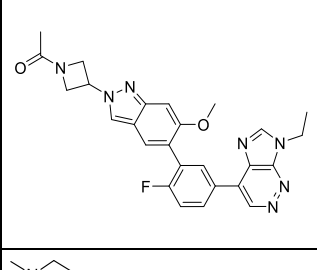
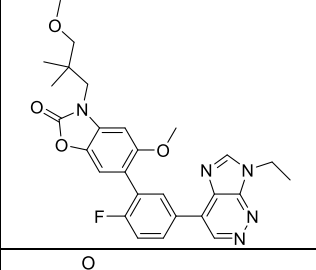
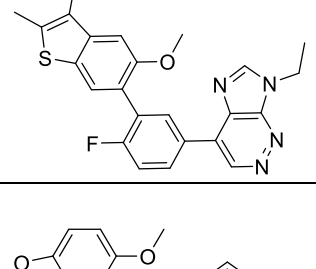
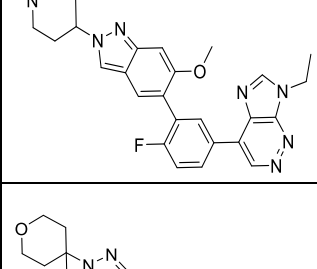
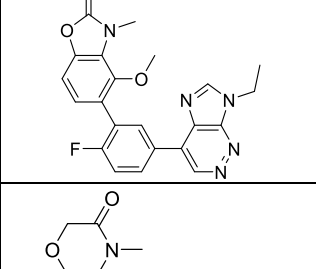
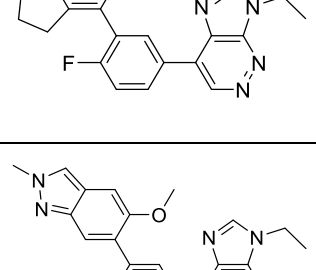
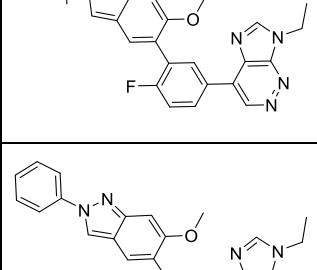
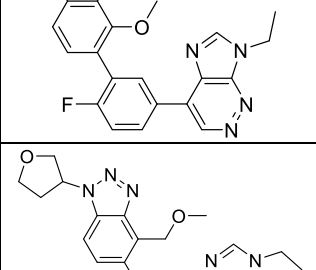
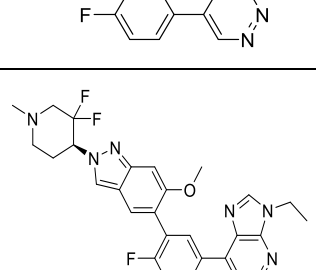
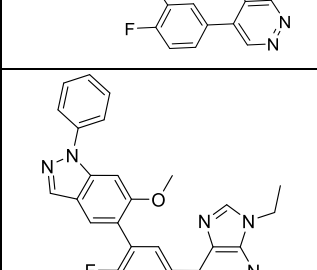
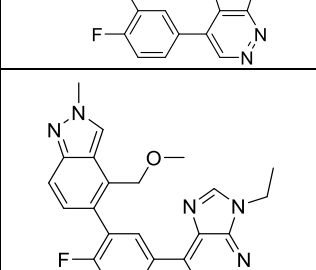
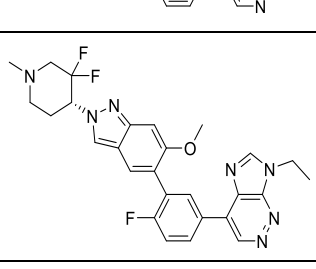
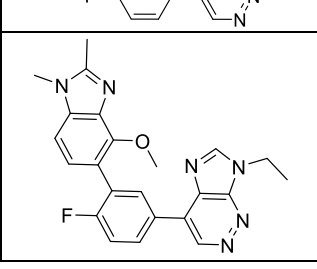
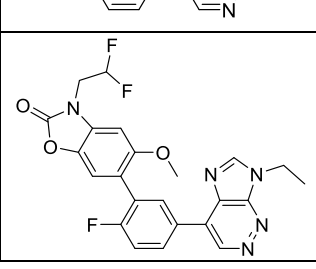
25

30

35

34		90		146	
35		91		147	
36		92		148	
37		93		149	
38		94		150	
39		95		151	
40		96		152	

5

41		97		153	
42		98		154	
43		99		155	
44		100		156	
45		101		157	
46		102		158	
47		103		159	

35

5

10

15

20

25

30

48		104		160	
49		105		161	
50		106		162	
51		107		163	
52		108		164	
53		109		165	

35

5	54		110		166	
10	55		111		167	
15	56		112		168	

La presente descripción proporciona además una mezcla farmacéutica que comprende dos o más compuestos seleccionados del grupo que consiste en: el compuesto o el estereoisómero, el tautómero, el profármaco, la sal farmacéuticamente aceptable, la sustancia amorfa, la variante isotópica, el polimorfo o el solvato de los mismos de acuerdo con cualquier aspecto de la presente descripción.

La presente descripción proporciona además una composición farmacéutica que comprende al menos uno de los compuestos o los estereoisómeros, los tautómeros, los profármacos, las sales farmacéuticamente aceptables, las sustancias amorfas, las variantes isotópicas, los polimorfos o los solvatos de los mismos de acuerdo con cualquier aspecto de la presente descripción, y opcionalmente con la adición de un vehículo y/o adyuvante farmacéuticamente aceptable.

Se proporciona un uso del compuesto o el estereoisómero, el tautómero, el profármaco, la sal farmacéuticamente aceptable, la sustancia amorfa, el polimorfo o el solvato del mismo, la mezcla farmacéutica o la composición farmacéutica según cualquiera de los aspectos de la presente descripción en la fabricación de un medicamento para tratar o prevenir una enfermedad asociada al receptor GABA_A.

Además, la enfermedad asociada al receptor GABA_A se selecciona entre al menos una de las siguientes: dolor, enfermedad de Alzheimer, demencia por infarto múltiple o accidente cerebrovascular.

Además, el dolor es dolor neuropático, dolor inflamatorio o dolor por cáncer.

Además, el dolor se selecciona entre: dolor de cabeza, dolor facial, dolor de cuello,

dolor de hombro, dolor de espalda, dolor de pecho, dolor abdominal, dorsalgia, dolor lumbar, dolor en las extremidades inferiores, dolor musculoesquelético, dolor vascular, gota, dolor artrítico, dolor visceral, dolor debido a enfermedad infecciosa, dolor polioestótico, dolor asociado con anemia de células falciformes, enfermedad autoinmune, esclerosis múltiple o inflamación, dolor crónico debido a lesión o cirugía, dolor nociceptivo, dolor diabético, neuralgia del trigémino, dolor de radiculopatía lumbar o cervical, neuralgia glossofaríngea, dolor reflejo del nervio autónomo o dolor asociado con distrofia simpática refleja, avulsión de la raíz nerviosa, cáncer, lesión química, toxina, deficiencia nutricional, infección viral o bacteriana u osteoartropatía degenerativa.

La presente descripción proporciona además un método para tratar o prevenir una enfermedad asociada al receptor GABA_A, que comprende administrar a un paciente una dosis eficaz del compuesto o el estereoisómero, el tautómero, el profármaco, la sal farmacéuticamente aceptable, la sustancia amorfa, el polimorfo o el solvato del mismo, la mezcla farmacéutica o la composición farmacéutica de acuerdo con cualquier aspecto de la presente descripción.

La presente descripción proporciona además un método para tratar o prevenir el dolor, la enfermedad de Alzheimer, la demencia por infarto múltiple o el accidente cerebrovascular, que comprende administrar a un paciente una dosis eficaz del compuesto o el estereoisómero, el tautómero, el profármaco, la sal farmacéuticamente aceptable, la sustancia amorfa, el polimorfo o el solvato del mismo, la mezcla farmacéutica o la composición farmacéutica de acuerdo con cualquier aspecto de la presente descripción.

Si el método de preparación no se describe en los ejemplos, el compuesto de fórmula (1) y el producto intermedio del mismo se pueden preparar de acuerdo con un método similar o el método descrito anteriormente. Las materias primas conocidas en la técnica pueden estar disponibles comercialmente, o pueden prepararse de acuerdo con métodos conocidos en la técnica o un método similar basado en los métodos conocidos.

Es comprensible que el compuesto de fórmula (1) de la presente descripción pueda derivarse en el grupo funcional para obtener un derivado capaz de ser reconvertido *in vivo* en el compuesto original.

En consecuencia, la presente descripción se refiere además a una composición farmacéuticamente aceptable que comprende el compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo o el profármaco del mismo y el vehículo y/o adyuvante farmacéuticamente aceptable como se definió anteriormente.

De manera similar, la presente descripción comprende además un uso del compuesto o la composición como se describió anteriormente en la fabricación de un medicamento para tratar o prevenir una enfermedad asociada al receptor $\alpha 2/3$ -GABA_A, especialmente para tratar o prevenir las siguientes enfermedades: dolor, epilepsia, ansiedad, prurito y depresión.

Preferiblemente, se trata o previene el dolor.

De manera particularmente preferible, se tratan o previenen el dolor neuropático, el dolor inflamatorio y el dolor por cáncer.

5 Tal como se utiliza en el presente documento, "dolor por cáncer" se refiere al dolor que se produce durante el desarrollo de un tumor maligno. En la actualidad, se cree que existen tres mecanismos de dolor por cáncer, a saber, el dolor causado directamente por el desarrollo del cáncer, el dolor posterior al tratamiento del cáncer y las enfermedades dolorosas asociadas con los pacientes con cáncer.

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

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

Como se utiliza en el presente documento, "tratamiento" también incluye la administración profiláctica para aliviar o eliminar una afección una vez que la afección se establece.

15 Como se utiliza en el presente documento, un "paciente" se define como cualquier animal de sangre caliente, por ejemplo, incluyendo, pero sin limitarse a, un ratón, un conejillo de indias, un perro, un caballo o un ser humano; preferiblemente, el paciente es un ser humano.

20 Como se utiliza en el presente documento, "dolor agudo" se define como el dolor causado por la lesión de la piel, la estructura corporal o los órganos internos y/o la estimulación nociva de la enfermedad, o el dolor causado por la función anormal de los músculos o los órganos internos sin daño tisular real.

25 En el presente documento, el término "dolor crónico" se define como el dolor que persiste más allá del curso habitual de una enfermedad aguda o de un período de tiempo razonable para la curación de una lesión, o que está asociado con un proceso patológico crónico que causa dolor persistente, o que se repite a intervalos regulares de meses o años. El dolor que persiste después de que la enfermedad debería haberse curado o más allá del curso habitual del tratamiento puede considerarse dolor crónico. La duración del dolor depende de la naturaleza del dolor y del curso del tratamiento asociado con el dolor. El dolor que dura más que el curso habitual del tratamiento es dolor crónico. El dolor crónico incluye, entre otros, dolor de cabeza, dolor facial, dolor de cuello, dolor de hombro, dolor de pecho, dolor abdominal, dorsalgia, dolor lumbar, dolor en las extremidades inferiores, dolor musculoesquelético, dolor asociado con trastornos somatoformes, dolor visceral, neuropatía diabética dolorosa, dolor vascular, gota, dolor artrítico, dolor por cáncer, dolor reflejo del nervio autónomo, dolor debido a enfermedades infecciosas (por ejemplo, SIDA y herpes zóster), dolor debido a enfermedades autoinmunes (reumatismo), dolor debido a inflamación aguda y crónica, dolor posoperatorio y dolor posquemadura.

35

Los medicamentos descritos en la presente descripción pueden tratar eficazmente el dolor crónico como se definió anteriormente, y los medicamentos divulgados en la presente descripción pueden usarse para tratar la hiperalgia acompañada de otras enfermedades, incluyendo hiperalgesia, alodinia, algesia aumentada y memoria del dolor aumentada, para las cuales la presente descripción
5 mejorará el tratamiento del dolor.

Tal como se utiliza en el presente documento, el término "dolor de cabeza" se puede dividir en dolor de cabeza primario, que incluye dolor de cabeza tensional, dolor de cabeza migrañoso y dolor de cabeza en racimos, y dolor de cabeza secundario, que es causado por otras enfermedades. El dolor de cabeza puede ser causado cuando los tejidos sensibles al dolor de la cabeza y la cara están
10 enfermos o estimulados. Estos tejidos sensibles al dolor se distribuyen en el cuero cabelludo, la cara, la boca y la garganta. Dado que son principalmente músculos o vasos sanguíneos en la cabeza con abundantes fibras nerviosas y sensibles al dolor, el dolor de cabeza puede ser causado cuando estos tejidos se lesionan.

Tal como se utiliza en el presente documento, el término "dolor facial" incluye, entre
15 otros, neuralgia del trigémino, dolor facial atípico, parálisis facial y espasmo facial.

Tal como se utiliza en el presente documento, la "neuralgia del trigémino" es una enfermedad dolorosa crónica única, también conocida como tic doloroso, que se refiere a un dolor intenso transitorio, paroxístico y recurrente similar a una descarga eléctrica en el área de distribución del nervio trigémino, o acompañado de espasmo facial ipsilateral. La neuralgia del trigémino se divide
20 en neuralgia del trigémino primaria, lo que significa que no se encuentran signos neurológicos clínicamente y no se detecta ninguna enfermedad orgánica; y neuralgia del trigémino secundaria, lo que significa que se encuentran signos neurológicos clínicamente y se detectan enfermedades orgánicas como tumores e inflamaciones.

Tal como se utiliza en el presente documento, "dolor facial atípico" se refiere al dolor
25 causado por diversas etiologías, que se presenta como un dolor urente persistente que no es intermitente e independiente de una acción o estimulación particular. El dolor es principalmente bilateral y a menudo se extiende más allá del intervalo de distribución del nervio trigémino hasta incluso la piel cervical. La etiología puede ser la estimulación de nasosinusitis, tumor maligno, infección de la mandíbula y la base del cráneo, o dolor causado por una lesión del nervio trigémino.

Tal como se utiliza en el presente documento, "dolor de cuello, dolor de espalda y dolor de hombro" se refiere al dolor causado por distensión muscular aguda o crónica y degeneración y lesión de las articulaciones óseas. Las enfermedades comunes que causan dolor de cuello, hombros y miembros superiores incluyen miofascitis cervical-hombro, ligamentitis nugal, espondilosis cervical, periartrosis escapulohumeral, síndrome del desfiladero torácico, epicondilitis lateral, etc.
30 Alternativamente, el dolor causado por enfermedades autoinmunes es común en la artritis reumatoide,

espondilitis anquilosante, artritis reumática, etc. Otras enfermedades que pueden causar dolor de cuello, dolor de espalda y dolor de hombros incluyen tumores de cuello y hombro, neuritis, enfermedad arteriovenosa y varias infecciones, así como dolor referido causado por lesiones en órganos torácicos y abdominales.

5 Como se utiliza en el presente documento, "dolor torácico, dolor abdominal y dorsalgia" se refiere al dolor debido a enfermedades de las vísceras torácicas y abdominales y de los tejidos de la pared torácica y abdominal, incluyendo, entre otras, neuralgia intercostal, condritis intercostal, angina de pecho, dolor abdominal (dolor visceral abdominal agudo) y síndrome de dolor miofascial de la espalda baja.

10 Como se utiliza en el presente documento, "dolor en la espalda baja y en las extremidades inferiores" se refiere al dolor en la espalda baja, lumbosacro, sacroilíaco, cadera, glúteos y extremidades inferiores. El dolor en la espalda baja y en las extremidades inferiores no es una enfermedad independiente sino una característica común de múltiples enfermedades, con diversas manifestaciones clínicas y etiologías muy complejas, de las cuales la degeneración y la lesión son las
15 más comunes, incluyendo, entre otras, el dolor relacionado con la hernia discal lumbar, esguince lumbar agudo, ciática, osteoporosis, síndrome del tercer proceso transversal lumbar, síndrome del piriforme, osteoartritis de rodilla, coccigodinia y dolor de talón.

 Tal como se utiliza en el presente documento, el término "dolor musculoesquelético" incluye, entre otros, dolor miofascial, dolor inducido por traumatismo y síndrome de dolor regional
20 crónico.

 Tal como se utiliza en el presente documento, "diabetes dolorosa" se refiere al dolor causado por una lesión nerviosa complicada por diabetes, y la lesión nerviosa en la diabetes es causada al menos parcialmente por un flujo sanguíneo reducido e hiperglucemia. Algunos diabéticos no desarrollan neuropatía, mientras que otros pacientes desarrollan la enfermedad de forma temprana.
25 La neuropatía diabética se puede dividir en mononeuropatía y polineuropatía generalizada que afecta a uno o más sitios focales, de los cuales la polineuropatía puede ser difusa y simétrica, y generalmente afecta principalmente a modalidades sensoriales (Merrit's Textbook of Neurology, 9ª edición, editado por LP Rowland LP). Las manifestaciones de la neuropatía diabética pueden incluir disfunción autonómica, que conduce a una desregulación del corazón, el músculo liso y las glándulas, lo que
30 produce hipotensión, diarrea, estreñimiento e impotencia. La neuropatía diabética tiende a desarrollarse en etapas. En la etapa temprana, se presenta en la región de terminación nerviosa, específicamente, en los pies en el caso de neuropatía autonómica o neuropatía sensorial y en la cara y alrededor de los ojos en el caso de neuropatía cerebral, con dolor intermitente y sensaciones de hormigueo. En las etapas posteriores, el dolor se hace más fuerte y más frecuente. Finalmente,
35 cuando el dolor se pierde en una región determinada, se produce una neuropatía indolora, lo que

aumenta en gran medida el riesgo de lesión tisular grave en ausencia de dolor como indicación de lesión.

Como se usa en el presente documento, "dolor visceral" incluye, pero no se limita a, dolor debido al síndrome del intestino irritable (IBS), con o sin síndrome de fatiga crónica (CFS),
5 enfermedad inflamatoria intestinal (IBD) y cistitis intersticial.

Como se usa en el presente documento, "dolor vascular" se refiere al dolor resultante de uno o más de los siguientes factores. En primer lugar, la perfusión inadecuada del tejido, que resulta en isquemia temporal o continua, como la isquemia en los músculos de las extremidades durante el ejercicio; en segundo lugar, un cambio retardado, como una úlcera o gangrena en la piel o
10 las vísceras abdominales; en tercer lugar, un cambio repentino o acelerado en el calibre macrovascular, como el cambio en un aneurisma; en cuarto lugar, la ruptura aórtica, que resulta en un desbordamiento de sangre y estimulación de las fibras nociceptivas en las capas peritoneal o parietal de la pleura; en quinto lugar, un espasmo fuerte causado por una estimulación severa del endotelio arterial por inyección intraarterial; en sexto lugar, el deterioro del retorno venoso, que lleva a un edema masivo
15 del compartimento fascial rápidamente expandido (Bonica *et al.*, The Management of Pain, Volumen 1 (2ª edición), Filadelfia; Leas y Feboger, 1990). Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, arteriosclerosis obliterante, tromboangeítis obliterante, oclusión arterial aguda, embolia, aneurisma arteriovenoso congénito, enfermedad vasoespástica, enfermedad de Raynaud, acrocianosis, oclusión venosa aguda, tromboflebitis, venas varicosas y linfedema.

Como se utiliza en el presente documento, "dolor reflejo del nervio autónomo" se refiere al dolor causado por el "síndrome de distrofia simpática refleja". El síndrome de distrofia simpática refleja se refiere a una afección en la que el cuerpo sufre una lesión aguda o crónica con dolor espontáneo intenso e hipersensibilidad al tacto y al dolor, que puede ir acompañada de edemas y trastornos de la circulación sanguínea, y que puede ir seguida de síntomas como distrofia y atrofia
20 de la piel y del sistema musculoesquelético.

Como se utiliza en el presente documento, "dolor posoperatorio" se refiere a una respuesta fisiológica compleja del cuerpo a la propia enfermedad y a la lesión tisular causada por la cirugía, que se manifiesta como una experiencia psicológica y conductual desagradable.

Tal como se utiliza en el presente documento, el término "dolor artrítico" incluye, entre
30 otros, el dolor resultante de la osteoartritis, artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, artritis psoriásica, gota, pseudogota, artritis infecciosa, tendinitis, bursitis, daño óseo, inflamación de los tejidos blandos de las articulaciones, *etc.*

Tal como se utiliza en el presente documento, "neuralgia posherpética" se refiere a un dolor intenso que persiste en el área subcutánea del área de la erupción original después de que la
35 erupción del herpes zóster se haya curado.

Tal como se utiliza en el presente documento, el término "dolor nociceptivo" se refiere al dolor causado por la estimulación del proceso de daño tisular aferente por los nociceptores, o al dolor causado por la excitación prolongada de los nociceptores. El dolor causado por la excitación prolongada de los nociceptores puede deberse a la estimulación nociva persistente de los nociceptores o a la sensibilización de los nociceptores o a ambas, o el dolor puede estar causado por estos factores y prolongarse por la persistencia, diversos mecanismos reflejos y otros factores.

La presente descripción proporciona un uso de un compuesto farmacéutico que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un modulador alostérico positivo de $\alpha 2/3$ -GABA_A. Aunque el modulador alostérico positivo de $\alpha 2/3$ -GABA_A para su uso en el tratamiento de la presente descripción puede administrarse en forma de un compuesto de partida, se prefiere mezclar el ingrediente activo, opcionalmente en forma de una sal fisiológicamente aceptable, junto con uno o más aditivos, excipientes, portadores, reguladores de pH, diluyentes y/u otros materiales auxiliares farmacéuticos convencionales en una composición farmacéutica.

En una modalidad preferida, la presente descripción proporciona una composición farmacéutica que comprende un modulador alostérico positivo de $\alpha 2/3$ -GABA_A, en donde el modulador alostérico positivo de $\alpha 2/3$ -GABA_A se mezcla con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables y, opcionalmente, con otros componentes terapéuticos y/o profilácticos conocidos o utilizados en la técnica. El portador debe ser "aceptable" en el sentido de ser compatible con los demás ingredientes de la preparación y no ser perjudicial para el receptor de la misma.

El compuesto para uso en la presente descripción, junto con aditivos o diluyentes convencionales, puede formularse así en composiciones farmacéuticas y formas de dosis unitarias de las mismas. Dichas formas incluyen sólidos (especialmente en forma de tabletas, cápsulas rellenas, polvos y píldoras), líquidos (especialmente soluciones acuosas o no acuosas, suspensiones, emulsiones y elixires), cápsulas rellenas con las formas anteriores, todas las formas para administración oral, supositorios para administración rectal y soluciones inyectables estériles para administración parenteral. Dichas composiciones farmacéuticas y formas de dosis unitarias de las mismas pueden comprender ingredientes convencionales en proporciones convencionales, con o sin compuestos o ingredientes activos adicionales, y dichas formas de dosis unitarias pueden contener cualquier cantidad eficaz adecuada del ingrediente activo proporcional al intervalo de dosis diaria deseada que se va a emplear.

El compuesto para uso en la presente descripción puede administrarse en una variedad de formas de dosificación orales y parenterales. Será evidente para los expertos en la materia que las siguientes formas de dosificación pueden comprender el compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo de la presente descripción como el ingrediente activo.

Para preparar una composición farmacéutica a partir del compuesto para su uso en la

presente descripción, el portador farmacéuticamente aceptable puede ser un sólido o un líquido. Las preparaciones sólidas incluyen polvos, tabletas, píldoras, cápsulas, sellos, supositorios y gránulos dispersables. Un portador sólido puede ser una o más sustancias que también funcionan como diluyente, agente aromatizante, solubilizante, lubricante, agente de suspensión, aglutinante, conservante, agente desintegrante de tabletas o material encapsulante.

En los polvos, el portador es un sólido finamente dividido, que se mezcla con el ingrediente activo finamente dividido.

En las tabletas, el ingrediente activo se mezcla con el portador que tiene la capacidad de unión necesaria en proporciones apropiadas y se comprime en la forma y el tamaño deseados.

Los polvos y tabletas contienen preferiblemente entre un 5% o un 10% y aproximadamente un 70% del compuesto activo. Los portadores adecuados son carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco, azúcar, lactosa, pectina, dextrina, almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, ceras de bajo punto de fusión, manteca de cacao, etc. El término "preparación" incluye un compuesto activo formulado con un material encapsulante como portador que proporciona una cápsula en la que el componente activo, con o sin portadores, está rodeado por el portador de modo que se asocia con él. De manera similar, las preparaciones incluyen sellos y pastillas. Se pueden utilizar tabletas, polvos, cápsulas, píldoras, sellos y pastillas como formas sólidas adecuadas para administración oral.

Para preparar supositorios, primero se funde una cera de bajo punto de fusión, como una mezcla de glicéridos de ácidos grasos o manteca de cacao, y luego se dispersa homogéneamente el ingrediente activo en la misma mediante agitación. Luego, la mezcla homogénea fundida se vierte en moldes de tamaño adecuado, se deja enfriar y, de ese modo, se solidifica.

Las composiciones adecuadas para administración vaginal pueden estar en forma de pesarios, reguladores de pH, cremas, geles, pastas, espumas o aerosoles que contienen, además del ingrediente activo, vehículos adecuados conocidos en la técnica.

Las preparaciones líquidas incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones, por ejemplo, soluciones acuosas o soluciones de agua-propilenglicol. Por ejemplo, las preparaciones líquidas para inyección parenteral pueden formularse como soluciones de agua-polietilenglicol.

El compuesto para uso en la presente descripción puede, por lo tanto, formularse para administración parenteral (por ejemplo, inyección, como inyección en bolo o infusión continua) y puede estar presente en forma de dosis unitaria en ampollas, jeringas precargadas, bolsas de infusión de pequeño volumen o recipientes multidosis con un conservante añadido. Las composiciones pueden adoptar la forma de suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos aceitosos o acuosos, y pueden contener ingredientes de formulación tales como agentes de suspensión, estabilizadores y/o dispersantes. Alternativamente, el ingrediente activo puede estar en forma de polvo, que puede

obtenerse mediante aislamiento aséptico a partir de un sólido estéril o mediante liofilización a partir de una solución para su constitución con un vehículo adecuado, como agua estéril libre de pirógenos, antes de su uso.

5 Las soluciones acuosas adecuadas para administración oral pueden prepararse disolviendo el ingrediente activo en agua y añadiendo los colorantes, agentes aromatizantes, estabilizadores y espesantes deseados.

10 Las suspensiones acuosas adecuadas para administración oral pueden prepararse dispersando el ingrediente activo finamente dividido en agua que contenga una sustancia viscosa, como gomas naturales o sintéticas, resinas, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica u otros agentes de suspensión bien conocidos.

15 También se incluyen preparaciones sólidas diseñadas para su conversión poco antes de su uso en preparaciones líquidas para administración oral. Tales preparaciones líquidas incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones. Además del ingrediente activo, tales preparaciones pueden incluir colorantes, agentes aromatizantes, estabilizadores, reguladores de pH, edulcorantes artificiales y naturales, dispersantes, espesantes, solubilizantes, etc.

20 Para la aplicación tópica a la epidermis, el compuesto de la presente descripción puede formularse como ungüento, crema o loción, o parche transdérmico. Por ejemplo, los ungüentos y cremas pueden formularse con una matriz acuosa o aceitosa más espesantes y/o agentes gelificantes adecuados. Las lociones pueden formularse con una matriz acuosa o aceitosa y, en general, también contienen uno o más emulsionantes, estabilizadores, dispersantes, agentes de suspensión, espesantes o colorantes.

25 Las composiciones adecuadas para administración oral o tópica incluyen pastillas que contienen el ingrediente activo en una matriz aromatizada, típicamente sacarosa y goma arábica o tragacanto; pastillas que contienen el ingrediente activo en una matriz inerte, como gelatina y glicerol o sacarosa y goma arábica; y enjuagues bucales que contienen el ingrediente activo en un portador líquido adecuado.

Las soluciones o suspensiones se pueden aplicar directamente a la cavidad nasal mediante métodos convencionales, por ejemplo, con un gotero, una pipeta o un nebulizador. La composición se puede proporcionar en forma de dosis única o de dosis múltiples.

30 La administración respiratoria también se puede lograr por medio de un aerosol en el que el ingrediente activo se proporciona en un envase presurizado con un propulsor adecuado que incluye clorofluorocarbono (CFC), como diclorodifluorometano, triclorofluorometano o diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas adecuado. El aerosol también puede contener un agente tensoactivo, como lecitina, según corresponda. La dosis del fármaco se puede controlar mediante una válvula dosificadora.

35

Alternativamente, el ingrediente activo puede estar en forma de un polvo seco, por ejemplo, una mezcla en polvo del compuesto con una matriz de polvo adecuada, como lactosa, almidón o derivados de almidón, como hidroxipropilmetilcelulosa y polivinilpirrolidona (PVP). El portador en polvo permite una fácil formación de gel en la cavidad nasal. La composición en polvo puede estar presente en forma de dosis unitaria, por ejemplo, en cápsulas o cartuchos (por ejemplo, cápsulas o cartuchos de gelatina), o en blísters en los que el polvo puede administrarse por medio de un inhalador.

En composiciones para administración respiratoria (incluidas las composiciones intranasales), el compuesto generalmente tiene un tamaño de partícula pequeño, por ejemplo, un tamaño de partícula de 5 micras o menos. Tal tamaño de partícula puede obtenerse mediante métodos conocidos en la técnica, por ejemplo, mediante micronización.

Si se desea, pueden aplicarse composiciones adecuadas para la liberación sostenida del ingrediente activo.

La preparación farmacéutica está preferiblemente en forma de dosis unitaria. En dicha forma, la preparación se subdivide en dosis unitarias que contienen la cantidad apropiada del ingrediente activo. La forma de dosis unitaria puede ser una preparación encapsulada en la que el envase sellado contiene una gran cantidad de preparaciones separadas, como tabletas encapsuladas, cápsulas y polvos en viales o ampollas. Además, la forma de dosis unitaria puede ser una cápsula, un comprimido, un caramelo o una pastilla, o puede ser la cantidad adecuada de cualquiera de las cápsulas y tabletas anteriores en forma encapsulada.

Los tabletas o cápsulas para administración oral y los líquidos para administración intravenosa e infusión continua son composiciones preferidas.

Se puede encontrar información más detallada sobre las técnicas de preparación y administración en la última edición de Remington's Pharmaceutical Sciences (Maack Publishing Co., Easton, PA).

La cantidad de ingrediente activo en una preparación de dosis unitaria puede variar dependiendo de la aplicación específica y la eficacia del ingrediente activo, y puede ajustarse de 0.01 mg a aproximadamente 0.1 g. Por ejemplo, en el uso farmacéutico, el fármaco puede administrarse en cápsulas de 0.01 a aproximadamente 100 mg tres veces al día, y la composición también puede contener otros agentes terapéuticos compatibles si es necesario.

En el uso terapéutico, el compuesto para uso en la presente descripción se administra a una dosis inicial de 0.001 mg/kg a 10 mg/kg de peso corporal por día. Sin embargo, las dosis pueden variar dependiendo de las necesidades del paciente, la gravedad de la afección que se está tratando y el compuesto que se está utilizando. Generalmente, el tratamiento se inicia con una dosis menor que la dosis óptima del compuesto, después de lo cual la dosis se aumenta en pequeños incrementos para lograr el efecto óptimo. Para mayor comodidad, la dosis diaria total puede subdividirse aún más

para la administración en varias ocasiones a lo largo del día si se desea.

La composición farmacéutica de la presente descripción también se puede utilizar simultáneamente en combinación con otros fármacos para el tratamiento del dolor, la epilepsia, la ansiedad y la depresión, incluyendo, entre otros, la morfina, la gabapentina, etc. Por consiguiente, la presente descripción proporciona un fármaco para el tratamiento del dolor, la epilepsia, la ansiedad y la depresión, que no solo es eficaz sino que además no tiene efectos secundarios significativos. Otro propósito de la presente descripción es proporcionar un fármaco que tenga una alta seguridad para un grupo específico de pacientes, como los ancianos, los pacientes con insuficiencia hepática o renal o enfermedades cardiovasculares.

La presente descripción proporciona además un método para tratar o prevenir una enfermedad, que comprende administrar a un paciente una dosis eficaz del compuesto o la composición como se ha descrito anteriormente.

La presente descripción proporciona además un método para tratar o prevenir una enfermedad asociada al receptor GABA_A, que comprende administrar a un paciente una dosis eficaz del compuesto o la composición como se ha descrito anteriormente.

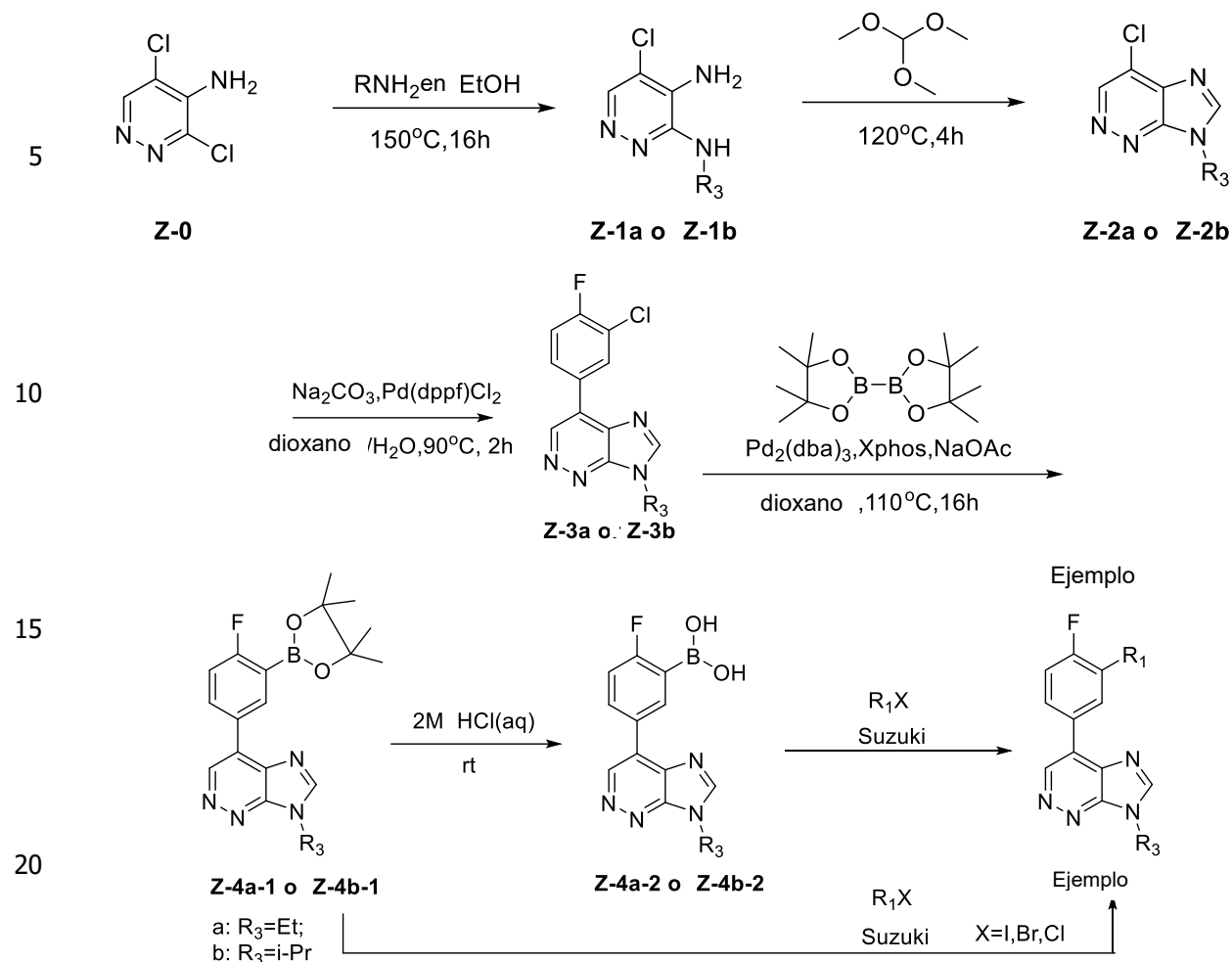
La presente descripción proporciona además un uso del compuesto o la composición como se describió anteriormente en la fabricación de un medicamento para tratar o prevenir las siguientes enfermedades: dolor, enfermedad de Alzheimer, demencia por infarto múltiple y accidente cerebrovascular.

El dolor es dolor neuropático, dolor inflamatorio o dolor por cáncer. Preferentemente, el dolor se selecciona de entre: dolor de cabeza, dolor facial, dolor de cuello, dolor de hombro, dolor de espalda, dolor de pecho, dolor abdominal, dorsalgia, dolor lumbar, dolor de miembros inferiores, dolor musculoesquelético, dolor vascular, gota, dolor artrítico, dolor visceral, dolor debido a enfermedad infecciosa, dolor polioestótico, dolor asociado con anemia de células falciformes, enfermedad autoinmune, esclerosis múltiple o inflamación, dolor crónico debido a lesión o cirugía, dolor nociceptivo, diabetes dolorosa, neuralgia del trigémino, dolor de radiculopatía lumbar o cervical, neuralgia glosofaríngea, dolor reflejo del nervio autónomo o dolor asociado con distrofia simpática refleja, avulsión de raíz nerviosa, cáncer, lesión química, toxina, deficiencia nutricional, infección viral o bacteriana u osteoartropatía degenerativa.

La presente descripción proporciona además un método para tratar o prevenir el dolor, la enfermedad de Alzheimer, la demencia por infarto múltiple o el accidente cerebrovascular, que comprende administrar a un paciente una dosis eficaz del compuesto o la composición como se describió anteriormente.

La presente descripción se refiere además a un método de preparación para el compuesto de anillo de benceno sustituido con imidazopiridazina de fórmula (1) como se describió

anteriormente, que comprende:



Nota: R_3 es un grupo etilo o un grupo isopropilo para el cual el procedimiento experimental es el mismo.

Z-1a: 5-Cloro-*N*⁶-etilpiridazina-3,4-diamina

Se colocan en un autoclave 3,5-dicloropiridazin-4-amina (80.5 g, 0.5 mol) y una solución de etilamina en etanol (30%, 600 ml) y la mezcla se hace reaccionar a 150°C durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se precipita un sólido. La mezcla se filtra y la torta de filtración se lava con diclorometano (300 ml). Las aguas madres se concentran (sin evaporar hasta sequedad) y se precipita un sólido. La mezcla se filtra de nuevo y el procedimiento se repite tres veces. Se recogen todas las tortas de filtración para obtener un producto crudo (que contiene clorhidrato de etilamina). El producto crudo se agita y se mezcla con agua, se filtra y la torta de filtración se evapora por evaporación rotatoria hasta sequedad para obtener 65 g del producto objetivo (rendimiento: 76.5%) como un sólido de color amarillo claro. LC-EM: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 173$.

Z-2a: 4-Cloro-7-etil-7H-imidazo[4,5-c]piridazina

Se añade 5-cloro-N3-etilpiridazina-3,4-diamina (30 g, 0.17 mol) a ortoformiato de trimetilo (600 ml). La mezcla se hace reaccionar a 120°C durante 4 horas. La mezcla de reacción se evapora directamente en un evaporador rotatorio hasta sequedad para obtener un producto crudo, que se disuelve en diclorometano y metanol y se mezcla con gel de sílice, luego se somete a cromatografía en columna (diclorometano, diclorometano/metanol = 50/1, V/V) para obtener 20 g del producto objetivo (rendimiento: 63%) como un sólido amarillo. LC-EM: m/z $[M+H]^+ = 183$.

Z-3a: 4-(3-Cloro-4-fluorofenil)-7-etil-7H-imidazo[4,5-c]piridazina

Se añaden 4-cloro-7-etil-7H-imidazo[4,5-c]piridazina (20 g, 108 mmol), ácido (3-cloro-4-fluorofenil)borónico (19.08 g, 108 mmol), carbonato de sodio (24 g, 216 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (9.2 g, 10.8 mmol) a 1,4-dioxano/agua (160 ml/40 ml). La mezcla se hace reaccionar a 90°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se purifica directamente por cromatografía en columna (éter de petróleo/acetato de etilo = 10/1, 5/1, 1/1, acetato de etilo, V/V) para obtener el compuesto del título (26 g, rendimiento: 85.7%) como un sólido amarillo. LC-EM: m/z $[M+H]^+ = 277$.

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

Se añaden 4-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-etil-7H-imidazo[4,5-c]piridazina (15 g, 54 mmol), bis(pinacolato)diboro (27.6 g, 108 mmol), acetato de sodio (13 g, 163 mmol), 2-diciclohexilfosfino-2,4,6-triisopropilbifenilo (2.7 g, 5.4 mmol) y tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (5 g, 5.4 mmol) a 1,4-dioxano anhidro (150 ml). La mezcla se agita a 110°C durante la noche. La mezcla de reacción se purifica directamente por cromatografía en columna (diclorometano/metanol anhidro = 50/1) para obtener el compuesto del título (12 g, rendimiento: 60%) como un sólido de color amarillo claro. ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) ppm 1.40 (s, 12 H) 1.69 (t, $J = 7.09$ Hz, 3 H) 4.58 (q, $J = 7.34$ Hz, 2 H) 7.26 (d, $J = 6.36$ Hz, 1 H) 8.29 (s, 1 H) 8.45 (d, $J = 1.96$ Hz, 2 H) 9.39 (s, 1 H). LC-EM: m/z $[M+H]^+ = 287, 369$.

Z-4a-2: Ácido (5-(7-Etil-7H-imidazo[4,5-c]piridazin-4-il)-2-fluorofenil)borónico

Se disuelve 7-etil-4-(4-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-7H-imidazo[4,5-c]piridazina (12 g, 32.5 mmol) en 200 ml de solución acuosa de ácido clorhídrico (2 M). La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 2 horas y se liofiliza para obtener el compuesto del título (9.3 g, producto crudo) como un sólido blanco.

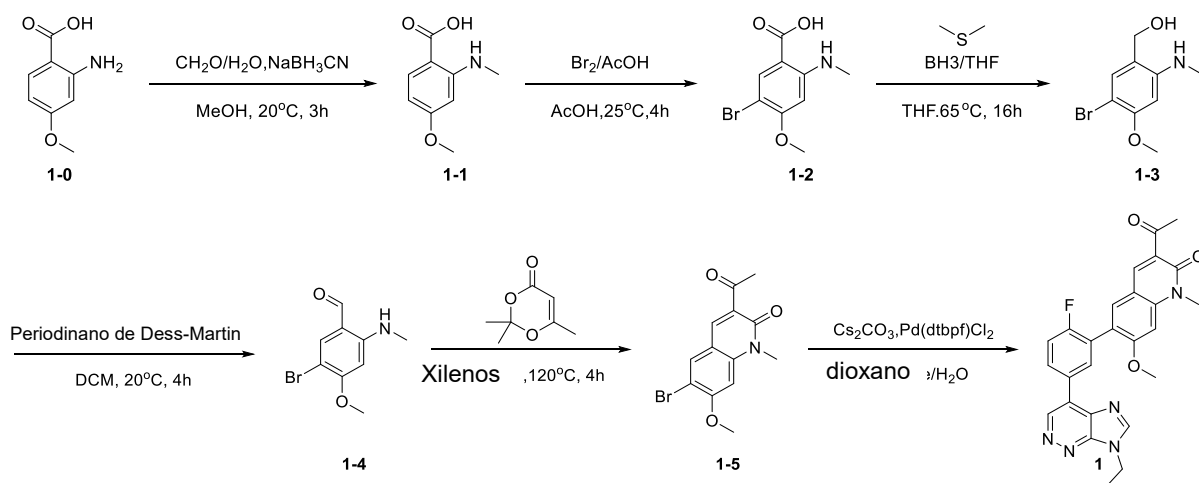
Efectos beneficiosos:

El compuesto y la sal farmacéuticamente aceptable del mismo o el profármaco del mismo de la presente descripción tienen importantes propiedades farmacológicas y son moduladores alostéricos positivos de los receptores de $\alpha 2/3$ -GABA_A. El compuesto de la presente descripción tiene una excelente actividad de afinidad y una actividad reguladora positiva sobre los receptores de $\alpha 2/3$ -GABA_A, y tiene una buena seguridad genotóxica y capacidad de medicación. Por lo tanto, el compuesto y la sal farmacéuticamente aceptable del mismo o el profármaco del mismo de la presente descripción se pueden usar solos o en combinación con otros fármacos para tratar o prevenir una enfermedad asociada a $\alpha 2/3$ -GABA_A.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Las soluciones técnicas de la presente descripción se describen clara y completamente a continuación, y es obvio que los ejemplos descritos son algunos, pero no todos, los ejemplos de la presente descripción. Con base en los ejemplos de la presente descripción, todos los demás ejemplos obtenidos por aquellos con conocimientos ordinarios en la técnica sin esfuerzos creativos caerán dentro del alcance de protección de la presente descripción. Entre ellos, la proporción de solventes utilizados en la etapa de purificación (por ejemplo, cromatografía de capa fina preparativa y cromatografía en columna) en los siguientes ejemplos es una relación de volumen.

EJEMPLO 1



1-1: Ácido 4-metoxi-2-(metilamino)benzoico

Se disolvió ácido 2-amino-4-metoxibenzoico (2 g, 12 mmol, 1.0 eq) en metanol (20 ml) a 25°C , luego se añadió una solución de formaldehído al 37% (1 ml, 13.2 mmol, 1.1 eq) y se añadió cianoborohidruro de sodio (791 mg, 12.6 mmol, 1.05 eq) en lotes mientras se agitaba. La

mezcla se agitó durante 2 horas. La finalización de la reacción se detectó mediante LCEM. La mezcla de reacción se vertió en 100 ml de agua y se extrajo con acetato de etilo (100 ml × 2). La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, luego se secó y se evaporó por evaporación rotatoria hasta sequedad para obtener ácido 4-metoxi-2-(metilamino)benzoico crudo (2.2 g, 100%). LC-EM: m/z [M+H]⁺ = 182.

1-2: Ácido 5-bromo-4-metoxi-2-(metilamino)benzoico

El ácido 4-metoxi-2-(metilamino)benzoico (1.5 g, 8.3 mmol, 1.0 eq) se disolvió en ácido acético (20 ml), luego se añadió gota a gota una solución casera de ácido bromoacético 1.4 M (6.2 ml, 8.7 mmol, 1.05 eq) y la mezcla se hizo reaccionar a 25°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se vertió en 100 ml de agua, se extrajo con acetato de etilo, se secó y se evaporó por evaporación rotatoria hasta sequedad para obtener ácido 5-bromo-4-metoxi-2-(metilamino)benzoico crudo (2.05 g, 100%). LC-EM: m/z [M+H]⁺ = 261.

1-3: (5-Bromo-4-metoxi-2-(metilamino)fenil)metanol

El ácido 5-bromo-4-metoxi-2-(metilamino)benzoico (2.05 g, 7.7 mmol, 1.0 eq) se disolvió en tetrahidrofurano (40 ml) a 25°C y se añadió una solución 2 M de borano-dimetilsulfuro en tetrahidrofurano (20 ml). La mezcla se agitó a 65°C durante 16 horas. La mezcla de reacción se vertió en 150 ml de agua, se extrajo con acetato de etilo (100 ml × 2) y se sometió a evaporación rotatoria para eliminar aproximadamente la mitad del solvente. La fase orgánica restante se secó sobre sulfato de sodio anhidro para obtener la fase orgánica que contenía el producto (200 ml), que se volvió azul y era muy inestable al evaporarse rotatoriamente hasta sequedad. LC-EM: m/z [M+H]⁺ = 248.

1-4: 5-Bromo-4-metoxi-2-(metilamino)benzaldehído

Se añadió (5-bromo-4-metoxi-2-(metilamino)fenil)metanol crudo (50 ml) a diclorometano (50 ml) a 25°C, seguido de la adición de peryodinano de Dess-Martin (CAS: 87413-09-0, 3 g). La mezcla se agitó a 25°C durante 4 horas. La mezcla de reacción se filtró. El filtrado se añadió con xileno (50 ml), luego se sometió a evaporación rotatoria para eliminar los solventes de bajo punto de ebullición como el acetato de etilo, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro para obtener una solución de xileno seca que contenía el producto (50 ml, 500 mg de producto crudo, 100%). LC-EM: m/z [M+H]⁺ = 244.

1-5: 3-Acetil-6-bromo-7-metoxi-1-metilquinolin-2(1H)-ona

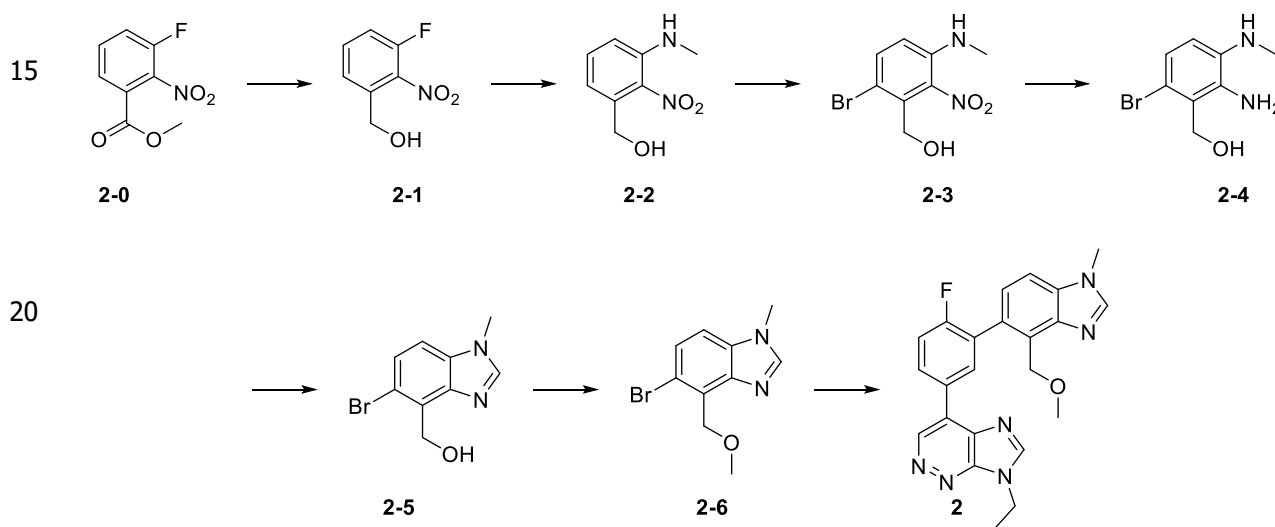
Se añadió 5-bromo-4-metoxi-2-(metilamino)benzaldehído crudo (20 ml, contenido: 200 mg) a 2,2,6-trimetil-4H-1,3-dioxin-4-ona (1.13 g, 8 mmol, 10.0 eq) a 25°C. La mezcla se agitó a 120°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se sometió a evaporación rotatoria para eliminar una gran cantidad de xileno y luego se sometió a cromatografía en columna (diclorometano: metanol = 10:1) para obtener el producto del título crudo (150 mg, 60%). LC-EM: m/z [M+H]⁺ = 311.

1: 3-Acetil-6-(5-(7-etil-7H-imidazo[4,5-c]piridazin-4-il)-2-fluorofenil)-7-metoxi-1-metilquinolin-2(1H)-ona

3-Acetil-6-bromo-7-metoxi-1-metilquinolin-2(1H)-ona (150 mg, 0.48 mmol), ácido (5-(7-etil-7H-imidazo[4,5-c]piridazin-4-il)-2-fluorofenil)borónico (138 mg, 0.48 mmol), [1,1'-bis(di-terc-butilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (CAS: 95408-45-0, 32 mg, 0.05 mmol) y carbonato de cesio (325 mg, 1.0 mmol) se añadieron a 1,4-dioxano/agua (3 ml/0.3 ml). La mezcla se hizo reaccionar a 100°C durante 2 horas en una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se sometió a HPLC preparativa y se liofilizó para obtener el compuesto del título (100 mg, 21%).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) 9.59 (s, 1 H), 8.89 (s, 1 H), 8.52 (dd, *J* = 9.2, 5.9 Hz, 2 H), 8.47 (s, 1 H), 8.00 (s, 1 H), 7.54 (t, *J* = 9.0 Hz, 1 H), 7.12 (s, 1 H), 4.51 (q, *J* = 7.2 Hz, 2 H), 4.00 (s, 3 H), 3.77 (s, 3 H), 2.63 (s, 3 H), 1.56 (t, *J* = 7.3 Hz, 3 H). LC-EM: *m/z* [M+H]⁺ = 474.

EJEMPLO 2



2-1: (3-Fluoro-2-nitrofenil)metanol

Se añadieron 3-fluoro-2-nitrobenzoato de metilo (1 g, 5.02 mmol) y borohidruro de sodio (570 mg, 15.06 mmol) a un solvente mixto de tetrahydrofurano/metanol (10/10 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se sometió a cromatografía en columna (diclorometano/metanol = 20/1) para obtener el compuesto del título (800 mg, 93%).

2-2: (3-(Metilamino)-2-nitrofenil)metanol

(3-Fluoro-2-nitrofenil)metanol (600 mg, 3.51 mmol) y una solución de metilamina en alcohol (5 ml) se agitaron en un recipiente sellado a 100°C durante la noche. La mezcla de reacción se sometió a cromatografía en columna (diclorometano/metanol = 20/1) para obtener el compuesto del título (500 mg, 78%).

2-3: (6-Bromo-3-(metilamino)-2-nitrofenil)metanol

(3-(metilamino)-2-nitrofenil)metanol (500 mg, 2.74 mmol) y N-bromosuccinimida (439 mg, 2.47 mmol) se añadieron a acetonitrilo (20 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se añadió con agua (150 ml) y se extrajo con acetato de etilo (200 ml × 2). El acetato de etilo se lavó una vez con agua y una vez con salmuera saturada, y después se concentró para obtener el compuesto del título (600 mg, 84%) como un sólido rojo. LC-EM: m/z [M+H]⁺ = 243.

2-4: (2-Amino-6-bromo-3-(metilamino)fenil)metanol

Se añadieron (6-Bromo-3-(metilamino)-2-nitrofenil)metanol (600 mg, 2.3 mmol) y níquel Raney (68 mg) a metanol (20 ml), y el sistema de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas bajo una atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró, luego la torta de filtración se lavó dos veces con metanol y el filtrado se concentró para obtener el compuesto del título (500 mg, 94%) como un sólido amarillo. LC-EM: m/z [M+H]⁺ = 231.

2-5: (5-Bromo-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-4-il)metanol

Se añadió (2-Amino-6-bromo-3-(metilamino)fenil)metanol (500 mg, 2.16 mmol) a ortoformiato de trimetilo (10 ml) y la mezcla se agitó a 90°C durante la noche. La mezcla de reacción se sometió directamente a cromatografía de capa fina (éter de petróleo/acetato de etilo = 1/1) para obtener el compuesto del título (400 mg, 76%) en forma de un aceite amarillo. LC-EM: m/z [M+H]⁺ = 241.

2-6: 5-Bromo-4-(metoximetil)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol

Se añadió (5-Bromo-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-4-il)metanol (400 mg, 1.65 mmol) a tetrahidrofurano (10 ml), luego se añadió hidruro de sodio (119 mg, 4.95 mmol) al sistema de reacción y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Luego se añadió yodometano (1171 mg, 8.25 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió acetato de etilo (200 ml) a la mezcla de reacción, luego se lavó con agua (100 ml × 2), se lavó una vez con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para obtener el compuesto del título (240 mg, 57%) como un aceite amarillo. LC-EM: m/z [M+H]⁺ = 255.

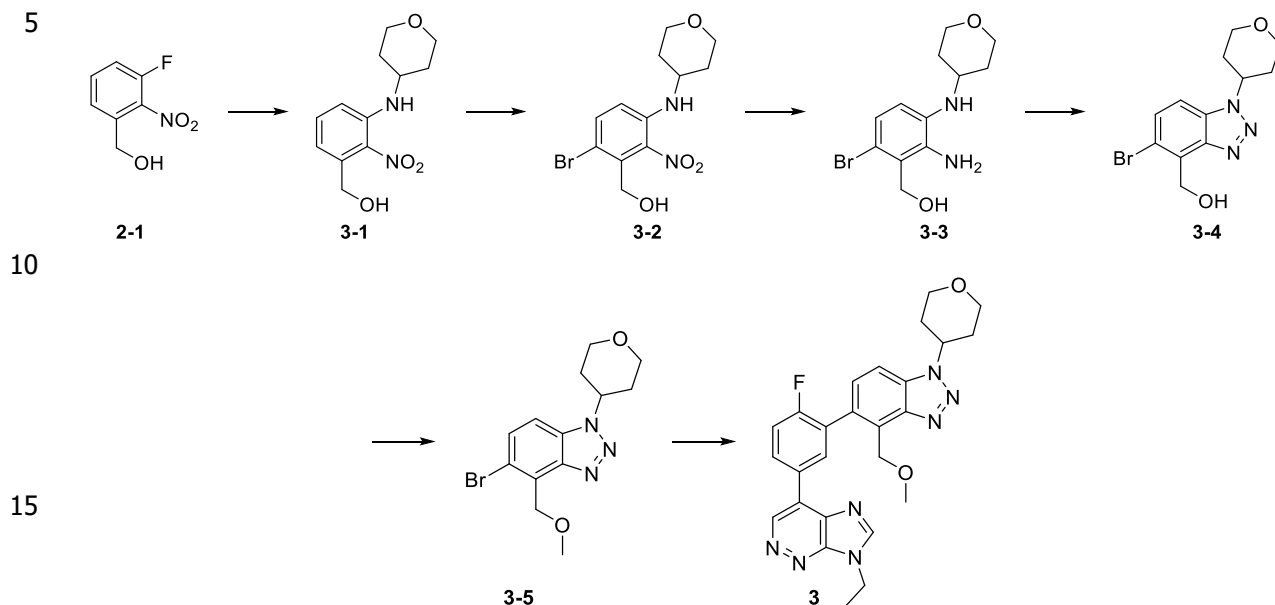
2: 7-Etil-4-(4-fluoro-3-(4-(metoximetil)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)fenil)-7H-imidazo[4,5-c]piridazina

Siguiendo el mismo procedimiento experimental que en el ejemplo 1, se utilizaron 5-bromo-4-(metoximetil)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol (100 mg, 0.39 mmol) y ácido (5-(7-etil-7H-imidazo[4,5-c]piridazin-4-il)-2-fluorofenil)borónico (112 mg, 0.39 mmol) como materiales de partida para obtener el compuesto del título (14 mg, 9%) en forma de un sólido amarillo.

¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) ppm 1.68 (t, *J* = 7.34 Hz, 3 H) 3.33 (s, 3 H) 3.89 (s, 3 H) 4.57 (q, *J* = 7.34 Hz, 2 H) 4.83 (br. s., 2 H) 7.33 - 7.41 (m, 2 H) 7.43 - 7.49 (m, 1 H) 7.97 (s,

1 H) 8.27 (s, 1 H) 8.31 (d, $J = 7.34$ Hz, 1 H) 8.37 - 8.44 (m, 1 H) 9.40 (s, 1 H). LC-EM: m/z $[M+H]^+ = 417$.

EJEMPLO 3



3-1: (2-Nitro-3-((tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)fenil)metanol

Se añadieron (3-fluoro-2-nitrofenil)metanol (500 mg, 2.92 mmol) y tetrahidro-2H-piran-4-amina (570 mg, 5.84 mmol) a etanol anhidro (10 ml) y la mezcla se agitó en un recipiente sellado a 100°C durante la noche. La mezcla de reacción se purificó directamente mediante cromatografía de capa fina preparativa (éter de petróleo/acetato de etilo = 3/1) para obtener el compuesto del título (680 mg, 92%). LC-EM: m/z $[M+H]^+ = 253$.

3-2: (6-Bromo-2-nitro-3-((tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)fenil)metanol

Siguiendo el mismo procedimiento experimental que en el método de síntesis de 2-3 en el ejemplo 2, se utilizó (2-nitro-3-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)fenil)metanol (600 mg, 2.4 mmol) como material de partida para obtener el compuesto del título (300 mg, 38%). LC-EM: m/z $[M+H]^+ = 331, 333$.

3-3: (2-Amino-6-bromo-3-((tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)fenil)metanol

Siguiendo el mismo procedimiento experimental que en el método de síntesis de 2-4 en el ejemplo 2, se utilizó (6-bromo-2-nitro-3-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)fenil)metanol (300 mg, 0.9 mmol) como material de partida para obtener el compuesto del título (220 mg, 82%). LC-EM: m/z $[M+H]^+ = 301, 303$.

3-4: (5-Bromo-1-((tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-4-il)metanol

Se añadieron (2-Amino-6-bromo-3-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)fenil)metanol

(200 mg, 0.67 mmol) y nitrito de sodio (231 mg, 3.35 mmol) a una solución de ácido clorhídrico (1 M, 8 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo y la fase orgánica se purificó mediante cromatografía preparativa en capa fina (éter de petróleo/acetato de etilo = 1/1) para obtener el compuesto del título (150 mg, 72%). LC-

5 EM: m/z $[M+H]^+ = 312, 314$.

3-5: 5-Bromo-4-(metoximetil)-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol

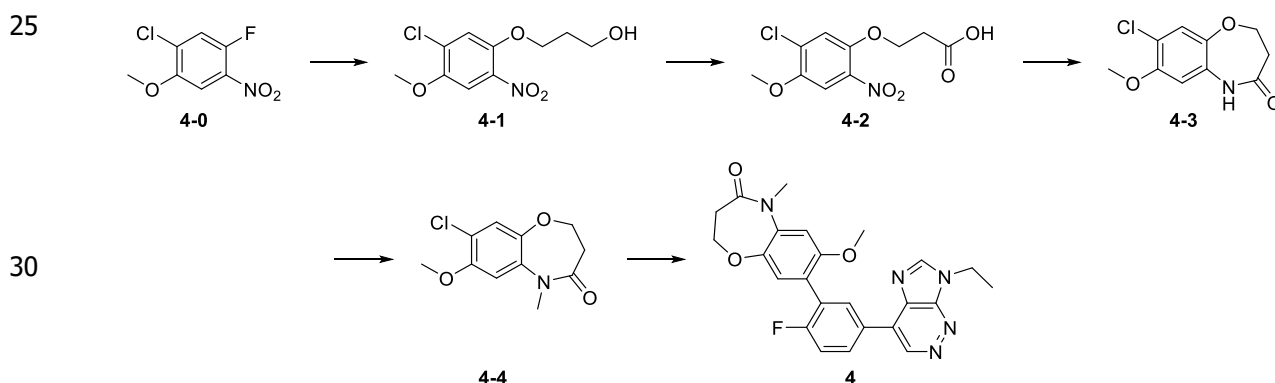
10 Siguiendo el mismo procedimiento experimental que en el método de síntesis de 2-6 en el ejemplo 2, se utilizó (5-bromo-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-4-il)metanol (150 mg, 0.48 mmol) como material de partida para obtener el compuesto del título (140 mg, 90%). LC-EM: m/z $[M+H]^+ = 326, 328$.

3: 7-Etil-4-(4-fluoro-3-(4-(metoximetil)-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)fenil)-7H-imidazo[4,5-c]piridazina

15 Siguiendo el mismo procedimiento experimental que en el ejemplo 1, se utilizaron 5-bromo-4-(metoximetil)-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol (70 mg, 0.22 mmol) y ácido (5-(7-etil-7H-imidazo[4,5-c]piridazin-4-il)-2-fluorofenil)borónico (75 mg, 0.26 mmol) como materiales de partida para obtener el compuesto del título (65 mg, 61%).

20 ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) 9.40 (s, 1 H), 8.42 (br. s., 1 H), 8.35 (d, $J = 6.8$ Hz, 1 H), 8.27 (s, 1 H), 7.65 (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H), 7.55 (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H), 7.40 (t, $J = 8.8$ Hz, 1 H), 5.06 - 4.89 (m, 3 H), 4.58 (q, $J = 7.0$ Hz, 2 H), 4.24 (d, $J = 9.8$ Hz, 2 H), 3.69 (t, $J = 11.5$ Hz, 2 H), 3.40 (s, 3 H), 2.63 - 2.50 (m, 2 H), 2.17 (d, $J = 13.2$ Hz, 2 H), 1.72 - 1.67 (m, 3 H). LC-EM: m/z $[M+H]^+ = 488$.

EJEMPLO 4



4-1: 3-(5-Cloro-4-metoxi-2-nitrofenoxi)propan-1-ol

35 Se añadieron 1-cloro-5-fluoro-2-metoxi-4-nitrobenceno (1 g, 4.86 mmol), 1,3-propanodiol (740 mg, 9.72 mmol) y carbonato de cesio (3.17 g, 9.72 mmol) a N,N-dimetilformamida

(5 ml) y la mezcla se hizo reaccionar a 120°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua (30 ml) y se extrajo con diclorometano (30 ml × 3). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio (30 ml), se concentraron y se mezclaron con gel de sílice, y se sometieron a cromatografía en columna (éter de petróleo/acetato de etilo = 4/1) para obtener el compuesto del título (648 mg, 51%) como un sólido blanco.

¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ = 7.54 (s, 1 H), 7.20 (s, 1 H), 4.24 (t, *J* = 5.9 Hz, 2 H), 3.94 - 3.89 (m, 5 H), 2.11 (quin, *J* = 5.5 Hz, 2 H).

4-2: Ácido 3-(5-Cloro-4-metoxi-2-nitrofenoxi)propanoico

Se añadió reactivo de Jones (2.5 M, 2 ml) a acetona (4 ml). Se disolvió 3-(5-cloro-4-metoxi-2-nitrofenoxi)propan-1-ol (200 mg, 0.76 mmol) en acetona (4 ml) y se añadió lentamente gota a gota a la mezcla de reacción, que se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se vertió en agua (30 ml) y se extrajo con diclorometano (30 ml × 3). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para obtener el compuesto del título (178 mg, 84.97%) en forma de un sólido de color amarillo claro.

¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ = 7.49 (s, 1 H), 7.22 (s, 1 H), 4.36 (t, *J* = 6.1 Hz, 2 H), 3.93 (s, 3 H), 2.93 (t, *J* = 6.1 Hz, 2 H).

4-3: 8-Cloro-7-metoxi-2,3-dihidrobenczo[*b*][1,4]oxazepin-4(5*H*)-ona

Se añadieron ácido 3-(5-cloro-4-metoxi-2-nitrofenoxi)propanoico (170 mg, 0.62 mmol) y polvo de hierro (69 mg, 1.24 mmol) a ácido acético (3 ml) y la mezcla se dejó reaccionar a 110°C durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (30 ml) y se sometió a filtración por succión para obtener el compuesto del título (120 mg, 85%) en forma de un sólido blanco. LC-EM: *m/z* [M+H]⁺ = 228, 230.

4-4: 8-Cloro-7-metoxi-5-metil-2,3-dihidrobenczo[*b*][1,4]oxazepin-4(5*H*)-ona

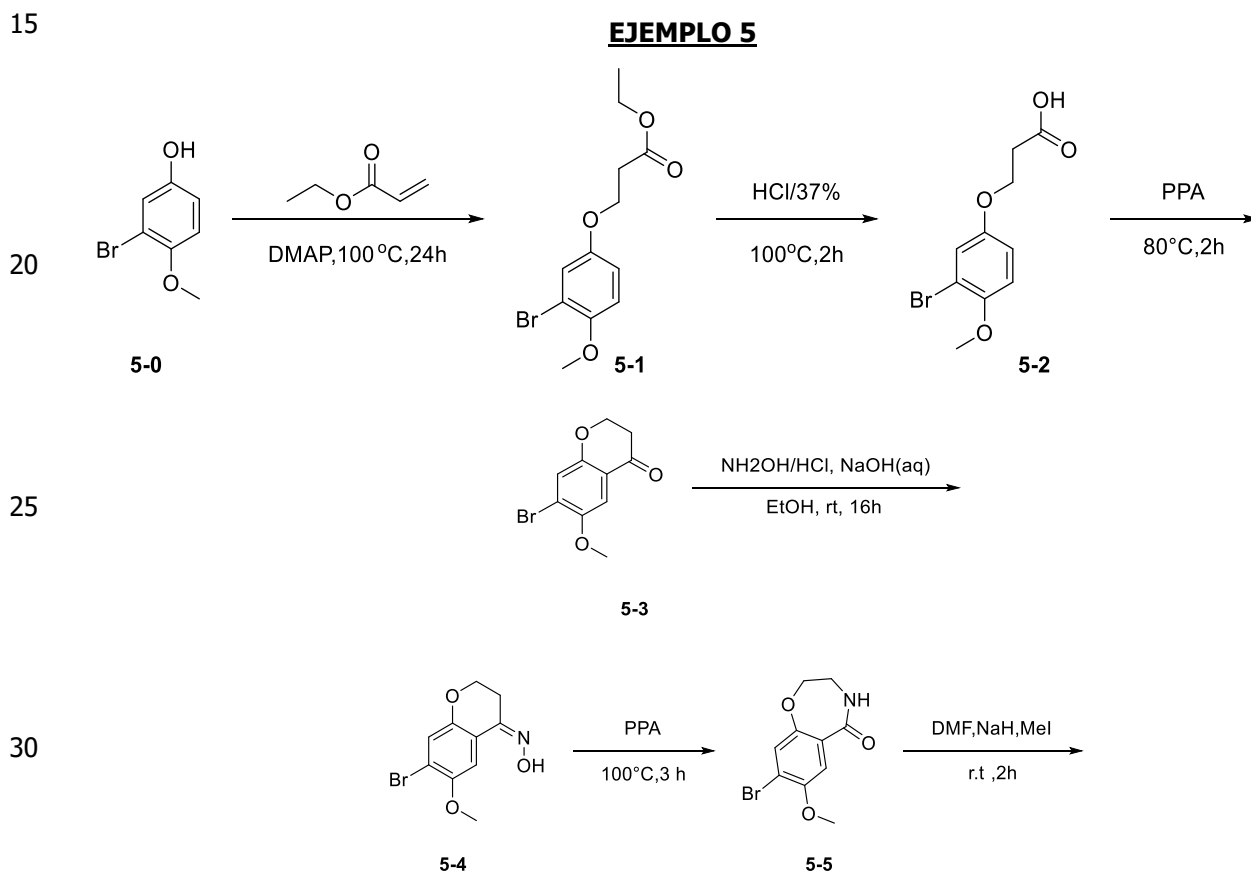
Se añadió 8-cloro-7-metoxi-2,3-dihidrobenczo[*b*][1,4]oxazepin-4(5*H*)-ona (60 mg, 0.26 mmol) a tetrahidrofurano (2 ml), luego se añadió hidruro de sodio (12 mg, 0.40 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. Luego se añadió lentamente yodometano (55 mg, 0.39 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se vertió lentamente en agua (30 ml) y se extrajo con diclorometano (30 ml × 3). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se concentraron y se sometieron a cromatografía de capa fina preparativa (diclorometano/metanol = 30/1) para obtener el compuesto del título (40 mg, 64%) como un sólido gris. LC-EM: *m/z* [M+H]⁺ = 242, 244.

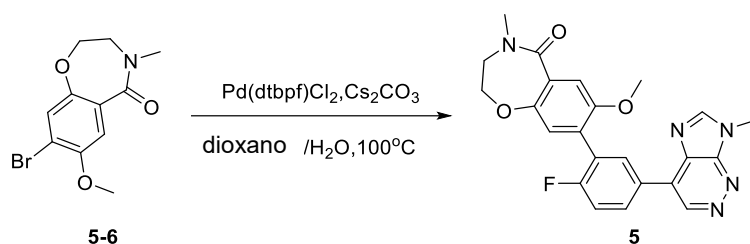
4: 8-(5-(7-Etil-7H-imidazo[4,5-c]piridazin-4-il)-2-fluorofenil)-7-metoxi-5-metil-2,3-dihidrobenczo[b][1,4]oxazepin-4(5H)-ona

Se añadieron 8-cloro-7-metoxi-5-metil-2,3-dihidrobenczo[b][1,4]oxazepin-4(5H)-ona (30 mg, 0.12 mmol), ácido (5-(7-etil-7H-imidazo[4,5-c]piridazin-4-il)-2-fluorofenil)borónico (34 mg, 0.12 mmol), carbonato de cesio (78 mg, 0.24 mmol) y metanosulfonato(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-*i*-propil-1,1'-bifenil)(2'-amino-1,1'-bifenil-2-il)paladio(II) (Xphos-Pd-G3, CAS: 1445085-55-1, 10 mg, 0.01 mmol) a 1,4-dioxano (2 ml). La mezcla se hizo reaccionar a 100°C durante 2 horas en una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se sometió a cromatografía preparativa en capa fina (diclorometano/metanol = 15/1) para obtener el compuesto del título (11 mg, 20%) en forma de un sólido marrón.

^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) 9.37 (s, 1 H), 8.28 (s, 3 H), 7.37 - 7.35 (m, 1 H), 7.16 (s, 1 H), 6.80 (s, 1 H), 4.58 (br. s., 2 H), 4.45 (br. s., 2 H), 3.83 (s, 3 H), 3.42 (s, 3 H), 2.73 (s, 2 H), 1.71 - 1.70 (m, 3 H). LC-EM: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 448$.

EJEMPLO 5





5-1: 3-(3-bromo-4-metoxifenoxi)propanoato de etilo

Se añadió 3-bromo-4-metoxifenol (10 g, 49 mmol) a acrilato de etilo (70 ml) a 25°C, luego se añadió una cantidad catalítica de 4-dimetilaminopiridina (0.5 g) y la mezcla se agitó a 100°C durante 24 horas. Después de la detección por LCEM, la mezcla de reacción se sometió a evaporación rotatoria para eliminar el acrilato de etilo, se disolvió en acetato de etilo, luego se mezcló con gel de sílice y se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo: acetato de etilo = 3:1) para obtener el producto (7 g, 47%) como un sólido blanquecino. LC-EM: m/z [M+H]⁺ = 303.

5-2: Ácido 3-(3-bromo-4-metoxifenoxi)propanoico

Se añadió 3-(3-bromo-4-metoxifenoxi)propanoato de etilo (600 mg, 2 mmol) a ácido clorhídrico concentrado (5 ml) y la mezcla se calentó a reflujo a 100°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (100 ml × 2). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con agua y salmuera, luego se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. A continuación, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (éter de petróleo: acetato de etilo = 1:2) para obtener el producto (400 mg, 72%) como un sólido blanquecino. LC-EM: m/z [M+H]⁺ = 276.

5-3: 7-Bromo-6-metoxicroman-4-ona

Se añadió ácido 3-(3-bromo-4-metoxifenoxi)propanoico (400 mg, 1.45 mmol) a ácido polifosfórico (5 ml) a 25°C y la mezcla se agitó a 80°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en 20 ml de agua, se agitó durante 30 minutos y se extrajo con acetato de etilo (50 ml × 2). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío para obtener el producto crudo (500 mg, 100%) en forma de un sólido amarillo. LC-EM: m/z [M+H]⁺ = 257.

5-4: Oxima de (Z)-7-Bromo-6-metoxicroman-4-ona

Se disolvió 7-bromo-6-metoxicroman-4-ona (500 mg, 1.94 mmol) en etanol (7 ml) a 25°C, luego se añadió clorhidrato de hidroxilamina (404 mg, 5.82 mmol) y se añadió gota a gota una solución de hidróxido de sodio 2 M (5 ml). La mezcla se agitó a 25°C durante 16 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua, se extrajo con acetato de etilo, se secó y se evaporó por evaporación rotatoria hasta sequedad para obtener el producto crudo (240 mg, 45%) como un sólido amarillo. LC-EM: m/z [M+H]⁺ = 273.

5-5: 8-Bromo-7-metoxi-3,4-dihidrobenzo[*f*][1,4]oxazepin-5(2*H*)-ona

La oxima de (Z)-7-bromo-6-metoxicroman-4-ona (240 mg, 0.22 mmol) se disolvió en ácido polifosfórico (5 ml) a 25°C y la mezcla se agitó a 100°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua, se extrajo con acetato de etilo, se secó y se evaporó por evaporación rotatoria hasta sequedad para obtener el producto crudo (180 mg, 75%). LC-EM: m/z $[M+H]^+ = 273$.

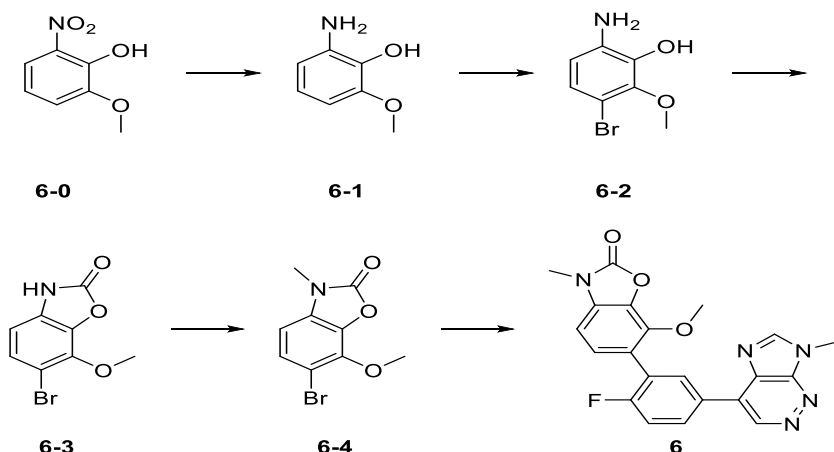
5-6: 8-Bromo-7-metoxi-4-metil-3,4-dihidrobenzo[*f*][1,4]oxazepin-5(2*H*)-ona

Se disolvió 8-bromo-7-metoxi-3,4-dihidrobenzo[*f*][1,4]oxazepin-5(2*H*)-ona (180 mg, 0.36 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) a 25°C, luego se añadió NaH (23 mg, 0.55 mmol) en lotes y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Luego se añadió yodometano (142 mg, 1 mmol) y la mezcla se agitó a 25°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua, se extrajo con acetato de etilo, se secó y se evaporó por evaporación rotatoria hasta sequedad para obtener el producto crudo (100 mg, 96%) como un sólido amarillo. LC-EM: m/z $[M+H]^+ = 287$.

5: 8-(5-(7-Etil-7*H*-imidazo[4,5-*c*]piridazin-4-il)-2-fluorofenil)-7-metoxi-4-metil-3,4-dihidrobenzo[*f*][1,4]oxazepin-5(2*H*)-ona

Siguiendo el mismo procedimiento experimental que en el ejemplo 1, se utilizaron 8-bromo-7-metoxi-4-metil-3,4-dihidrobenzo[*f*][1,4]oxazepin-5(2*H*)-ona (100 mg, 0.35 mmol) y ácido (5-(7-etil-7*H*-imidazo[4,5-*c*]piridazin-4-il)-2-fluorofenil)borónico (100 mg, 0.35 mmol) como materiales de partida para obtener el compuesto del título (25 mg, 16%) como un sólido blanquecino.

^1H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) 9.56 (s, 1 H), 8.86 (s, 1 H), 8.47 (t t, $J = 7.3, 2.3$ Hz, 2 H), 7.57 - 7.45 (m, 1 H), 7.31 (s, 1 H), 7.07 (s, 1 H), 4.51 (q, $J = 7.3$ Hz, 2 H), 4.35 (t, $J = 5.1$ Hz, 2 H), 3.78 (s, 3 H), 3.59 (t, $J = 5.2$ Hz, 2 H), 3.13 (s, 3 H), 1.56 (t, $J = 7.3$ Hz, 3 H). LC-EM: m/z $[M+H]^+ = 448$.

EJEMPLO 6

6-1: 2-Amino-6-metoxifenol

2-Nitro-6-metoxifenol (CAS: 15969-08-1, 900 mg, 5.3 mmol) se disolvió en 10 ml de metanol, luego se añadió níquel Raney (1 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos en una atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró y se concentró para obtener el compuesto del título (600 mg, 80%) en forma de un sólido amarillo. LC-EM: m/z $[M+H]^+ = 140$.

6-2: 6-Amino-3-bromo-2-metoxifenol

Se disolvió 2-amino-6-metoxifenol (600 mg, 4.3 mmol) en 10 ml de diclorometano y la mezcla se enfrió a 0°C. Se añadió N-bromosuccinimida (613 mg, 3.45 mmol) y la mezcla se agitó a 0°C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo: acetato de etilo = 5:1) para obtener el compuesto del título (110 mg, 12%) en forma de un sólido amarillo. LC-EM: m/z $[M+H]^+ = 218$.

6-3: 6-Bromo-7-metoxibenzo[d]oxazol-2(3H)-ona

Se disolvió 6-amino-3-bromo-2-metoxifenol (100 mg, 0.46 mmol) en 10 ml de tetrahidrofurano, luego se añadió trifosgeno (273 mg, 0.92 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante cromatografía de capa fina preparativa (diclorometano: metanol = 20:1) para obtener el compuesto del título (100 mg, 89%) en forma de un sólido blanco. LC-EM: m/z $[M+H]^+ = 244$.

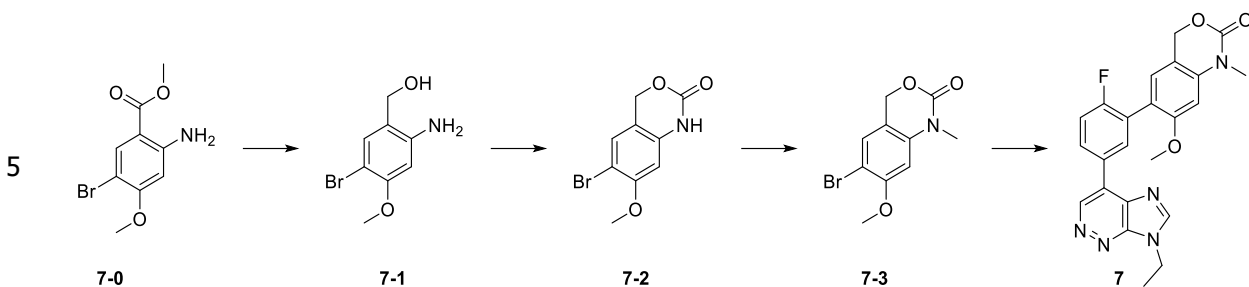
6-4: 6-Bromo-7-metoxi-3-metilbenzo[d]oxazol-2(3H)-ona

Se disolvió 6-bromo-7-metoxibenzo[d]oxazol-2(3H)-ona (100 mg, 0.41 mmol) en 10 ml de acetonitrilo, luego se añadieron yodometano (116 mg, 0.82 mmol) y carbonato de cesio (270 mg, 0.82 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró para eliminar el sólido y se concentró para obtener el compuesto del título (100 mg, 94%) en forma de un sólido amarillo. LC-EM: m/z $[M+H]^+ = 258$.

6: 6-(5-(7-Etil-7H-imidazo[4,5-c]piridazin-4-il)-2-fluorofenil)-7-metoxi-3-metilbenzo[d]oxazol-2(3H)-ona

Siguiendo el mismo procedimiento experimental que en el ejemplo 4, se utilizaron 7-etil-4-(4-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-7H-imidazo[4,5-c]piridazina (100 mg, 0.35 mmol) y 6-bromo-7-metoxi-3-metilbenzo[d]oxazol-2(3H)-ona (90 mg, 0.35 mmol) como materiales de partida para obtener el compuesto del título (10 mg, 7%) como un sólido blanco.

^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ 9.39 (s, 1 H) 8.26 - 8.37 (m, 3 H) 7.40 (s, 1 H) 7.08 (d, $J = 8.31$ Hz, 1 H) 6.82 (d, $J = 8.80$ Hz, 1 H) 4.60 (d, $J = 7.34$ Hz, 2 H) 4.04 (s, 3 H) 3.16 (s, 3 H) 1.70 (t, $J = 7.58$ Hz, 3 H). LC-EM: m/z $[M+H]^+ = 420$.

EJEMPLO 7**7-1: (2-Amino-5-bromo-4-metoxifenil)metanol**

10 Se añadió 2-amino-5-bromo-4-metoxibenzoato de metilo (500 mg, 1.92 mmol) a tetrahidrofurano (10 ml), luego se añadió hidruro de litio y aluminio (291 mg, 7.68 mmol) al sistema de reacción y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se sometió directamente a cromatografía de capa fina (diclorometano/metanol = 20/1) para obtener el compuesto del título (380 mg, 85%) en forma de un aceite amarillo. LC-EM: m/z $[M+H]^+$ = 213.9.

7-2: 6-Bromo-7-metoxi-1,4-dihidro-2H-benzo[d][1,3]oxazin-2-ona

15 Se añadieron (2-amino-5-bromo-4-metoxifenil)metanol (380 mg, 1.64 mmol) y bis(triclorometil)carbonato (1947 mg, 6.56 mmol) a tetrahidrofurano (10 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró directamente y luego se purificó mediante cromatografía de capa fina (diclorometano/metanol = 20/1) para obtener el compuesto del título (180 mg, 42%) en forma de un sólido amarillo. LC-EM: m/z $[M+H]^+$ = 258.

7-3: 6-Bromo-7-metoxi-1-metil-1,4-dihidro-2H-benzo[d][1,3]oxazin-2-ona

20 Se añadieron 6-bromo-7-metoxi-1,4-dihidro-2H-benzo[d][1,3]oxazin-2-ona (150 mg, 0.58 mmol), carbonato de potasio (80 mg, 0.58 mol) y yodometano (247 mg, 1.74 mmol) a metanol (5 ml) y la mezcla se agitó a 40°C durante la noche. La mezcla de reacción se sometió directamente a cromatografía de capa fina (éter de petróleo/acetato de etilo = 5/1) para obtener el compuesto del título (150 mg, 95%) en forma de un sólido amarillo. LC-EM: m/z $[M+H]^+$ = 272.

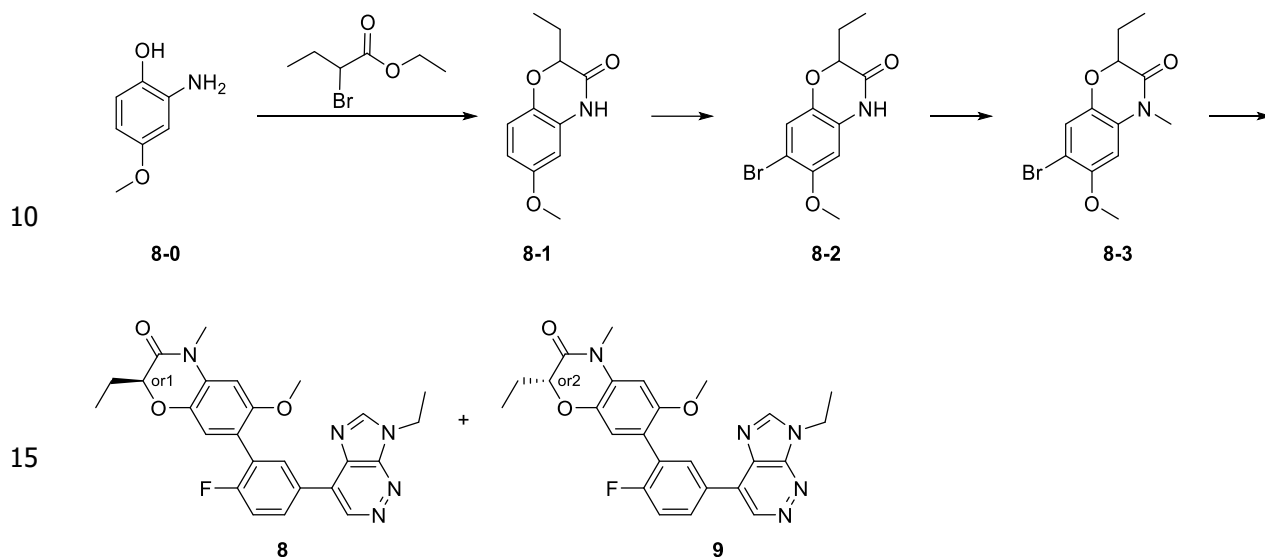
7: 6-(5-(7-Etil-7H-imidazo[4,5-c]piridazin-4-il)-2-fluorofenil)-7-metoxi-1-metil-1,4-dihidro-2H-benzo[d][1,3]oxazin-2-ona

30 Se añadieron 6-bromo-7-metoxi-1-metil-1,4-dihidro-2H-benzo[d][1,3]oxazin-2-ona (90 mg, 0.33 mmol), ácido (5-(7-etil-7H-imidazo[4,5-c]piridazin-4-il)-2-fluorofenil)borónico (122 mg, 0.33 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (23 mg, 0.033 mmol) y carbonato de sodio (70 mg, 0.66 mmol) a tetrahidrofurano/agua (5 ml/1 ml). La mezcla se hizo reaccionar a 80°C durante la noche en una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se purificó directamente mediante cromatografía de capa fina (diclorometano/metanol = 20/1) para obtener el compuesto del título (28 mg, 19%) en forma de un sólido amarillo.

35

^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) ppm 1.68 - 1.73 (m, 3 H) 3.47 (s, 3 H) 3.89 (s, 3 H) 4.54 - 4.63 (m, 2 H) 5.22 (s, 2 H) 7.15 (s, 1 H) 7.34 (t, $J = 9.29$ Hz, 1 H) 7.64 - 7.72 (m, 1 H) 8.19 (d, $J = 6.85$ Hz, 1 H) 8.28 (s, 2 H) 9.39 (br. s., 1 H). LC-EM: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 434$.

5

EJEMPLO 8 y EJEMPLO 9**8-1: 2-Etil-6-metoxi-2H-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4H)-ona**

Se disolvieron 2-amino-4-metoxifenol (1.9 g, 13.8 mmol) y 2-bromo-butyrate de etilo (3 g, 15.2 mmol) en 20 ml de N,N-dimetilformamida en una atmósfera de nitrógeno, luego se añadió carbonato de cesio (9 g, 27.6 mmol) y la mezcla se hizo reaccionar a 95°C durante 16 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se añadió a 50 ml de agua, se extrajo con acetato de etilo (50 ml $\times$ 3) y se lavó a contracorriente con agua (30 ml $\times$ 3). La fase orgánica se evaporó rotatoriamente hasta sequedad y se sometió a cromatografía en columna (éter de petróleo/acetato de etilo = 5/1) para obtener el compuesto del título (1 g, 35%) en forma de un sólido blanco. LC-EM: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 208$.

8-2: 7-Bromo-2-etil-6-metoxi-2H-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4H)-ona

Se disolvió 2-etil-6-metoxi-2H-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4H)-ona (3.4 g, 16.4 mmol) en dimetilformamida (40 ml), luego se añadió N-bromosuccinimida (5.8 g, 32.8 mmol) en lotes y la mezcla se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 2 horas. Una vez completada la reacción, el sistema se vertió en agua helada, se extrajo con acetato de etilo (50 ml $\times$ 3), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se purificó por HPLC preparativa para obtener el producto del título, que se evaporó rotatoriamente hasta sequedad para obtener 7-bromo-2-etil-6-metoxi-2H-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4H)-ona (2.1 g, 45%) como un sólido amarillo. LC-EM: m/z $[\text{M}+1]^+ = 208$.

35

8-3: 7-Bromo-2-etil-6-metoxi-4-metil-2H-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4H)-ona

Se disolvió 7-bromo-2-etil-6-metoxi-2H-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4H)-ona 1c (2.1 g, 7.4

mmol) en tetrahidrofurano (30 ml) y la mezcla se agitó durante 10 minutos. Se añadió hidruro de sodio (596 mg, 14.8 mmol) a 0°C y la mezcla se agitó durante 20 minutos. A continuación, se añadió yodometano (2.1 g, 14.8 mmol), se retiró el baño de agua helada y la mezcla se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua helada (20 ml), se extrajo con acetato de etilo (50 ml × 3), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se purificó por HPLC preparativa y se evaporó por evaporación rotatoria hasta sequedad para obtener el compuesto del título (2.0 g, líquido aceitoso, rendimiento: 91%). LCEM: m/z $[M+1]^+ = 301$.

8: *rel*-(*S*)-2-Etil-7-(5-(7-etil-7*H*-imidazo[4,5-*c*]piridazin-4-il)-2-fluorofenil)-6-metoxi-4-metil-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona

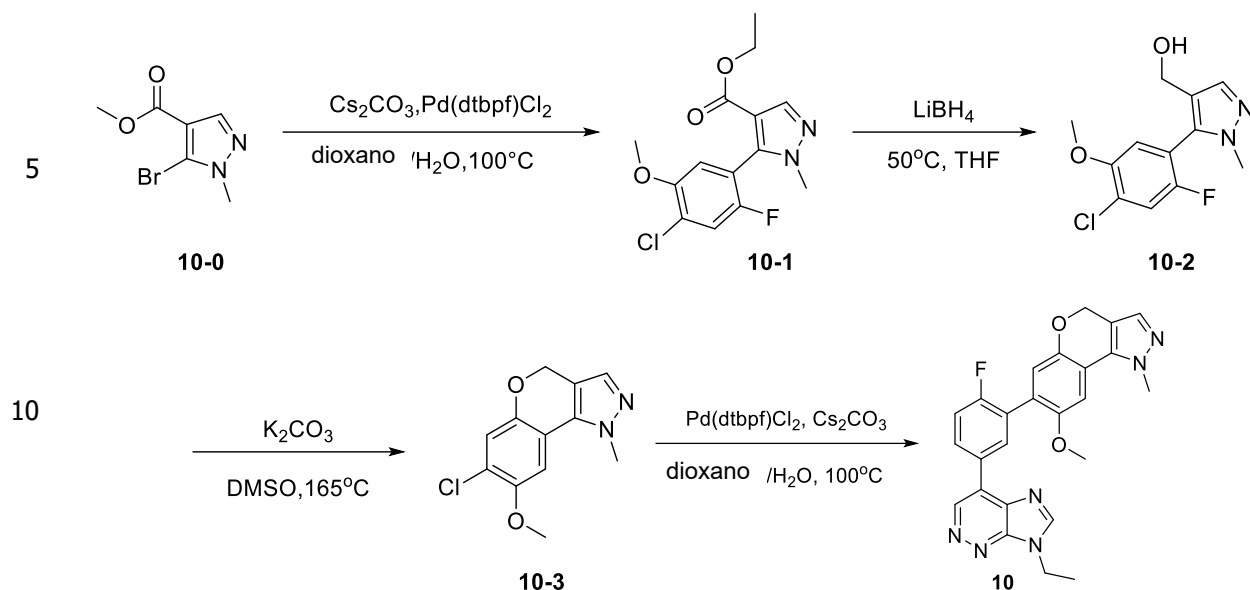
9: *rel*-(*R*)-2-Etil-7-(5-(7-etil-7*H*-imidazo[4,5-*c*]piridazin-4-il)-2-fluorofenil)-6-metoxi-4-metil-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona

Seguendo el mismo procedimiento experimental que en el ejemplo 1, se utilizaron 7-bromo-2-etil-6-metoxi-4-metil-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona (2.0 g, 6.7 mmol) y ácido (5-(7-etil-7*H*-imidazo[4,5-*c*]piridazin-4-il)-2-fluorofenil)borónico (1.9 g, 6.7 mmol) como materiales de partida para obtener el compuesto del título (1.0 g, 33%) en forma de un sólido blanquecino. El sólido se sometió además a resolución quiral para obtener los compuestos del ejemplo 8 (primer pico, 10 mg, sólido blanco) y del ejemplo 9 (segundo pico, 10 mg, sólido blanco).

Método de resolución: instrumento: MG II SFC preparativo (SFC-1); columna: ChiralPak AD, 250 × 30 mm D.I., 10 μm; fase móvil: A para CO₂ y B para isopropanol; gradiente: B 55%; caudal: 80 ml/min; contrapresión: 100 bar; temperatura de la columna: 38°C; longitud de onda: 220 nm.

EJEMPLO 8 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) 9.55 (s, 1 H), 8.86 (s, 1 H), 8.44 (d, *J* = 6.0 Hz, 2 H), 7.48 (t, *J* = 9.4 Hz, 1 H), 7.05 (s, 1 H), 6.92 (s, 1 H), 4.51 (d, *J* = 7.2 Hz, 3 H), 3.81 (s, 3 H), 3.39 (s, 3 H), 1.83 (ddd, *J* = 21.7, 14.2, 6.8 Hz, 2 H), 1.56 (t, *J* = 7.3 Hz, 3 H), 1.01 (s, 3 H). LC-EM: m/z $[M+1]^+ = 462$.

EJEMPLO 9 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) 9.37 (s, 1 H), 8.34 - 8.24 (m, 2 H), 8.19 (dd, *J* = 6.9, 2.1 Hz, 1 H), 7.33 (t, *J* = 9.0 Hz, 1 H), 7.05 (s, 1 H), 6.62 (s, 1 H), 4.58 (q, *J* = 7.3 Hz, 2 H), 4.48 (dd, *J* = 8.5, 4.4 Hz, 1 H), 3.83 (s, 3 H), 3.43 (s, 3 H), 2.11 - 1.83 (m, 3 H), 1.69 (t, *J* = 7.3 Hz, 4 H), 1.09 (t, *J* = 7.4 Hz, 3 H). LC-EM: m/z $[M+1]^+ = 462$.

EJEMPLO 10

10-1: 5-(4-Cloro-2-fluoro-5-metoxifenil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo

Siguiendo el mismo procedimiento experimental que en el ejemplo 1, se utilizaron 5-bromo-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de metilo (300 mg, 1.37 mmol) y ácido (4-cloro-2-fluoro-5-metoxifenil)borónico (279 mg, 1.37 mmol) como materiales de partida para obtener el compuesto del título (200 mg, rendimiento: 47%) como un sólido amarillo. LC-EM: m/z $[M+1]^+ = 313$.

10-2: (5-(4-Cloro-2-fluoro-5-metoxifenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)metanol

Se disolvió 5-(4-cloro-2-fluoro-5-metoxifenil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (400 mg, 1.28 mmol) en tetrahidrofurano (40 ml) y la mezcla se enfrió a 0°C. A continuación, se añadió borohidruro de litio (84 mg, 3.84 mmol). La mezcla se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 3 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se vertió en agua helada (20 ml), se extrajo con acetato de etilo (50 ml $\times$ 3), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se purificó por HPLC preparativa y se evaporó por evaporación rotatoria hasta sequedad para obtener el compuesto del título (150 mg, 43%) en forma de un líquido aceitoso. LC-EM: m/z $[M+1]^+ = 272$.

10-3: 7-Cloro-8-metoxi-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol

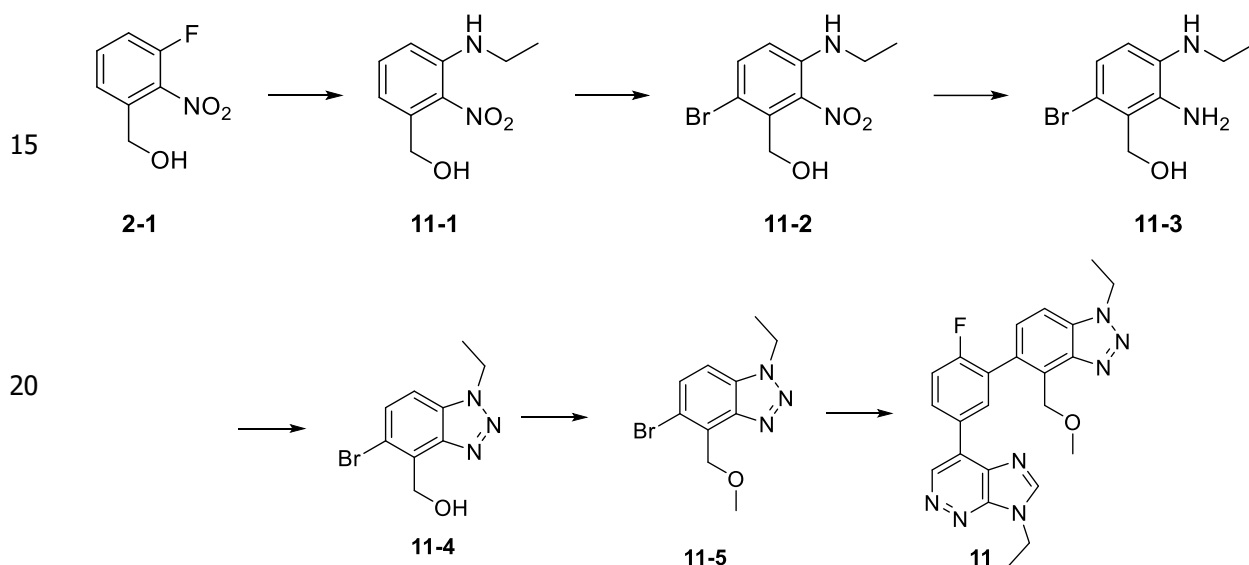
Se disolvió (5-(4-cloro-2-fluoro-5-metoxifenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)metanol (200 mg, 0.74 mmol) en dimetilsulfóxido (10 ml), luego se añadió carbonato de potasio (200 mg) y la mezcla se calentó a 165°C y se hizo reaccionar durante 3 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se vertió en agua helada (20 ml), se extrajo con acetato de etilo (50 ml $\times$ 3), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se purificó por HPLC preparativa y se evaporó rotatoriamente hasta sequedad para obtener el compuesto del título (75 mg, líquido aceitoso, rendimiento: 40%). LC-EM: m/z $[M+1]^+ = 251$.

10: 7-(5-(7-Etil-7H-imidazo[4,5-c]piridazin-4-il)-2-fluorofenil)-8-metoxi-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol

Seguendo el mismo procedimiento experimental que en el ejemplo 1, se utilizaron 7-cloro-8-metoxi-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol (20.0 mg, 0.08 mmol) y ácido (5-(7-isopropil-7H-imidazo[4,5-c]piridazin-4-il)-2-fluorofenil)borónico (23 mg, 0.08 mmol) como materiales de partida para obtener el compuesto del título (8 mg, 22%), un sólido de color blanquecino.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) 9.39 (s, 1 H), 8.29 (s, 2 H), 8.24 - 8.17 (m, 1 H), 7.35 (t, J = 9.0 Hz, 2 H), 7.17 (s, 1 H), 7.10 (s, 1 H), 5.22 (s, 2 H), 4.58 (q, J = 7.2 Hz, 2 H), 4.22 (s, 3 H), 3.86 (s, 3 H), 1.69 (t, J = 7.3 Hz, 3 H). LC-EM: m/z $[\text{M}+1]^+ = 457$.

EJEMPLO 11



11-1: (3-(Etilamino)-2-nitrofenil)metanol

Se añadieron (3-fluoro-2-nitrofenil)metanol (1000 mg, 5.84 mmol) y solución acuosa de etilamina (50%, 4 ml) a etanol (10 ml) y la mezcla se agitó en un tubo sellado a 100°C durante la noche. La mezcla de reacción se sometió directamente a cromatografía en columna (diclorometano/metanol = 30/1) para obtener el compuesto del título (1100 mg, 96%) en forma de un sólido rojo. LC-EM: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 197$.

11-2: (6-Bromo-3-(etilamino)-2-nitrofenil)metanol

Seguendo el mismo procedimiento experimental que en el método de síntesis de 2-3 en el ejemplo 2, se utilizó (3-(etilamino)-2-nitrofenil)metanol (1100 mg, 5.61 mmol) como material de partida para obtener el compuesto del título (1500 mg, 97%) en forma de un sólido rojo. LC-EM: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 275$.

11-3: (2-Amino-6-bromo-3-(etilamino)fenil)metanol

5 Siguiendo el mismo procedimiento experimental que en el método de síntesis de 2-4 en el ejemplo 2, se utilizó (6-bromo-3-(etilamino)-2-nitrofenil)metanol (1500 mg, 5.47 mmol) para obtener el compuesto del título (1300 mg, 97%) en forma de un sólido amarillo. LC-EM: m/z $[M+H]^+$ = 245.

11-4: (5-Bromo-1-etil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-4-il)metanol

10 Siguiendo el mismo procedimiento experimental que en el método de síntesis de 3-4 en el ejemplo 3, se utilizó (2-amino-6-bromo-3-(etilamino)fenil)metanol (1300 mg, 5.3 mmol) como material de partida para obtener el compuesto del título (1100 mg, 81%) en forma de un sólido marrón. LC-EM: m/z $[M+H]^+$ = 256.

11-5: 5-Bromo-1-etil-4-(metoximetil)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol

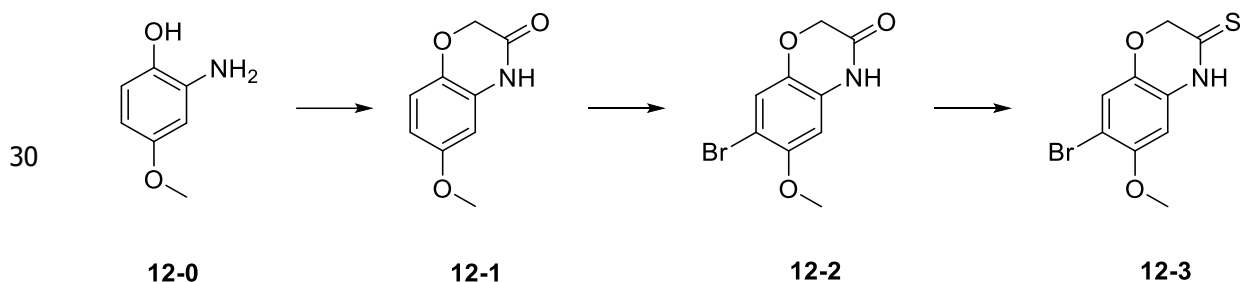
15 Siguiendo el mismo procedimiento experimental que en el método de síntesis de 2-6 en el ejemplo 2, se utilizó (5-bromo-1-etil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-4-il)metanol (1100 mg, 4.3 mmol) como material de partida para obtener el compuesto del título (1100 mg, 95%) en forma de un aceite amarillo. LC-EM: m/z $[M+H]^+$ = 270.

11: 7-Etil-4-(3-(1-etil-4-(metoximetil)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-4-fluorofenil)-7H-imidazo[4,5-c]piridazina

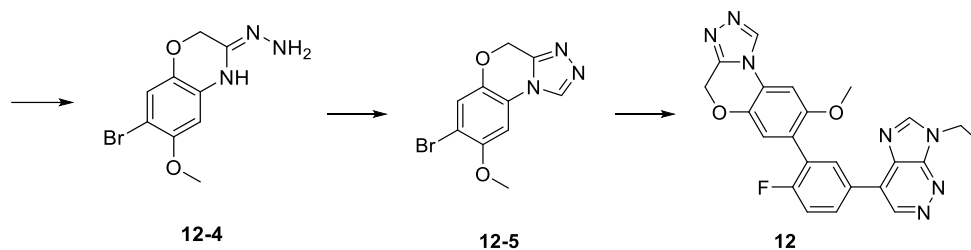
20 Siguiendo el mismo procedimiento experimental que en el ejemplo 1, se utilizaron 5-bromo-1-etil-4-(metoximetil)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol (1100 mg, 4.07 mmol) y ácido (5-(7-etil-7H-imidazo[4,5-c]piridazin-4-il)-2-fluorofenil)borónico (932 mg, 3.26 mmol) como materiales de partida para obtener el compuesto del título (545 mg, 31%) en forma de un sólido blanco.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) 1.54 (s, 6 H) 3.12 (s, 3 H) 4.46 - 4.54 (m, 2 H) 4.76 - 4.85 (m, 4 H) 7.55 - 7.62 (m, 2 H) 7.96 - 8.00 (m, 1 H) 8.52 - 8.59 (m, 2 H) 8.83 - 8.86 (m, 1 H) 9.53 - 9.56 (m, 1 H). LC-EM: m/z $[M+H]^+$ = 432.2.

25

EJEMPLO 12

35



12-1: 6-Metoxi-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona

Se añadieron secuencialmente 2-amino-4-metoxifenol (10,000 mg, 71.68 mmol), carbonato de potasio (19860 mg, 147.72 mmol) y cloruro de cloroacetilo (8120 mg, 71.68 mmol) a acetonitrilo (80 ml) y la mezcla se agitó a 90°C durante 16 horas. La mezcla de reacción se añadió con agua (200 ml), se filtró para eliminar el sólido precipitado y se concentró para obtener el compuesto del título (12,000 mg, 93%) en forma de un sólido violeta. LC-EM: m/z $[M+H]^+ = 259, 261$.

12-2: 7-Bromo-6-metoxi-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona

Se añadieron secuencialmente 6-metoxi-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona (12000 mg, 66.98 mmol) y una solución de ácido bromhídrico en ácido acético (33% en peso) (24633 mg, 100.47 mmol) a ácido acético (80 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0.5 horas. A continuación, se añadió peróxido de hidrógeno (2278 mg, 66.98 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se añadió con agua (200 ml), se filtró para eliminar el sólido precipitado y se concentró para obtener el compuesto del título (10000 mg, 46%) en forma de un sólido violeta. LC-EM: m/z $[M+H]^+ = 259, 261$.

12-3: 7-Bromo-6-metoxi-2H-benzo[b][1,4]oxazina-3(4H)-tiona

Se suspendieron pentasulfuro de fósforo (947.3 mg, 4.26 mmol), carbonato de potasio (802.9 mg, 5.81 mmol) y TEBA (44.1 mg, 0.19 mmol) en 1,2-dicloroetano (40 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno, y la mezcla se agitó a 100°C durante 2 horas. Después de enfriar a aproximadamente 40°C, se añadió 7-bromo-6-metoxi-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona (1.0 g, 3.87 mmol) a la mezcla de reacción y se hizo reaccionar a 100°C durante 15 minutos. La mezcla de reacción se sometió a filtración en caliente y la torta de filtración se lavó tres veces con diclorometano. El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía en columna (diclorometano/acetato de etilo = 3/1) para obtener el producto del título (0.51 g, 48%) como un sólido amarillo. LC-EM: m/z $[M+H]^+ = 275$.

12-4: (Z)-7-Bromo-3-hidrazono-6-metoxi-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazina

Se disolvió 7-Bromo-6-metoxi-2H-benzo[b][1,4]oxazina-3(4H)-tiona (470 mg, 1.7 mmol) en 20 ml de etanol bajo una atmósfera de nitrógeno, luego se añadió hidrato de hidrazina (103 mg, 2.1 mmol) y la mezcla se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió agua (100 ml) a la mezcla de reacción, se agitó durante 30 minutos y se filtró. La torta de filtración

se lavó tres veces con agua y se secó al vacío para obtener el producto del título (290 mg, sólido marrón) con un rendimiento del 62%. LC-EM: m/z $[M+H]^+ = 273$.

12-5: 7-Bromo-8-metoxi-4H-benzo[*b*][1,2,4]triazolo[4,3-*d*][1,4]oxazina

7-Bromo-8-metoxi-4H-benzo[*b*][1,2,4]triazolo[4,3-*d*][1,4]oxazina

(Z)-7-Bromo-3-hidrazono-6-metoxi-3,4-dihidro-2H-benzo[*b*][1,4]oxazina (290 mg, 1.07 mmol) se suspendió en 12 ml de ortoformiato de trimetilo bajo una atmósfera de nitrógeno y la mezcla se agitó a 125°C durante 2 horas. Luego, la mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna (diclorometano/acetato de etilo = 3/1) para obtener el producto del título (202 mg, 67%) como un sólido blanco. LC-EM: m/z $[M+H]^+ = 283$.

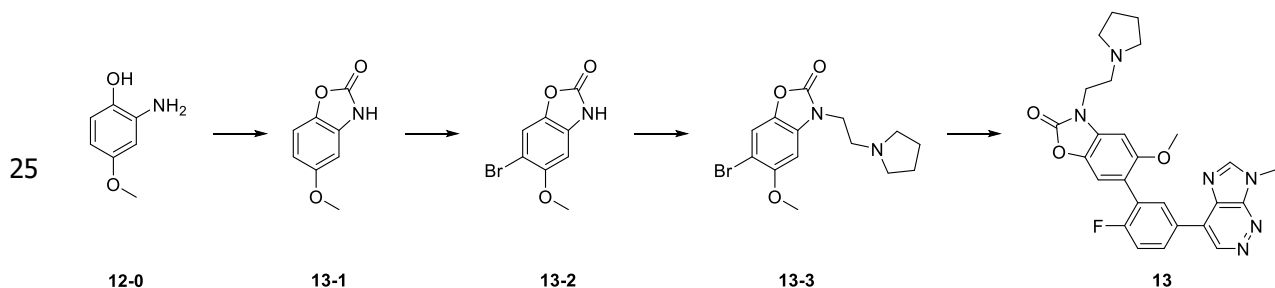
12: 7-(5-(7-Etil-7H-imidazo[4,5-*c*]piridazin-4-il)-2-fluorofenil)-8-metoxi-4H-benzo[*b*][1,2,4]triazolo[4,3-*d*][1,4]oxazina

Seguendo el mismo procedimiento experimental que en el ejemplo 1, se obtuvieron 7-bromo-8-metoxi-4H-benzo[*b*][1,2,4]triazolo[4,3-*d*][1,4]oxazina (100.0 mg, 0.35 mmol) y 7-etil-4-(4-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-7H-imidazo[4,5-*c*]piridazina (100.1 mg, 0.35 mmol) se usaron como materiales de partida para obtener el compuesto del título (23 mg, 15%) como un sólido blanquecino.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) 9.57 (s, 1 H), 9.47 (s, 1 H), 8.87 (s, 1 H), 8.47 (d, $J = 6.7$ Hz, 2 H), 7.72 (s, 1 H), 7.51 (t, $J = 9.5$ Hz, 1 H), 7.27 (s, 1 H), 5.50 (s, 2 H), 4.51 (dd, $J = 14.5$, 7.3 Hz, 2 H), 3.85 (s, 3 H), 1.56 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H). LC-EM: m/z $[M+H]^+ = 444$.

20

EJEMPLO 13



13-1: 5-Metoxibenzo[*d*]oxazol-2(3H)-ona

Se disolvió 2-amino-4-metoxifenol (5.01 g, 35.93 mmol) en diclorometano anhidro (100.0 ml), luego se añadió N,N-carbonildiimidazol (6.41 g, 39.53 mmol) en lotes y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se extinguió con agua (100 ml), luego se separaron las fases y se recogió la fase orgánica. Luego se extrajo la fase acuosa con diclorometano (100 ml $\times$ 3) y se evaporó por evaporación rotatoria hasta sequedad para obtener un producto crudo, que se purificó por cromatografía en columna (diclorometano: acetato de etilo) para obtener el producto del título (4.51 g, sólido marrón) con un rendimiento del 76%. LC-EM: m/z $[M+H]^+ = 176$.

= 166.

13-2: 6-Bromo-5-metoxibenzo[d]oxazol-2(3H)-ona

Se disolvieron 5-metoxibenzo[d]oxazol-2(3H)-ona (1 g, 6.06 mmol) y una solución de ácido bromhídrico en ácido acético (33%, 3.71 g, 15.1 mmol) en ácido acético (8 ml), luego se añadió peróxido de hidrógeno (30%, 0.895 g, 7.88 mmol) gota a gota a 0°C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió agua al sistema de reacción, y precipitó un sólido rosa. La mezcla se filtró para eliminar el sólido, y se concentró para obtener el compuesto del título (500 mg, 34%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) 11.78 (s, 1 H), 7.59 (s, 1 H), 6.86 (s, 1 H), 3.84 (s, 3 H). LC-EM: m/z [M+H]⁺ = 244, 244.

13-3: 6-Bromo-5-metoxi-3-(2-(pirrolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona

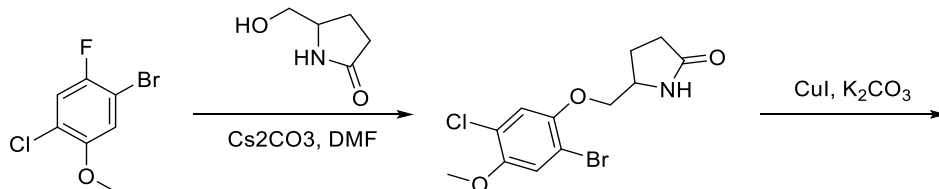
Se disolvieron 6-bromo-5-metoxibenzo[d]oxazol-2(3H)-ona (100 mg, 0.41 mmol), carbonato de potasio (170 mg, 1.23 mmol) y clorhidrato de 1-(2-cloroetil)pirrolidina (104.6 mmol, 0.61 mmol) en dimetilsulfóxido (4 ml) y la mezcla se agitó a 80°C durante la noche. La mezcla de reacción se extrajo tres veces con acetato de etilo y agua. La fase orgánica se concentró y se purificó por cromatografía de capa fina (diclorometano/metanol = 20/1) para obtener el compuesto del título (70 mg, 50%). LC-EM: m/z [M+H]⁺ = 341, 343.

13: 6-(5-(7-Etil-7H-imidazo[4,5-c]piridazin-4-il)-2-fluorofenil)-5-metoxi-3-(2-(pirrolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona

Siguiendo el mismo procedimiento experimental que en el ejemplo 1, se utilizaron 6-bromo-5-metoxi-3-(2-(pirrolidin-1-il)etil)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona (68 mg, 0.2 mmol) y 7-etil-4-(4-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-7H-imidazo[4,5-c]piridazina (75 mg, 0.2 mmol) como materiales de partida para obtener el compuesto del título (30 mg, 33%).

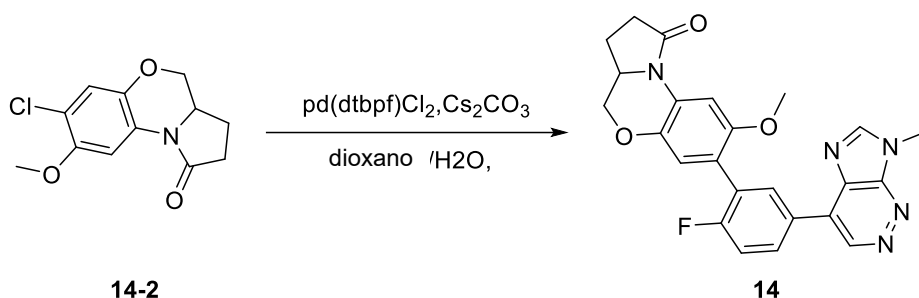
¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) 9.37 (s, 1 H), 8.30 - 8.17 (m, 3 H), 7.34 (t, *J* = 9.0 Hz, 1 H), 7.23 (s, 1 H), 7.00 (br. s., 1 H), 4.58 (q, *J* = 7.2 Hz, 2 H), 4.17 (br. s., 2 H), 3.87 (s, 3 H), 3.08 (br. s., 2 H), 2.85 (br. s., 4 H), 1.92 (br. s., 4 H), 1.72 - 1.68 (m, 3 H). LC-EM: m/z [M+H]⁺ = 448.

EJEMPLO 14



14-0

14-1



14-1: 5-((2-Bromo-5-cloro-4-metoxifenoxi)metil)pirrolidin-2-ona

Se disolvió 1-bromo-4-cloro-2-fluoro-5-metoxibenceno (500 mg, 2.0 mmol, 1.0 eq) en dimetilsulfóxido (4 ml) a 25°C, luego se añadió 5-(hidroximetil)pirrolidin-2-ona (350 mg, 3.0 mmol, 1.5 eq) y carbonato de cesio (500 mg, 1.5 mmol, 0.77 eq). Después del intercambio de gases, la mezcla se hizo reaccionar bajo irradiación de microondas a 100°C durante 2 horas. Después de la detección por LCEM, la mezcla de reacción se filtró, luego se purificó por HPLC inversa y se liofilizó para obtener 5-((2-bromo-5-cloro-4-metoxifenoxi)metil)pirrolidin-2-ona (200 mg, 30%). LC-EM: m/z [M+H]⁺ = 334.

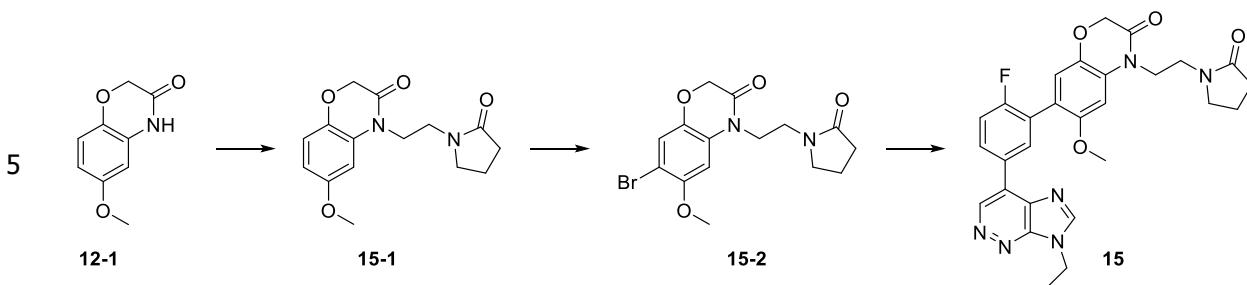
14-2: 7-Cloro-8-metoxi-2,3,3a,4-tetrahidro-1H-benzo[b]pirrolo[1,2-d][1,4]oxazin-1-ona

Se disolvió 5-((2-bromo-5-cloro-4-metoxifenoxi)metil)pirrolidin-2-ona (150 mg, 0.45 mmol, 1.0 eq) en tolueno (3 ml), luego se añadió 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (150 mg, 0.24 mmol, 0.5 eq) y se añadieron carbonato de cesio (300 mg, 0.92 mmol, 2.0 eq) y acetato de paladio (60 mg, 0.2 mmol, 0.45 eq). Después de reemplazar el gas del sistema por nitrógeno, la mezcla se hizo reaccionar bajo irradiación de microondas a 100°C durante 1.5 horas. Después de la detección por LCEM, la mezcla de reacción se filtró, luego se purificó por HPLC inversa y se liofilizó para obtener 7-cloro-8-metoxi-2,3,3a,4-tetrahidro-1H-benzo[b]pirrolo[1,2-d][1,4]oxazin-1-ona (70 mg, 61%). LC-EM: m/z [M+H]⁺ = 254.

14: 7-(5-(7-Etil-7H-imidazo[4,5-c]piridazin-4-il)-2-fluorofenil)-8-metoxi-2,3,3a,4-tetrahidro-1H-benzo[b]pirrolo[1,2-d][1,4]oxazin-1-ona

Siguiendo el mismo procedimiento experimental que en el ejemplo 1, se utilizaron 7-cloro-8-metoxi-2,3,3a,4-tetrahidro-1H-benzo[b]pirrolo[1,2-d][1,4]oxazin-1-ona (50 mg, 0.2 mmol) y ácido (5-(7-etil-7H-imidazo[4,5-c]piridazin-4-il)-2-fluorofenil)borónico (112 mg, 0.4 mmol) como materiales de partida para obtener el compuesto del título (10 mg, 11%).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) 9.54 (s, 1 H), 8.86 (s, 1 H), 8.43 (t, *J* = 6.4 Hz, 2 H), 8.29 (s, 1 H), 7.47 (t, *J* = 9.3 Hz, 1 H), 6.98 (s, 1 H), 4.52 (dt, *J* = 14.7, 5.2 Hz, 3 H), 4.06 (d, *J* = 9.5 Hz, 1 H), 3.77 (t, *J* = 10.3 Hz, 1 H), 3.70 (s, 3 H), 2.77 - 2.57 (m, 1 H), 2.44 - 2.31 (m, 1 H), 2.24 (t, *J* = 13.7 Hz, 1 H), 1.79 - 1.62 (m, 1 H), 1.55 (t, *J* = 7.2 Hz, 3 H). LC-EM: m/z [M+H]⁺ = 460.

EJEMPLO 15

15-1: 6-Metoxi-4-(2-(2-oxopirrolidin-1-il)etil)-2H-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4H)-ona

10 Se añadieron 6-metoxi-2H-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4H)-ona (200 mg, 1.12 mmol), carbonato de cesio (730 mg, 2.24 mmol) y 1-(2-cloroetil)pirrolidin-2-ona (248 mg, 1.68 mmol) a acetonitrilo (8 ml) y la mezcla se agitó a 60°C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante cromatografía de capa fina preparativa (éter de petróleo/acetato de etilo = 1/1) para obtener el compuesto del título (220 mg, 38%).

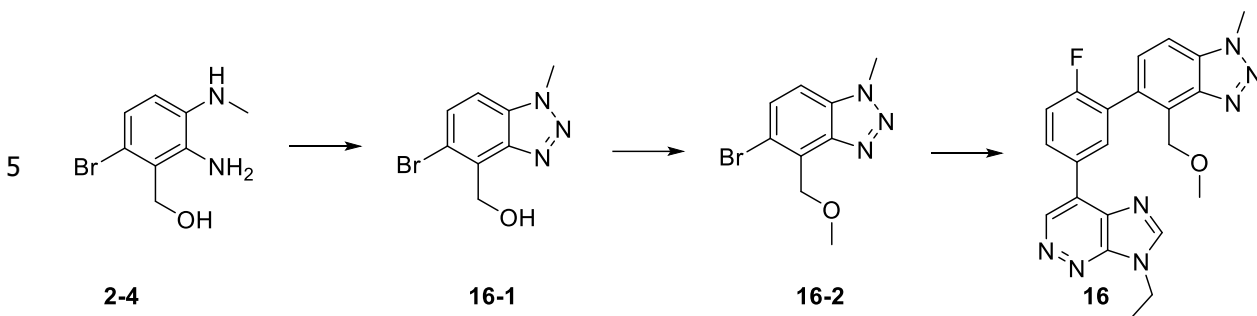
15-2: 7-Bromo-6-metoxi-4-(2-(2-oxopirrolidin-1-il)etil)-2H-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4H)-ona

20 Se añadieron 6-metoxi-4-(2-(2-oxopirrolidin-1-il)etil)-2H-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4H)-ona (200 mg, 0.69 mmol), HBr (0.3 ml) y peróxido de hidrógeno (0.1 ml) a ácido acético (10 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió una gran cantidad de agua a la mezcla de reacción, y el producto se precipitó del sistema de reacción. La mezcla de reacción se filtró y se concentró para obtener el compuesto del título (140 mg, 55%).

15: 7-(5-(7-Etil-7H-imidazo[4,5-*c*]piridazin-4-il)-2-fluorofenil)-6-metoxi-4-(2-(2-oxopirrolidin-1-il)etil)-2H-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4H)-ona

25 Siguiendo el mismo procedimiento experimental que en el ejemplo 1, se utilizaron 7-bromo-6-metoxi-4-(2-(2-oxopirrolidin-1-il)etil)-2H-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4H)-ona (130 mg, 0.17 mmol) y 7-etil-4-(4-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-7H-imidazo[4,5-*c*]piridazina (130 mg, 0.35 mmol) como materiales de partida para obtener el compuesto del título (100 mg, 54%).

30 ¹H RMN (CLOROFORMO-*d*, 400 MHz) 9.36 (s, 1 H), 8.23 - 8.29 (m, 2 H), 8.19 (d, *J* = 5.9 Hz, 1 H), 7.33 (t, *J* = 8.8 Hz, 1 H), 7.14 (s, 1 H), 7.04 (s, 1 H), 4.61 (s, 2 H), 4.55 - 4.60 (m, 2 H), 4.16 (t, *J* = 7.1 Hz, 2 H), 3.92 (s, 3 H), 3.59 (t, *J* = 7.1 Hz, 2 H), 3.50 (t, *J* = 7.1 Hz, 2 H), 2.36 (t, *J* = 8.1 Hz, 2 H), 1.99 - 2.06 (m, 2 H), 1.68 - 1.72 ppm (m, 3 H). LC-EM: *m/z* [M+H]⁺ = 531.

EJEMPLO 16**16-1: (5-Bromo-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-4-il)metanol**

10 Siguiendo el mismo procedimiento experimental que en el método de síntesis de 3-4 en el ejemplo 3, se utilizó (2-amino-6-bromo-3-(metilamino)fenil)metanol (200 mg, 0.87 mmol) como material de partida para obtener el compuesto del título (170 mg, 81%).

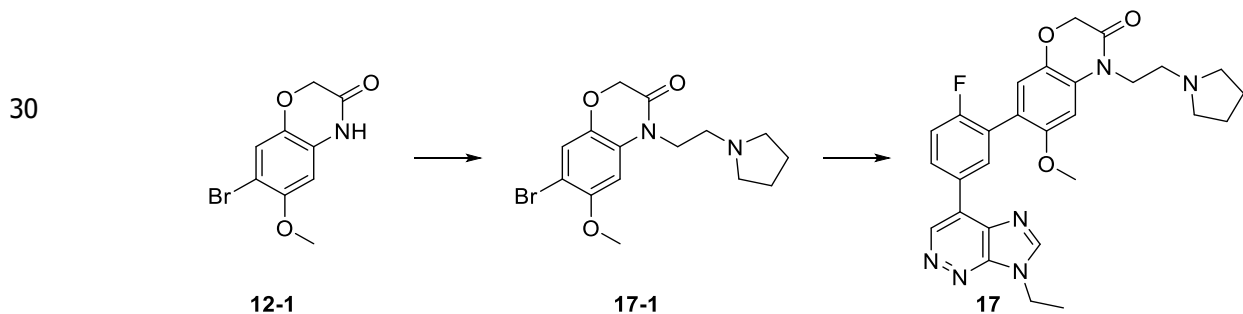
16-2: 5-Bromo-4-(metoximetil)-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol

15 Siguiendo el mismo procedimiento experimental que en el método de síntesis de 2-6 en el ejemplo 2, se utilizó (5-bromo-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-4-il)metanol (150 mg, 0.69 mmol) como material de partida para obtener el compuesto del título (140 mg, 88%).

16: 7-Etil-4-(4-fluoro-3-(4-(metoximetil)-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)fenil)-7H-imidazo[4,5-c]piridazina

20 Siguiendo el mismo procedimiento experimental que en el ejemplo 1, se utilizaron 5-bromo-4-(metoximetil)-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol (101 mg, 0.4 mmol) y 7-etil-4-(4-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-7H-imidazo[4,5-c]piridazina (120 mg, 0.33 mmol) como materiales de partida para obtener el compuesto del título (80 mg, 58%).

25 ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) 9.41 (s, 1 H), 8.45 - 8.39 (m, 1 H), 8.35 (d, J = 5.9 Hz, 1 H), 8.28 (s, 1 H), 7.57 (s, 2 H), 7.40 (t, J = 9.0 Hz, 1 H), 4.95 (br. s., 2 H), 4.58 (q, J = 7.0 Hz, 2 H), 4.36 (s, 3 H), 3.38 (s, 3 H), 1.72 - 1.67 (m, 3 H). LC-EM: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 418$.

EJEMPLO 17

35

17-1: 7-Bromo-6-metoxi-4-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-2H-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona

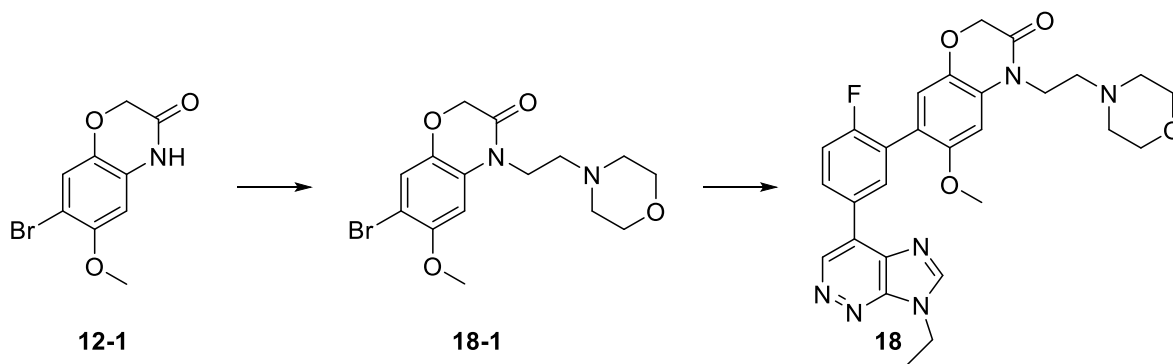
Se añadieron 7-bromo-6-metoxi-2H-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4H)-ona (200 mg, 0.77 mmol), clorhidrato de 1-(2-cloroetil)pirrolidina (262 mg, 1.54 mmol) y carbonato de cesio (753 mg, 2.31 mmol) a acetonitrilo (10 ml) y la mezcla se agitó a 80°C durante 0.5 horas. A continuación, se añadió clorhidrato de 2-bromo-N,N-dimetiletilamina (360 mg, 1.54 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró, se concentró y se separó mediante cromatografía de capa fina preparativa (diclorometano/metanol = 10/1) para obtener el compuesto del título (110 mg, 40%). LC-EM: m/z $[M+H]^+ = 356, 358$.

17: 7-(5-(7-Etil-7*H*-imidazo[4,5-*c*]piridazin-4-il)-2-fluorofenil)-6-metoxi-4-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-2H-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona

Siguiendo el mismo procedimiento experimental que en el ejemplo 1, se utilizaron 7-bromo-6-metoxi-4-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-2H-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4H)-ona (100 mg, 0.28 mmol) y 7-etil-4-(4-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-7H-imidazo[4,5-*c*]piridazina (100 mg, 0.28 mmol) como materiales de partida para obtener el compuesto del título (46 mg, 32%).

^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) 9.35 (s, 1 H), 8.31 - 8.21 (m, 2 H), 8.19 (d, $J = 6.4$ Hz, 1 H), 7.32 (t, $J = 8.8$ Hz, 1 H), 7.05 (d, $J = 6.4$ Hz, 2 H), 4.62 - 4.53 (m, 4 H), 4.43 (br. s., 2 H), 3.93 (s, 3 H), 3.10 (br. s., 6 H), 2.03 (br. s., 4 H), 1.68 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H). LC-EM: m/z $[M+H]^+ = 517$.

EJEMPLO 18



18-1: 7-Bromo-6-metoxi-4-(2-morfolinoetil)-2H-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona

Se añadieron 7-bromo-6-metoxi-2H-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4H)-ona (200 mg, 0.77 mmol), carbonato de cesio (752.6 mg, 2.31 mmol) y 4-(2-cloroetil)morfolina (172.8 mg, 1.16 mmol) a acetonitrilo (6 ml) y la mezcla se agitó a 60°C durante la noche. La mezcla de reacción se purificó

directamente mediante cromatografía de capa fina preparativa (diclorometano/metanol = 20/1) para obtener el compuesto del título (190 mg, 66%).

18: 7-(5-(7-Etil-7H-imidazo[4,5-c]piridazin-4-il)-2-fluorofenil)-6-metoxi-4-(2-morfolinoetil)-2H-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4H)-ona

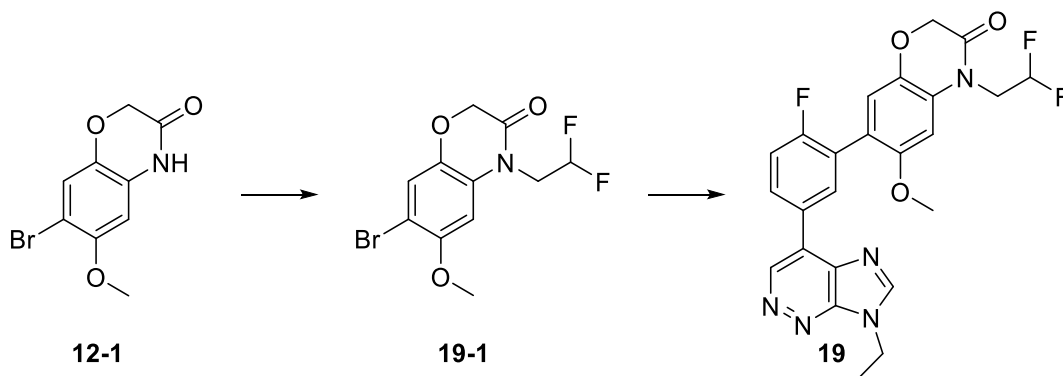
5 Siguiendo el mismo procedimiento experimental que en el ejemplo 7, se utilizaron 7-bromo-6-metoxi-4-(2-morfolinoetil)-2H-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4H)-ona (80 mg, 0.22 mmol) y 7-etil-4-(4-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-7H-imidazo[4,5-c]piridazina (100 mg, 0.27 mmol) como materiales de partida para obtener el compuesto del título (35 mg, 24%).

¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) 9.36 (s, 1 H), 8.28 (s, 2 H), 8.19 (d, *J* = 6.8 Hz, 1 H), 7.34 (t, *J* = 8.8 Hz, 1 H), 7.05 (s, 1 H), 6.78 (s, 1 H), 4.61 (s, 2 H), 4.60 - 4.55 (m, 2 H), 4.13 (t, *J* = 6.8 Hz, 2 H), 3.82 (s, 3 H), 3.73 (br. s., 4 H), 2.68 (t, *J* = 6.8 Hz, 2 H), 2.59 (br. s., 4 H), 1.69 (s, 3 H). LC-EM: *m/z* [M+H]⁺ = 533.

EJEMPLO 19

15

20



25

19-1: 7-Bromo-4-(2,2-difluoroetil)-6-metoxi-2H-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4H)-ona

Se añadieron 7-bromo-6-metoxi-2H-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4H)-ona (100 mg, 0.39 mmol), carbonato de cesio (381 mg, 1.17 mmol) y trifluorometanosulfonato de 2,2-difluoroetilo (36 mg, 0.09 mmol) a acetonitrilo (6 ml) y la mezcla se agitó a 60°C durante la noche. La mezcla de reacción se purificó directamente mediante cromatografía de capa fina preparativa (diclorometano/metanol = 20/1) para obtener el compuesto del título (90 mg, 72%).

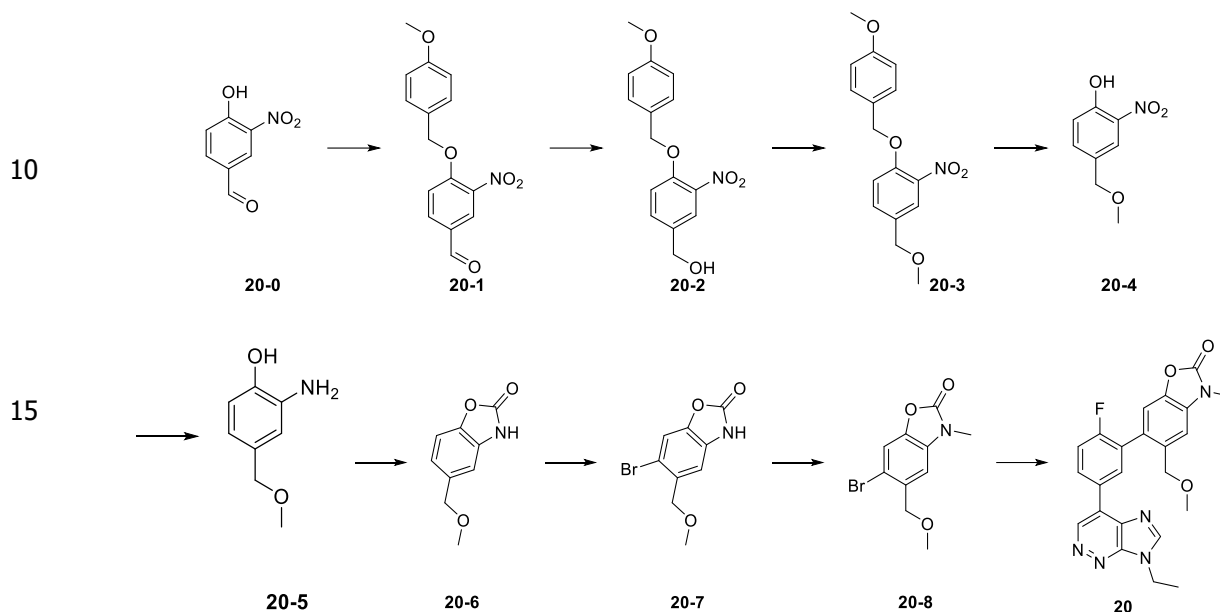
30

19: 4-(2,2-Difluoroetil)-7-(5-(7-etil-7H-imidazo[4,5-c]piridazin-4-il)-2-fluorofenil)-6-metoxi-2H-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4H)-ona

35 Siguiendo el mismo procedimiento experimental que en el ejemplo 1, se utilizaron 7-bromo-4-(2,2-difluoroetil)-6-metoxi-2H-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4H)-ona (92 mg, 0.29 mmol) y 7-etil-4-(4-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-7H-imidazo[4,5-c]piridazina (90 mg, 0.24 mmol) como materiales de partida para obtener el compuesto del título (70 mg, 63%).

^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) 9.37 (s, 1 H), 8.28 (s, 2 H), 8.19 (d, $J = 6.8$ Hz, 1 H), 7.34 (t, $J = 9.0$ Hz, 1 H), 7.08 (s, 1 H), 6.79 (s, 1 H), 6.31 - 5.98 (m, 1 H), 4.66 (s, 2 H), 4.58 (q, $J = 7.3$ Hz, 2 H), 4.37 - 4.27 (m, 2 H), 3.83 (s, 3 H), 1.69 (t, $J = 7.3$ Hz, 3 H). LC-EM: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 484$.

5

EJEMPLO 20

15

20

20-1: 4-((4-Metoxibencil)oxi)-3-nitrobenzaldehído

Se añadieron 4-hidroxi-3-nitrobenzaldehído (5.0 g, 29.92 mmol), 1-(clorometil)-4-metoxibenceno (7.03 g, 44.88 mmol) y carbonato de cesio (19.50 g, 59.84 mmol) a N,N-dimetilformamida (100 ml) y la mezcla se agitó a 65°C durante 16 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua (200 ml), se extrajo con acetato de etilo (100 ml $\times$ 3), se lavó respectivamente con cloruro de litio al 5% y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para obtener el compuesto del título (7.0 g, aceite amarillo, rendimiento: 81%).

25

30

^1H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) 9.94 (s, 1 H), 8.42 (d, $J = 2.0$ Hz, 1 H), 8.18 (dd, $J = 8.7, 2.1$ Hz, 1 H), 7.67 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H), 7.45 - 7.37 (m, 2 H), 7.01 - 6.95 (m, 2 H), 5.35 (s, 2 H), 3.76 (s, 3 H).

20-2: (4-((4-Metoxibencil)oxi)-3-nitrofenil)metanol

Se disolvió 4-((4-metoxibencil)oxi)-3-nitrobenzaldehído (7.0 g, 24.37 mmol) en metanol (150 ml), luego se añadió lentamente borohidruro de sodio (4.63 g, 121.84 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua (200 ml), se extrajo con acetato de etilo (100 ml $\times$ 3), se lavó con salmuera

35

saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para obtener el compuesto del título (7.0 g, aceite amarillo, rendimiento: 99%).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 7.84 (d, *J* = 2.1 Hz, 1 H), 7.49 (dd, *J* = 8.6, 2.1 Hz, 1 H), 7.37 (d, *J* = 8.7 Hz, 2 H), 7.11 (d, *J* = 8.6 Hz, 1 H), 6.93 - 6.89 (m, 2 H), 5.17 (s, 2 H), 4.67 (s, 2 H), 3.81 (s, 3 H).

20-3: 1-((4-Metoxibencil)oxi)-4-(metoximetil)-2-nitrobenceno

Se disolvieron 4-((4-Metoxibencil)oxi)-3-nitrofenil)metanol (6.7 g, 23.16 mmol) y yodometano (2.2 ml, 34.74 mmol) en N,N-dimetilformamida anhidra (134 ml), luego se añadió lentamente hidruro de sodio al 60% (1.39 g, 34.74 mmol) en una atmósfera de nitrógeno y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se vertió en cloruro de amonio saturado (200 ml), se extrajo con acetato de etilo (100 ml × 3), se lavó respectivamente con cloruro de litio al 5% y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para obtener el compuesto del título (6.8 g, aceite amarillo, rendimiento: 97.1%).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 7.82 (d, *J* = 2.1 Hz, 1 H), 7.46 (dd, *J* = 8.6, 2.2 Hz, 1 H), 7.37 (d, *J* = 8.7 Hz, 2 H), 7.10 (d, *J* = 8.6 Hz, 1 H), 6.93 - 6.90 (m, 2 H), 5.17 (s, 2 H), 4.41 (s, 2 H), 3.81 (s, 3 H), 3.39 (s, 3 H).

20-4: 4-(Metoximetil)-2-nitrofenol

Se disolvió 1-((4-Metoxibencil)oxi)-4-(metoximetil)-2-nitrobenceno (7.0 g, 23.08 mmol) en diclorometano (100 ml), luego se añadió ácido trifluoroacético (10.0 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua (100 ml), se extrajo con diclorometano (100 ml × 3) y se lavó con carbonato de potasio al 10% (50 ml × 5). La fase acuosa se recogió, se lavó con acetato de etilo (50 ml × 3), se añadió ácido clorhídrico concentrado para ajustar el pH a 1, se extrajo con acetato de etilo (100 ml × 3), se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para obtener el compuesto del título (3.4 g, aceite amarillo, rendimiento: 81%).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 10.50 (s, 1 H), 8.01 (d, *J* = 2.0 Hz, 1 H), 7.50 (dd, *J* = 8.6, 2.1 Hz, 1 H), 7.09 (d, *J* = 8.6 Hz, 1 H), 4.36 (s, 2 H), 3.34 (s, 3 H).

20-5: 2-Amino-4-(metoximetil)fenol

Se disolvió 4-(metoximetil)-2-nitrofenol (3.5 g, 19.10 mmol) en etanol (70 ml), luego se añadió dióxido de platino (350 mg) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas en una atmósfera de hidrógeno (1 atm). Después de la filtración, el filtrado se concentró para obtener el compuesto del título (2.1 g, sólido marrón, rendimiento: 72%).

20-6: 5-(Metoximetil)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona

Se disolvió 2-amino-4-(metoximetil)fenol (2.1 g, 13.71 mmol) en diclorometano anhidro (100.0 ml), luego se añadió N,N-carbonildiimidazol (2.45 g, 15.08 mmol) en lotes y la mezcla

se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se extinguió con agua (100 ml), luego se separaron las fases y se recogió la fase orgánica. Luego se extrajo la fase acuosa con diclorometano (100 ml $\times$ 3) y se evaporó por evaporación rotatoria hasta sequedad para obtener un producto crudo, que se purificó por cromatografía en fase normal (diclorometano: acetato de etilo) para obtener el producto del título (1.7 g, sólido marrón) con un rendimiento del 69%. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) 7.23 (d, 1 H), 7.01 (m, 2 H), 4.40 (s, 2 H), 3.27 (s, 3 H). LCEM: m/z $[\text{M}+1]^+ = 180.0$.

20-7: 6-Bromo-5-(metoximetil)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona

Se disolvió 5-(metoximetil)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona (500 mg, 2.79 mmol) en una solución de ácido acético glacial (12.5 ml) y se añadió ácido bromhídrico/ácido acético (33%) (1.72 g, 6.98 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, se enfrió a 10°C y se añadió lentamente gota a gota peróxido de hidrógeno (30%) (284.6 mg, 2.51 mmol). La temperatura se controló a 10°C o menos y la mezcla se hizo reaccionar a una temperatura de 10°C a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en 100 ml de agua, se extrajo con acetato de etilo (50 ml $\times$ 3), se concentró y se purificó por HPLC preparativa (HCOOH al 0.5% en acetonitrilo) para obtener el compuesto del título (415.0 mg, sólido blanco, rendimiento: 57.6%).

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) 11.82 (s, 1 H), 7.63 (s, 1 H), 7.15 (s, 1 H), 4.43 (s, 2 H), 3.36 (s, 3 H).

20-8: 6-Bromo-5-(metoximetil)-3-metilbenzo[d]oxazol-2(3H)-ona

Se suspendió 6-bromo-5-(metoximetil)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona (431 mg, 1.67 mmol) en una solución de dimetilsulfóxido (10.0 ml), luego se añadieron yodometano (3.1 ml, 50.1 mmol) y carbonato de potasio (461.1 mg, 3.34 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se extinguió con agua (100 ml), se extrajo con acetato de etilo (50 ml $\times$ 3), se lavó una vez con salmuera saturada (50 ml) y se evaporó por evaporación rotatoria hasta sequedad para obtener un producto crudo, que se purificó por HPLC preparativa para obtener el producto del título (267.7 mg, sólido blanco) con un rendimiento del 59%.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) 7.68 (s, 1 H), 7.34 (s, 1 H), 4.47 (s, 2 H), 3.39 (s, 3 H), 3.34 (s, 3 H).

20: 6-(5-(7-Etil-7H-imidazo[4,5-c]piridazin-4-il)-2-fluorofenil)-5-(metoximetil)-3-metilbenzo[d]oxazol-2(3H)-ona

Siguiendo el mismo procedimiento experimental que en el ejemplo 1, se utilizaron 6-bromo-5-(metoximetil)-3-metilbenzo[d]oxazol-2(3H)-ona (100.0 mg, 0.37 mmol) y ácido (2-fluoro-5-(7-etil-7H-imidazo[4,5-c]piridazin-4-il)fenil)borónico (105.1 mg, 0.37 mmol) como materiales de partida para obtener el compuesto del título (82 mg, sólido blanco) con un rendimiento del 52%.

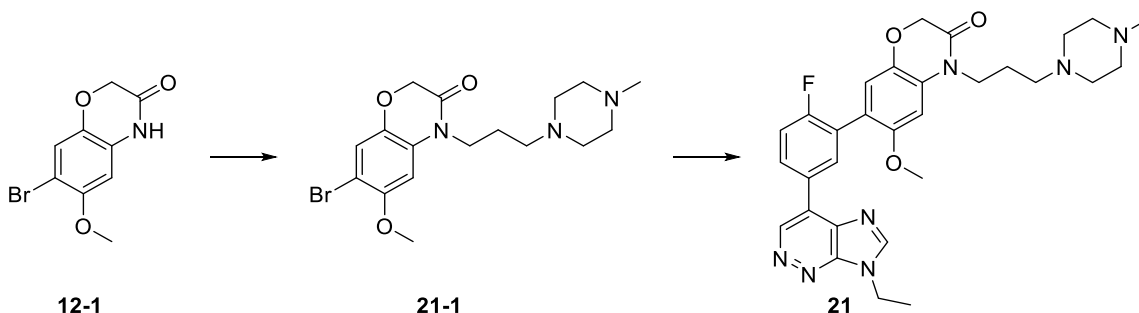
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) 9.57 (s, 1 H), 8.87 (s, 1 H), 8.53 (m, 1 H), 8.46 (m, 1

H), 7.56 (t, 1 H), 7.40 (m, 2 H), 4.51 (q, $J = 7.3$ Hz, 2 H), 4.33 (s, 2 H), 3.41 (s, 3 H), 3.19 (s, 3 H), 1.56 (t, $J = 7.3$ Hz, 3 H). LCEM: m/z $[M+1]^+ = 434$.

EJEMPLO 21

5

10



21-1: 7-Bromo-6-metoxi-4-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-ona

15

Se añadieron secuencialmente 7-bromo-6-metoxi-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona (200 mg, 0.77 mmol), clorhidrato de 1-(3-cloropropil)-4-metilpiperazina (380 mg, 1.54 mmol) y carbonato de cesio (750 mg, 2.31 mmol) a acetonitrilo (5 ml) y la mezcla se agitó a 80°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró, se concentró y se separó mediante cromatografía de capa fina preparativa (diclorometano/metanol = 10/1) para obtener el compuesto del título (200 mg, 65%). LC-EM: m/z $[M+H]^+ = 399, 401$.

20

21: 7-(5-(7-Etil-7H-imidazo[4,5-c]piridazin-4-il)-2-fluorofenil)-6-metoxi-4-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-ona

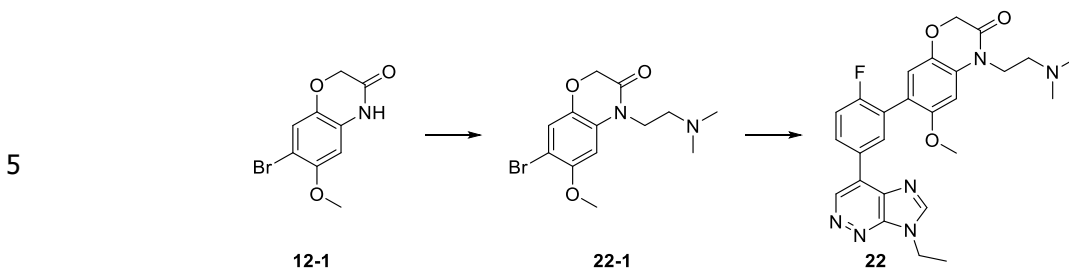
25

Siguiendo el mismo procedimiento experimental que en el ejemplo 7, se utilizaron 7-bromo-4-(2-(dimetilamino)etil)-6-metoxi-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona (150 mg, 0.38 mmol) y 7-etil-4-(4-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-7H-imidazo[4,5-c]piridazina (140 mg, 0.38 mmol) como materiales de partida para obtener el compuesto del título (120 mg, 56%).

30

^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO- d) 9.36 (s, 1 H), 8.29 (s, 1 H), 8.28 - 8.22 (m, 1 H), 8.19 (d, $J = 5.4$ Hz, 1 H), 7.33 (t, $J = 9.0$ Hz, 1 H), 7.04 (s, 1 H), 6.70 (s, 1 H), 4.62 - 4.54 (m, 4 H), 4.06 (t, $J = 7.1$ Hz, 2 H), 3.81 (s, 3 H), 2.60 (br. s., 8 H), 2.51 (t, $J = 6.8$ Hz, 2 H), 2.38 (s, 3 H), 1.98 - 1.89 (m, 2 H), 1.69 (t, $J = 7.3$ Hz, 3 H). LC-EM: m/z $[M+H]^+ = 560$.

35

EJEMPLO 22

10 **22-1: 7-Bromo-4-(2-(dimetilamino)etil)-6-metoxi-2H-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4H)-ona**

Se añadió 7-bromo-6-metoxi-2H-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4H)-ona (200 mg, 0.77 mmol) a tetrahidrofurano (10 ml), luego se añadió hidruro de sodio (92 mg, 3.85 mmol) en un baño de hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0.5 horas. A continuación, se añadió clorhidrato de 2-bromo-N,N-dimetiletilamina (360 mg, 1.54 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró, se concentró y se separó mediante cromatografía de capa fina preparativa (acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (120 mg, 47%). LC-EM: m/z $[M+H]^+ = 330, 332$.

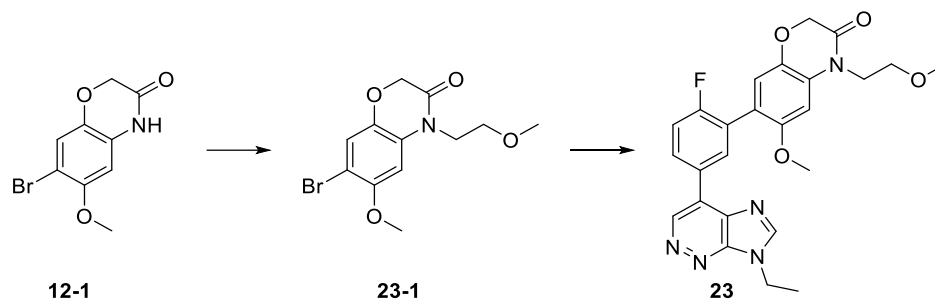
20 **22: 4-(2-(Dimetilamino)etil)-7-(5-(7-etil-7H-imidazo[4,5-c]piridazin-4-il)-2-fluorofenil)-6-metoxi-2H-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4H)-ona**

Siguiendo el mismo procedimiento experimental que en el ejemplo 7, se utilizaron 7-bromo-4-(2-(dimetilamino)etil)-6-metoxi-2H-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4H)-ona (120 mg, 0.36 mmol) y 7-etil-4-(4-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-7H-imidazo[4,5-c]piridazina (133 mg, 0.36 mmol) como materiales de partida para obtener el compuesto del título (24 mg, 14%) como un sólido blanco.

25 ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) 9.37 (s, 1 H), 8.28 (s, 2 H), 8.20 (d, $J = 6.4$ Hz, 1 H), 7.34 (t, $J = 8.8$ Hz, 1 H), 7.05 (s, 1 H), 6.93 (br. s., 1 H), 4.62 - 4.56 (m, 4 H), 4.23 (br. s., 2 H), 3.87 (s, 3 H), 2.77 (br. s., 2 H), 2.50 (br. s., 6 H), 1.70 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H). LC-EM: m/z $[M+H]^+ = 491$.

30

35

EJEMPLO 23

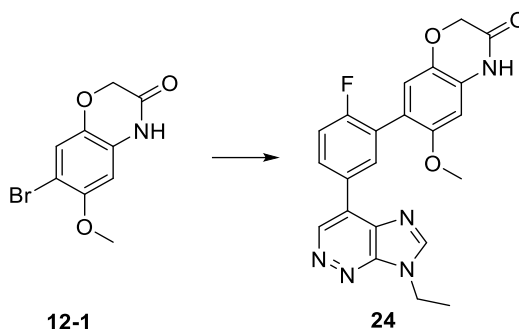
23-1: 7-Bromo-6-metoxi-4-(2-metoxietil)-2H-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4H)-ona

Se añadieron secuencialmente 7-bromo-6-metoxi-2H-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4H)-ona (300 mg, 1.16 mmol), 1-bromo-2-metoxietano (322 mg, 2.32 mmol) y carbonato de potasio (481 mg, 3.48 mmol) a metanol (5 ml) y la mezcla se agitó a 45°C durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró, se concentró y se separó mediante cromatografía de capa fina preparativa (éter de petróleo/acetato de etilo = 3/1) para obtener el compuesto del título (40 mg, 11%) en forma de un sólido amarillo. LC-EM: m/z $[M+H]^+ = 317, 319$.

23: 7-(5-(7-Etil-7H-imidazo[4,5-*c*]piridazin-4-il)-2-fluorofenil)-6-metoxi-4-(2-metoxietil)-2H-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4H)-ona

Siguiendo el mismo procedimiento experimental que en el ejemplo 7, 7-bromo-6-metoxi-4-(2-metoxietil)-2H-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4H)-ona (60 mg, 0.22 mmol) y 7-etil-4-(4-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-7H-imidazo[4,5-*c*]piridazina (81 mg, 0.22 mmol) se utilizaron como materiales de partida para obtener el compuesto del título (10 mg, 10%) como un sólido amarillo.

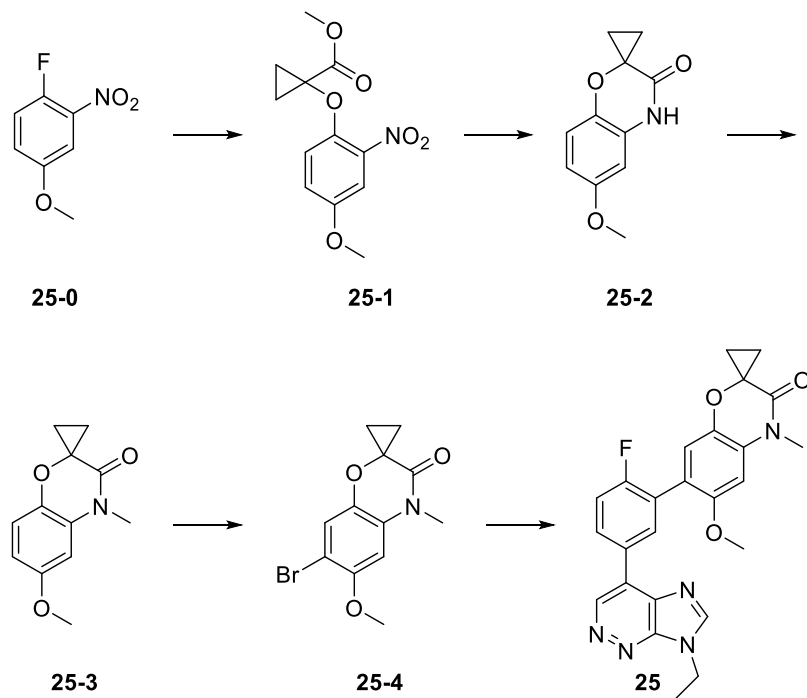
^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) 9.40 (br. s., 1 H), 8.34 - 8.22 (m, 2 H), 8.18 (d, $J = 6.4$ Hz, 1 H), 7.33 (t, $J = 8.8$ Hz, 1 H), 7.05 (s, 1 H), 6.54 (s, 1 H), 4.62 - 4.52 (m, 3 H), 4.50 (s, 2 H), 3.80 (s, 3 H), 2.62 (br. s., 2 H), 2.55 - 2.42 (m, 2 H), 1.86 (d, $J = 8.3$ Hz, 2 H), 1.69 (t, $J = 7.3$ Hz, 3 H). LC-EM: m/z $[M+H]^+ = 474$.

EJEMPLO 24

24: 7-(5-(7-Etil-7H-imidazo[4,5-c]piridazin-4-il)-2-fluorofenil)-6-metoxi-2H-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4H)-ona

Seguendo el mismo procedimiento experimental que en el ejemplo 7, 7-bromo-6-metoxi-2H-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4H)-ona (100 mg, 0.39 mmol) y 7-etil-4-(4-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-7H-imidazo[4,5-*c*]piridazina (144 mg, 0.39 mmol) se utilizaron como materiales de partida para obtener el compuesto del título (68 mg, 42%).

¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) 10.76 (s, 1 H), 9.50 (s, 1 H), 8.83 (s, 1 H), 8.41 - 8.35 (m, 2 H), 7.43 (s, 1 H), 6.95 (s, 1 H), 6.66 (s, 1 H), 4.54 (s, 2 H), 4.51 - 4.43 (m, 2 H), 3.67 (s, 3 H), 1.51 (t, *J* = 7.3 Hz, 3 H). LC-EM: *m/z* [M+H]⁺ = 420.

EJEMPLO 25

25-1: 1-(4-metoxi-2-nitrofenoxi)ciclopropano-1-carboxilato de metilo

Se añadieron 1-fluoro-4-metoxi-2-nitrobenceno (1 g, 5.85 mmol), hidruro de sodio (420 mg, 17.52 mmol) y 1-hidroxiciclopropano-1-carboxilato de metilo (1.06 g, 8.76 mmol) a tetrahidrofurano (10 ml) y la mezcla se agitó a 0°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante cromatografía de capa fina preparativa (éter de petróleo/acetato de etilo = 3/1) para obtener el compuesto del título (1.1 g, 71%).

25-2: 6-Metoxiespiro[benzo[*b*][1,4]oxazina-2,1'-ciclopropan]-3(4*H*)-ona

Se añadieron 1-(4-metoxi-2-nitrofenoxi)ciclopropano-1-carboxilato de metilo (1 g, 3.74 mmol) y Fe (1.04 g, 18.7 mmol) a ácido acético (6 ml) y la mezcla se agitó a 80°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró, se añadió una cantidad apropiada de metanol y se purificó mediante cromatografía de capa fina preparativa (éter de petróleo/acetato de etilo = 1/1) para obtener el compuesto del título (550 mg, 71%).

25-3: 6-Metoxi-4-metilespiro[benzo[*b*][1,4]oxazina-2,1'-ciclopropan]-3(4*H*)-ona

Se añadieron 6-metoxiespiro[benzo[*b*][1,4]oxazina-2,1'-ciclopropan]-3(4*H*)-ona (550 mg, 2.65 mmol), carbonato de cesio (2.59 g, 7.95 mmol) y yodometano (2.59 mg, 7.95 mmol) a metanol (8 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se filtró y se concentró, y las aguas madres se purificaron mediante cromatografía de capa fina preparativa (éter de petróleo/acetato de etilo = 1/1) para obtener el compuesto del título (400 mg, 68.22%).

25-4: 7-Bromo-6-metoxi-4-metilespiro[benzo[*b*][1,4]oxazina-2,1'-ciclopropan]-3(4*H*)-ona

Se añadieron 6-metoxi-4-metilespiro[benzo[*b*][1,4]oxazina-2,1'-ciclopropan]-3(4*H*)-ona (200 mg, 0.9 mmol), HBr (0.3 ml) y peróxido de hidrógeno (0.1 ml) a ácido acético (10 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió una gran cantidad de agua a la mezcla de reacción, y el producto se precipitó del sistema de reacción. La mezcla de reacción se filtró y se concentró para obtener el compuesto del título (110 mg, 41%).

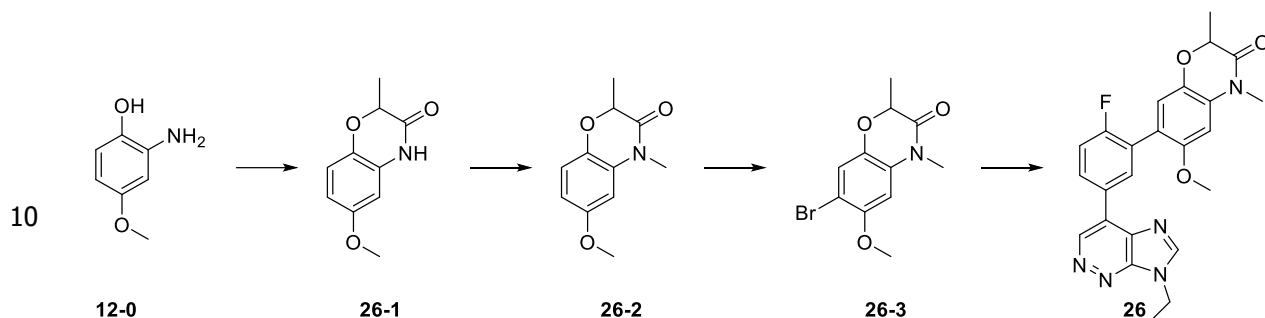
25: 7-(5-(7-Etil-7*H*-imidazo[4,5-*c*]piridazin-4-il)-2-fluorofenil)-6-metoxi-4-metilespiro[benzo[*b*][1,4]oxazina-2,1'-ciclopropan]-3(4*H*)-ona

Siguiendo el mismo procedimiento experimental que en el ejemplo 1, 7-bromo-6-metoxi-4-metilespiro[benzo[*b*][1,4]oxazina-2,1'-ciclopropan]-3(4*H*)-ona (97 mg, 0.32 mmol) y 7-etil-4-(4-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-7*H*-imidazo[4,5-*c*]piridazina (100 mg, 0.27 mmol) se utilizaron como materiales de partida para obtener el compuesto del título (57 mg, 46%).

¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) 9.36 (br. s., 1 H), 8.31 - 8.23 (m, 2 H), 8.18 (d,

$J = 6.8$ Hz, 1 H), 7.33 (t, $J = 9.0$ Hz, 1 H), 6.94 (s, 1 H), 6.64 (s, 1 H), 4.58 (q, $J = 7.3$ Hz, 2 H), 3.85 (s, 3 H), 3.49 - 3.41 (m, 3 H), 1.73 - 1.68 (m, 3 H), 1.45 - 1.38 (m, 2 H), 1.25 - 1.21 (m, 2 H). LCEM: m/z $[M+H]^+ = 460$.

5

EJEMPLO 26**26-1: 6-Metoxi-2-metil-2H-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4H)-ona**

15

Se añadieron 2-amino-4-metoxifenol (500 mg, 3.59 mmol), carbonato de cesio (2.34 g, 7.18 mmol) y 2-bromopropionato de etilo (650 mg, 3.59 mmol) a N,N-dimetilformamida (8 ml) y la mezcla se agitó a 95°C durante la noche. La mezcla de reacción se extrajo tres veces con acetato de etilo y agua. La fase orgánica se concentró y se purificó directamente mediante cromatografía de capa fina preparativa (éter de petróleo/acetato de etilo = 1/1) para obtener el compuesto del título (500 mg, 72.09%).

20

26-2: 6-Metoxi-2,4-dimetil-2H-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4H)-ona

25

Se añadieron 6-metoxi-2-metil-2H-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4H)-ona (500 mg, 2.59 mmol), carbonato de cesio (2.53 g, 7.77 mmol) y yodometano (1.85 mg, 12.95 mmol) a metanol (20 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se purificó directamente mediante cromatografía de capa fina preparativa (diclorometano/metanol = 30/1) para obtener el compuesto del título (400 mg, 74.6%).

26-3: 7-Bromo-6-metoxi-2,4-dimetil-2H-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4H)-ona

30

Se añadieron 6-metoxi-2,4-dimetil-2H-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4H)-ona (400 mg, 1.93 mmol), HBr (0.5 ml) y peróxido de hidrógeno (0.2 ml) a ácido acético (20 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió una gran cantidad de agua a la mezcla de reacción, y el producto se precipitó del sistema de reacción. La mezcla de reacción se filtró y se concentró para obtener el compuesto del título (190 mg, 34%).

26: 7-(5-(7-Etil-7H-imidazo[4,5-*c*]piridazin-4-il)-2-fluorofenil)-6-metoxi-2,4-dimetil-2H-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4H)-ona

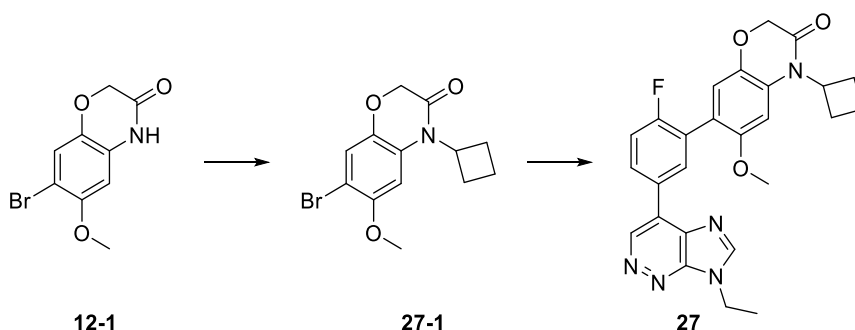
35

Siguiendo el mismo procedimiento experimental que en el ejemplo 1, 2-(5-bromo-6-

etoxipiridin-2-il)-5-metil-1,3,4-oxadiazol (92 mg, 0.32 mmol) y 7-etil-4-(4-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-7H-imidazo[4,5-c]piridazina (100 mg, 0.27 mmol) se usaron como materiales de partida para obtener el compuesto del título (60 mg, 50%).

¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) 9.37 (s, 1 H), 8.30 - 8.25 (m, 2 H), 8.19 (d, *J* = 6.8 Hz, 1 H), 7.34 (t, *J* = 9.0 Hz, 1 H), 7.05 (s, 1 H), 6.63 (s, 1 H), 4.67 - 4.62 (m, 1 H), 4.59 (d, *J* = 7.3 Hz, 2 H), 3.84 (s, 3 H), 3.44 (s, 3 H), 1.72 - 1.69 (m, 3 H), 1.60 (d, *J* = 6.8 Hz, 3 H). LC-EM: *m/z* [M+H]⁺ = 448.

EJEMPLO 27



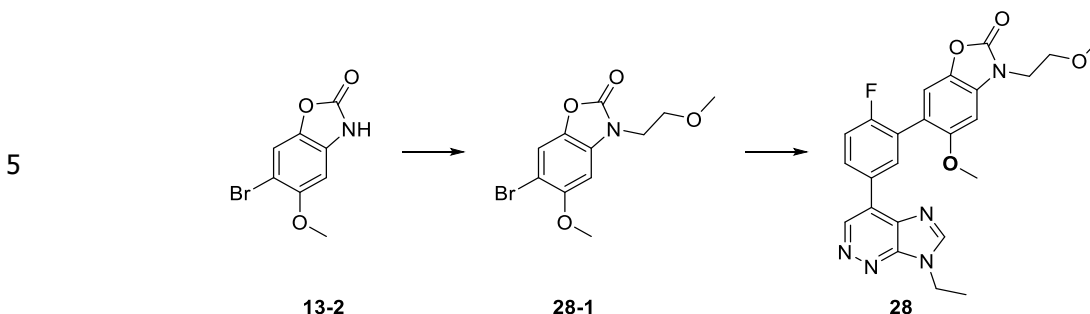
27-1: 7-Bromo-4-ciclobutil-6-metoxi-2H-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4H)-ona

Se añadieron secuencialmente 7-bromo-6-metoxi-2H-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4H)-ona (300 mg, 1.16 mmol), bromuro de ciclobutilo (235 mg, 1.74 mmol) y carbonato de potasio (481 mg, 3.48 mmol) a N,N-dimetilformamida (5 ml) y la mezcla se agitó a 80°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró, se concentró y se separó mediante cromatografía de capa fina preparativa (éter de petróleo/acetato de etilo = 3/1) para obtener el compuesto del título (110 mg, 30%) en forma de un sólido blanco. LCEM: *m/z* [M+H]⁺ = 313, 315.

27: 4-Ciclobutil-7-(5-(7-etil-7H-imidazo[4,5-c]piridazin-4-il)-2-fluorofenil)-6-metoxi-2H-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4H)-ona

Siguiendo el mismo procedimiento experimental que en el ejemplo 1, 7-bromo-4-ciclobutil-6-metoxi-2H-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4H)-ona (100 mg, 0.32 mmol) y 7-etil-4-(4-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-7H-imidazo[4,5-c]piridazina (117 mg, 0.32 mmol) se utilizaron como materiales de partida para obtener el compuesto del título (17 mg, 11%) como un sólido amarillo..

¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ = 9.40 (br. s., 1 H), 8.34 - 8.22 (m, 2 H), 8.18 (d, *J* = 6.4 Hz, 1 H), 7.33 (t, *J* = 8.8 Hz, 1 H), 7.05 (s, 1 H), 6.54 (s, 1 H), 4.62 - 4.52 (m, 3 H), 4.50 (s, 2 H), 3.80 (s, 3 H), 2.62 (br. s., 2 H), 2.55 - 2.42 (m, 2 H), 1.86 (d, *J* = 8.3 Hz, 2 H), 1.69 (t, *J* = 7.3 Hz, 3 H). LCEM: *m/z* [M+H]⁺ = 474.

EJEMPLO 28**28-1: 6-Bromo-5-metoxi-3-(2-metoxietil)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona**

10 Se añadió 6-bromo-5-metoxibenzo[d]oxazol-2(3H)-ona (200 mg, 0.82 mmol) a N,N-dimetilformamida (10 ml), luego se añadieron carbonato de potasio (113 mg, 0.82 mmol) y 1-bromo-2-metoxietano (0.77 ml, 0.82 mmol), y la mezcla se agitó a 80°C durante 5 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua, se extrajo con acetato de etilo (100 ml × 3), se concentró y se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo: acetato de etilo = 2:1) para obtener el compuesto del

15 título (70 mg, rendimiento: 57%) como un sólido blanco. LCEM: m/z [M+H]⁺ = 302.

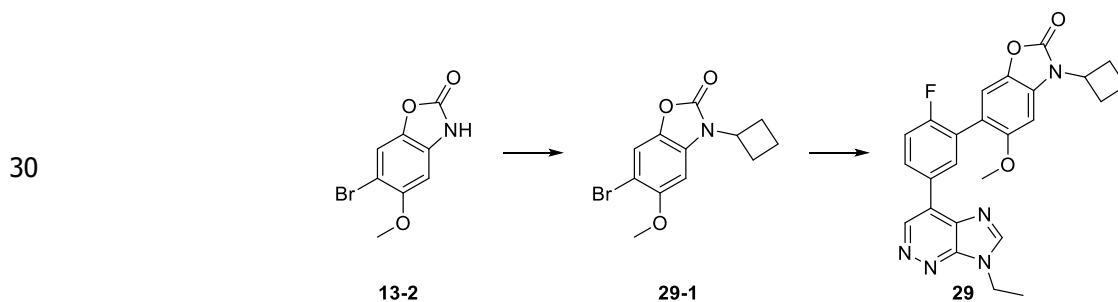
28: 6-(5-(7-Etil-7H-imidazo[4,5-c]piridazin-4-il)-2-fluorofenil)-5-metoxi-3-(2-metoxietil)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona

Seguendo el mismo procedimiento experimental que en el ejemplo 1, 6-bromo-5-metoxi-3-(2-metoxietil)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona (70 mg, 0.23 mmol) y 7-etil-4-(4-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-7H-imidazo[4,5-c]piridazina (66.28 mg, 0.23 mmol) se utilizaron como materiales de partida para obtener el compuesto del título (43 mg, rendimiento: 40%).

20

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) 9.56 (s, 1 H), 8.86 (s, 1 H), 8.45 (m, 2 H), 7.47 (m, 1 H), 7.37 - 7.32 (m, 1 H), 7.24 (s, 1 H), 4.52 (m, 2 H), 4.08 (m, 2 H), 3.81 (s, 3 H), 3.71 (m, 2 H), 1.56 (t, *J* = 7.1 Hz, 3 H). LC-EM: m/z [M+H]⁺ = 464.2.

25

EJEMPLO 29**29-1: 6-Bromo-3-ciclobutil-5-metoxibenzo[d]oxazol-2(3H)-ona**

35 Se añadió 6-bromo-5-metoxibenzo[d]oxazol-2(3H)-ona (100 mg, 0.41 mmol) a N,N-dimetilformamida (10 ml), luego se añadieron bromociclobutano (1.11 g, 8.19 mmol) y carbonato de

potasio (113.27 mg, 0.82 mmol), y la mezcla se calentó a 80°C y se agitó durante 5 horas.

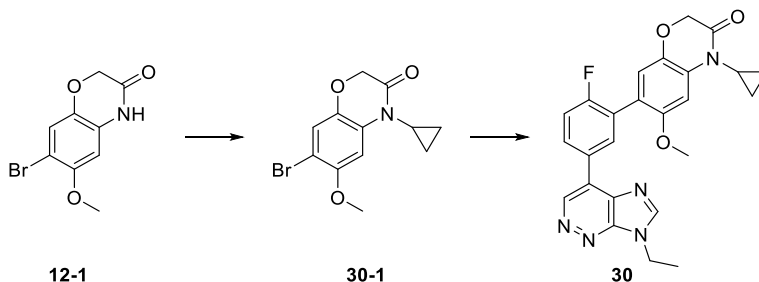
La mezcla de reacción se vertió en agua, se extrajo con acetato de etilo (50 ml × 3), se concentró y se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo: acetato de etilo = 2:1) para obtener el compuesto del título (130 mg) como un sólido rosa. LC-EM: m/z $[M+H]^+ = 298$.

29: 3-Ciclobutil-6-(5-(7-etil-7H-imidazo[4,5-c]piridazin-4-il)-2-fluorofenil)-5-metoxibenzo[d]oxazol-2(3H)-ona

Siguiendo el mismo procedimiento experimental que en el ejemplo 1, 6-bromo-3-ciclobutil-5-metoxibenzo[d]oxazol-2(3H)-ona (130 mg, 0.44 mmol) y ácido 5-(7-etil-7H-imidazo[4,5-c]piridazin-4-il)-2-fluorofenilborónico (124.74 mg, 0.44 mmol) se utilizaron como materiales de partida para obtener el compuesto del título (45 mg, rendimiento: 22%).

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) 9.59 (s, 1 H), 8.91 (s, 1 H), 8.56 - 8.35 (m, 2 H), 7.50 (t, 1 H), 7.39 (s, 1 H), 7.22 (s, 1 H), 4.95 - 4.74 (m, 1 H), 4.52 (q, $J = 7.3$ Hz, 2 H), 3.84 (s, 3 H), 2.84 (m, 2 H), 2.42 - 2.30 (m, 2 H), 1.99 - 1.75 (m, 2 H), 1.56 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H). LC-EM: m/z $[M+H]^+ = 460$.

EJEMPLO 30



30-1: 7-Bromo-4-ciclopropil-6-metoxi-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona

Se añadieron secuencialmente 7-bromo-6-metoxi-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona (500 mg, 1.94 mmol), acetato de cobre (352 mg, 1.94 mmol), carbonato de cesio (316 mg, 0.97 mmol), ácido ciclopropilborónico (330 mg, 3.88 mmol) y bipyridina (460 mg, 5.82 mmol) a tolueno (10 ml) y la mezcla se agitó a 110°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró, se concentró y se separó mediante cromatografía de capa fina preparativa (éter de petróleo/acetato de etilo = 3/1) para obtener el compuesto del título (190 mg, 33%). LC-EM: m/z $[M+H]^+ = 299, 231$.

30: 4-Ciclopropil-7-(5-(7-etil-7H-imidazo[4,5-c]piridazin-4-il)-2-fluorofenil)-6-metoxi-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona

Siguiendo el mismo procedimiento experimental que en el ejemplo 7, 7-bromo-4-ciclopropil-6-metoxi-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona (190 mg, 0.70 mmol) y 7-etil-4-(4-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-7H-imidazo[4,5-c]piridazina (258 mg, 0.70 mmol) se utilizaron como materiales de partida para obtener el compuesto del título (99 mg, 33%) como un

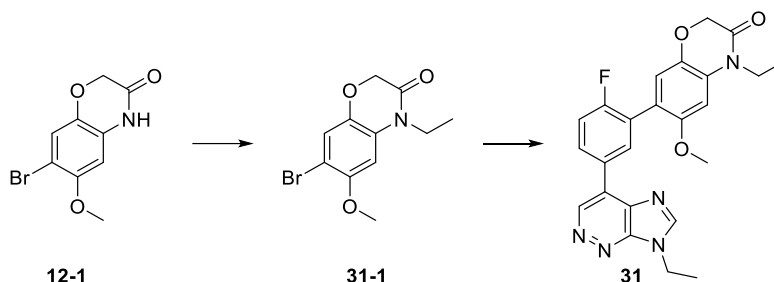
sólido blanco.

^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) 9.38 (s, 1 H), 8.31 - 8.22 (m, 2 H), 8.18 (d, J = 6.4 Hz, 1 H), 7.33 (t, J = 9.0 Hz, 1 H), 7.00 (br. s., 2 H), 4.63 - 4.51 (m, 4 H), 3.83 (s, 3 H), 2.80 (br. s., 1 H), 1.69 (t, J = 7.1 Hz, 3 H), 1.26 - 1.19 (m, 4 H). LC-EM: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 434$.

5

EJEMPLO 31

10



31-1: 7-Bromo-4-etil-6-metoxi-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona

15

Se añadieron secuencialmente 7-bromo-6-metoxi-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona (500 mg, 1.94 mmol), yodoetano (454 mg, 2.91 mmol) y carbonato de potasio (804 mg, 5.82 mmol) a metanol (5 ml) y la mezcla se agitó a 45°C durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró, se concentró y se separó mediante cromatografía de capa fina preparativa (éter de petróleo/acetato de etilo = 3/1) para obtener el compuesto del título (200 mg, 36%). LC-EM: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 287, 289$.

20

31: 4-Etil-7-(5-(7-etil-7*H*-imidazo[4,5-*c*]piridazin-4-il)-2-fluorofenil)-6-metoxi-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona

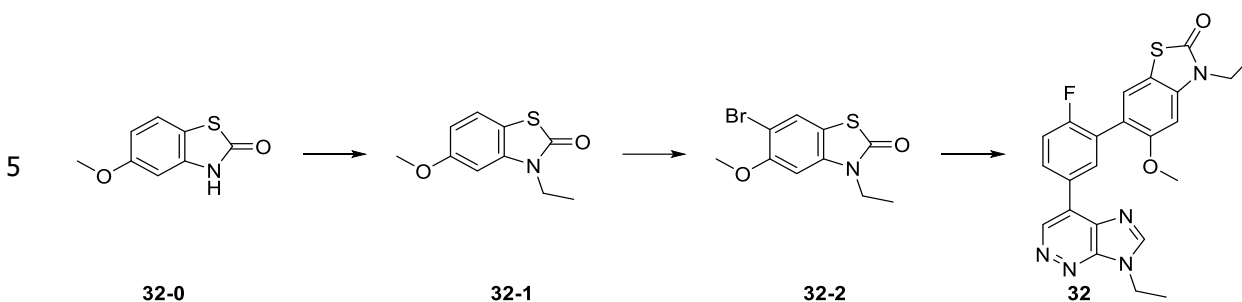
25

Siguiendo el mismo procedimiento experimental que en el ejemplo 7, 7-bromo-6-metoxi-4-(2-metoxietil)-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona (200 mg, 0.70 mmol) y 7-etil-4-(4-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-7*H*-imidazo[4,5-*c*]piridazina (258 mg, 0.70 mmol) se utilizaron como materiales de partida para obtener el compuesto del título (72 mg, 23%) como un sólido amarillo.

30

^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) 9.34 (s, 1 H), 8.31 - 8.20 (m, 2 H), 8.17 (d, J = 6.8 Hz, 1 H), 7.31 (t, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.02 (s, 1 H), 6.64 (s, 1 H), 4.61 - 4.50 (m, 4 H), 4.02 (q, J = 6.8 Hz, 2 H), 3.81 (s, 3 H), 1.66 (t, J = 7.3 Hz, 3 H), 1.33 (t, J = 6.8 Hz, 3 H). LC-EM: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 448$.

35

EJEMPLO 32**32-1: 3-Etil-5-metoxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona**

10

5-Metoxi-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-2-ona (CAS: 15193-51-8, 300 mg, 1.7 mmol) se disolvió en 10 ml de metanol, luego se añadieron yodoetano (1.3 g, 8.3 mmol) y carbonato de potasio (0.5 g, 3.3 mmol), y la mezcla se calentó a 40°C y se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró para eliminar el carbonato de potasio, se concentró y se purificó mediante cromatografía de capa fina preparativa (éter de petróleo: acetato de etilo = 3:1) para obtener el compuesto del título (200 mg, 57%) como un sólido amarillo. LC-EM: m/z [M+H]⁺ = 210.

15

32-2: 6-Bromo-3-etil-5-metoxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona

20

Se disolvió 3-etil-5-metoxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona (200 mg, 0.96 mmol) en 2 ml de ácido acético, luego se añadió una solución de ácido bromhídrico al 33% en ácido acético (588 mg, 2.4 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Luego, la mezcla de reacción se enfrió a 0°C, se añadió peróxido de hidrógeno (163 mg, 1.44 mmol), se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. Se añadió agua y precipitó una gran cantidad de sólido. La mezcla de reacción se filtró, se secó, se concentró y se purificó mediante cromatografía de capa fina preparativa (éter de petróleo: acetato de etilo = 3:1) para obtener el compuesto del título (100 mg, 36%) como un sólido blanco. LC-EM: m/z [M+H]⁺ = 288.

25

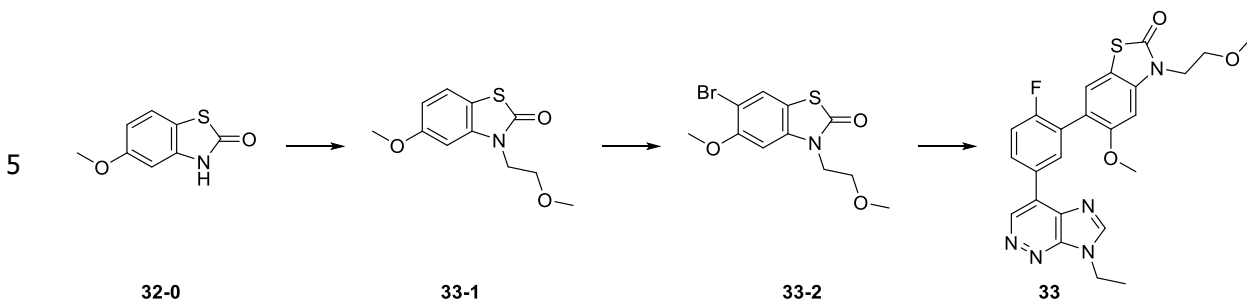
32: 3-Etil-6-(5-(7-etil-7H-imidazo[4,5-c]piridazin-4-il)-2-fluorofenil)-5-metoxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona

30

Siguiendo el mismo procedimiento experimental que en el ejemplo 1, 7-etil-4-(4-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-7H-imidazo[4,5-c]piridazina (120 mg, 0.33 mmol) y 6-bromo-3-etil-5-metoxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona (100 mg, 0.33 mmol) se utilizaron como materiales de partida para obtener el compuesto del título (16 mg, 11%) como un sólido blanco.

¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) 9.37 (br. s., 1 H) 8.18 - 8.34 (m, 3 H) 7.41 (s, 1 H) 7.34 (t, *J* = 8.80 Hz, 1 H) 6.72 (s, 1 H) 4.59 (q, *J* = 6.85 Hz, 2 H) 4.03 - 4.12 (m, 2 H) 3.89 (s, 3 H) 1.67 - 1.70 (m, 3 H) 1.41 (t, *J* = 6.85 Hz, 3 H). LC-EM: m/z [M+H]⁺ = 450.

35

EJEMPLO 33**33-1: 5-Metoxi-3-(2-metoxietil)benzo[d]tiazol-2(3H)-ona**

10

5-Metoxi-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-2-ona (CAS: 15193-51-8, 300 mg, 1.7 mmol) se disolvió en 10 ml de acetonitrilo, luego se añadieron 1-bromo-2-metoxietano (346 mg, 2.5 mmol) y carbonato de cesio (1.1 g, 03.3 mmol), y la mezcla se calentó a 60°C y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se filtró para eliminar el carbonato de cesio, se concentró y se purificó por cromatografía de capa fina preparativa (éter de petróleo: acetato de etilo = 3:1) para obtener el compuesto del título (200 mg, 50%) como un sólido amarillo. LC-EM: m/z $[M+H]^+ = 241$.

15

33-2: 6-Bromo-5-metoxi-3-(2-metoxietil)benzo[d]tiazol-2(3H)-ona

Se disolvió 5-metoxi-3-(2-metoxietil)benzo[d]tiazol-2(3H)-ona (200 mg, 0.96 mmol) en 2 ml de ácido acético, luego se añadió una solución de ácido bromhídrico al 33% en ácido acético (588 mg, 2.4 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Luego, la mezcla de reacción se enfrió a 0°C, se añadió peróxido de hidrógeno (163 mg, 1.44 mmol), se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. Se añadió agua y precipitó una gran cantidad de sólido. La mezcla de reacción se filtró, se secó, se concentró y se purificó mediante cromatografía de capa fina preparativa (éter de petróleo: acetato de etilo = 2:1) para obtener el compuesto del título (120 mg, 39%) como un sólido blanco. LC-EM: m/z $[M+H]^+ = 318$.

20

25

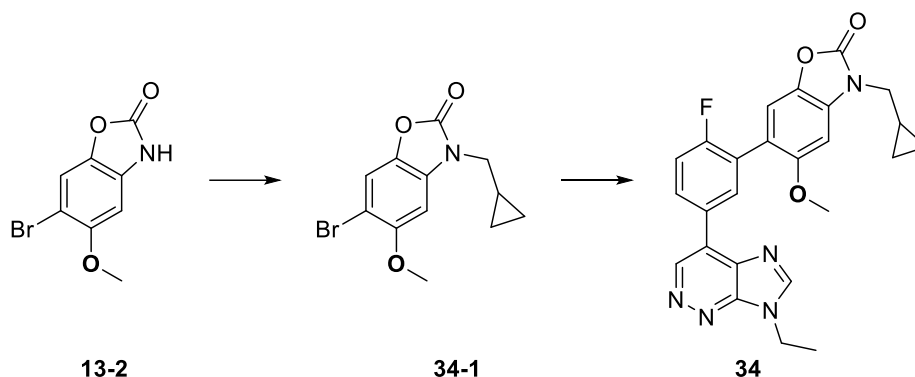
33: 6-(5-(7-Etil-7H-imidazo[4,5-c]piridazin-4-il)-2-fluorofenil)-5-metoxi-3-(2-metoxietil)benzo[d]tiazol-2(3H)-ona

Seguendo el mismo procedimiento experimental que en el ejemplo 1, 7-etil-4-(4-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-7H-imidazo[4,5-c]piridazina (129 mg, 0.35 mmol) y 6-bromo-5-metoxi-3-(2-metoxietil)benzo[d]tiazol-2(3H)-ona (110 mg, 0.35 mmol) se utilizaron como materiales de partida para obtener el compuesto del título (125 mg, 74%) como un sólido blanco.

30

35

^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO- d) 9.37 (s, 1 H) 8.20 - 8.32 (m, 3 H) 7.31 - 7.40 (m, 2 H) 6.95 (s, 1 H) 4.59 (q, $J = 7.34$ Hz, 2 H) 4.19 (t, $J = 5.14$ Hz, 2 H) 3.87 (s, 3 H) 3.74 (t, $J = 5.14$ Hz, 2 H) 3.38 (s, 3 H) 1.69 (t, $J = 7.34$ Hz, 3 H). LC-EM: m/z $[M+H]^+ = 480$.

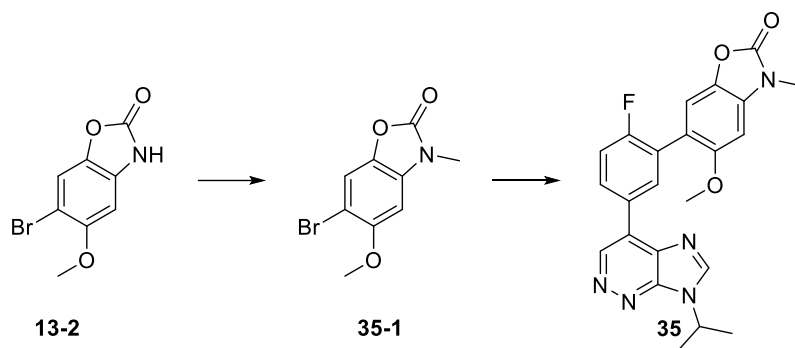
EJEMPLO 34**34-1: 6-Bromo-3-(ciclopropilmetil)-5-metoxibenzo[*d*]oxazol-2(3*H*)-ona**

Se disolvió 6-bromo-5-metoxibenzo[*d*]oxazol-2(3*H*)-ona (100 mg, 0.4 mmol) en *N*-metilpirrolidona (10 ml) bajo una atmósfera inerte de nitrógeno, luego se añadió cianuro de sodio (40 mg, 1.0 mmol) a 0°C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos después de que se completó la adición. Luego se añadió (bromometil)ciclopropano (108 mg, 0.8 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua helada (50 ml), se extrajo con acetato de etilo (100 ml $\times$ 3), se evaporó rotatoriamente hasta sequedad y se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo: acetato de etilo = 4:1) para obtener el producto del título (110 g, rendimiento: 90%) como un sólido amarillo. LC-EM: m/z $[M+H]^+ = 298.0$.

34: 3-(Ciclopropilmetil)-6-(5-(7-etil-7*H*-imidazo[4,5-*c*]piridazin-4-il)-2-fluorofenil)-5-metoxibenzo[*d*]oxazol-2(3*H*)-ona

Siguiendo el mismo procedimiento experimental que en el ejemplo 1, 6-bromo-3-(ciclopropilmetil)-5-metoxibenzo[*d*]oxazol-2(3*H*)-ona (75 mg, 0.25 mmol) y ácido 5-(7-etil-7*H*-imidazo[4,5-*c*]piridazin-4-il)-2-fluorofenil)borónico (86 mg, 0.3 mmol) se utilizaron como materiales de partida para obtener el compuesto del título (30 mg, rendimiento: 26%) como un sólido blanco.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) 9.40 (s, 1 H), 8.35 (s, 1 H), 8.31 - 8.22 (m, 2 H), 7.35 (t, 1 H), 7.24 (s, 1 H), 6.73 (s, 1 H), 4.59 (q, $J = 7.3$ Hz, 2 H), 3.86 (s, 3 H), 3.77 (d, $J = 7.0$ Hz, 2 H), 1.70 (t, $J = 7.3$ Hz, 3 H), 1.28 (m, 1 H), 0.70 - 0.60 (m, 2 H), 0.49 (m, 2 H). LC-EM: m/z $[M+H]^+ = 460$.

EJEMPLO 35**35-1: 6-Bromo-5-metoxi-3-metilbenzo[*d*]oxazol-2(3*H*)-ona**

Se añadió 6-bromo-5-metoxibenzo[*d*]oxazol-2(3*H*)-ona (200 mg, 0.82 mmol) a dimetilsulfóxido (20 ml), luego se añadieron yodometano (1.53 ml, 24.59 mmol) y carbonato de cesio (534 mg, 1.64 mmol) y la mezcla se agitó a 80°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua, se extrajo con acetato de etilo (40 ml $\times$ 3), se concentró y se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo: acetato de etilo = 2:1) para obtener el compuesto del título (130 mg, rendimiento: 49%) como un sólido violeta.

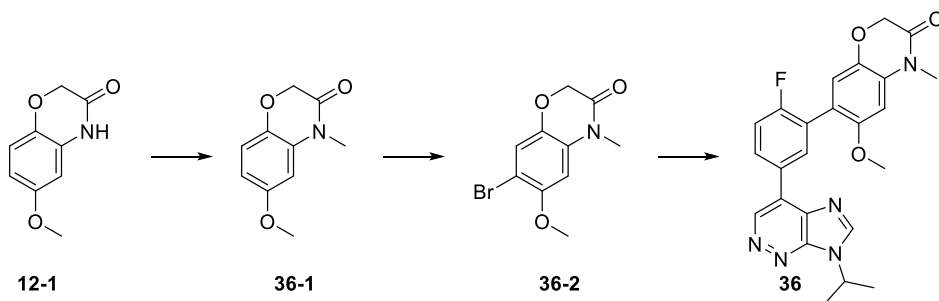
^1H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) 7.64 (s, 1 H), 7.19 (s, 1 H), 3.88 (s, 3 H), 3.35 (s, 3 H).

LC-EM: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 258$.

35: 6-(2-Fluoro-5-(7-isopropil-7*H*-imidazo[4,5-*c*]piridazin-4-il)fenil)-5-metoxi-3-metilbenzo[*d*]oxazol-2(3*H*)-ona

Siguiendo el mismo procedimiento experimental que en el ejemplo 1, 6-bromo-5-metoxi-3-metilbenzo[*d*]oxazol-2(3*H*)-ona (30 mg, 0.12 mmol) y ácido (2-fluoro-5-(7-isopropil-7*H*-imidazo[4,5-*c*]piridazin-4-il)fenil)borónico (44 mg, 0.12 mmol) se utilizaron como materiales de partida para obtener el compuesto del título (40 mg, rendimiento: 77%). LC-EM: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 434.2$.

^1H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) 9.60 (s, 1 H), 8.99 (s, 1 H), 8.70 - 8.40 (m, 2 H), 7.61 - 7.45 (m, 1 H), 7.38 (s, 1 H), 7.21 (s, 1 H), 5.11 (m, 1 H), 3.82 (s, 3 H), 3.42 (s, 3 H), 1.68 (m, 6 H).

EJEMPLO 36

36-1: 6-Metoxi-4-metil-2H-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4H)-ona

Se añadieron secuencialmente 6-metoxi-2H-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4H)-ona (500 mg, 2.8 mmol), carbonato de cesio (2.8 g, 8.4 mmol) y yodometano (800 mg, 5.6 mmol) a 20 ml de metanol, y la mezcla se calentó a 35°C y se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró para eliminar el carbonato de cesio, se concentró y se purificó mediante cromatografía de capa fina preparativa (diclorometano: metanol = 30:1) para obtener el compuesto del título (400 mg, 74%) en forma de un sólido marrón. LC-EM: m/z $[M+H]^+ = 194$.

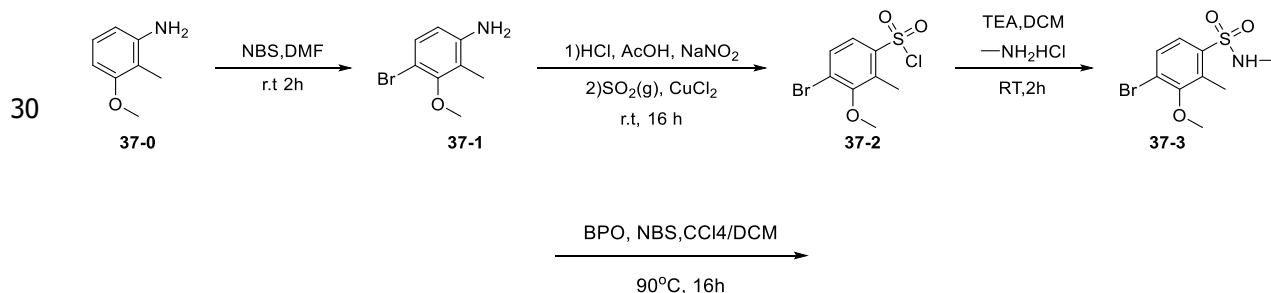
36-2: 7-Bromo-6-metoxi-4-metil-2H-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4H)-ona

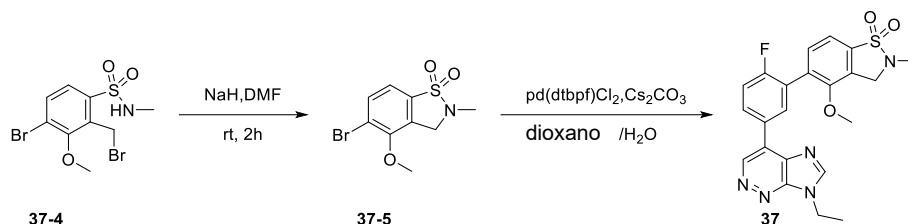
Se disolvió 6-metoxi-4-metil-2H-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4H)-ona (400 mg, 2 mmol) en 5 ml de ácido acético, luego se añadieron 2 ml de una solución 3 M de bromuro de hidrógeno en ácido acético y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Luego, la mezcla de reacción se enfrió a 0°C, se añadió 1 ml de peróxido de hidrógeno, se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. Se añadió agua y precipitó una gran cantidad de sólido. La mezcla de reacción se extrajo con diclorometano, se secó, se concentró y se purificó mediante cromatografía de capa fina preparativa (diclorometano: metanol = 30:1) para obtener el compuesto del título (180 mg, 32%) como un sólido blanco. LC-EM: m/z $[M+H]^+ = 272$.

36: 7-(2-Fluoro-5-(7-isopropil-7H-imidazo[4,5-*c*]piridazin-4-il)fenil)-6-metoxi-4-metil-2H-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4H)-ona

Seguendo el mismo procedimiento experimental que en el ejemplo 1, 7-bromo-6-metoxi-4-metil-2H-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4H)-ona (151 mg, 0.55 mmol) y 4-(4-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-7-isopropil-7H-imidazo[4,5-*c*]piridazina (141 mg, 0.37 mmol) se utilizaron como materiales de partida para obtener el compuesto del título (140 mg, 85%).

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) 9.53 (s, 1 H), 8.92 (s, 1 H), 8.42 (d, $J = 7.3$ Hz, 2 H), 7.47 (t, $J = 9.0$ Hz, 1 H), 7.03 (s, 1 H), 6.92 (s, 1 H), 5.13 - 5.08 (m, 1 H), 4.67 - 4.62 (m, 2 H), 3.80 (s, 3 H), 3.37 (s, 3 H), 1.66 (d, $J = 6.8$ Hz, 6 H). LC-EM: m/z $[M+H]^+ = 448$.

EJEMPLO 37



37-1: 4-Bromo-3-metoxi-2-metilanilina

Se añadió 3-metoxi-2-metilanilina (5.48 g, 40.0 mmol) a N,N-dimetilformamida (50 ml). A continuación, se añadió N-bromosuccinimida (7.2 g, 40.0 mmol) en lotes y la mezcla se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua (200 ml) y se extrajo con acetato de etilo (100 ml $\times$ 3). La fase orgánica se evaporó rotatoriamente hasta sequedad y se separó por cromatografía en columna (éter de petróleo/acetato de etilo = 4:1) para obtener el compuesto del título (3.5 g, rendimiento: 41%) como un sólido gris. LCEM: m/z $[M+H]^+ = 216.1$.

37-2: Cloruro de 4-bromo-3-metoxi-2-metilbencenosulfonilo

Se disolvió 4-bromo-3-metoxi-2-metilanilina (2.0 g, 9.3 mmol) en una mezcla de ácido clorhídrico (8 ml), ácido acético (4 ml) y acetonitrilo (30 ml). La mezcla se agitó durante 10 minutos y se enfrió a 0°C. Se añadió gota a gota nitrito de sodio (5 N, 2 ml) y la mezcla se dejó reaccionar durante 30 minutos. Se añadió gota a gota una solución saturada de dióxido de azufre en ácido acético (5 ml) y la temperatura se controló a 5°C o menos durante 10 minutos. A continuación se añadió gota a gota una solución acuosa de cloruro de cobre (2.4 g, 2 ml/g) y la mezcla se devolvió a temperatura ambiente y se dejó reaccionar durante 16 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (100 ml $\times$ 3). La fase orgánica se lavó con salmuera, luego se lavó con bicarbonato de sodio saturado hasta que se volvió débilmente alcalina, se secó y se concentró para obtener 1.5 g del compuesto del título crudo como un sólido gris. LCEM: m/z $[M+H]^+ = 298.9$.

37-3: 4-Bromo-3-metoxi-N,2-dimetilbencenosulfonamida

Se añadieron secuencialmente cloruro de 4-bromo-3-metoxi-2-metilbencenosulfonilo (200 mg, 0.67 mmol) e hidrocloreto de metilamina (90 mg, 1.33 mmol) a diclorometano (10 ml). A continuación, se añadió gota a gota trietilamina (203 mg, 2.01 mmol) y la mezcla se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua (50 ml), se extrajo con acetato de etilo (50 ml $\times$ 3) y se evaporó por evaporación rotatoria hasta sequedad para obtener el compuesto del título (200 mg) en forma de un sólido gris. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) 7.64 (d, $J = 8.5$ Hz, 1 H), 7.58 - 7.50 (m, 1 H), 3.83 (s, 3 H), 2.66 (d, $J = 4.5$ Hz, 3 H), 2.61 (s, 3 H). LCEM: m/z $[M+H]^+ = 294$.

37-4: 4-Bromo-2-(bromometil)-3-metoxi-N-metilbencenosulfonamida

Los materiales de partida 4-bromo-3-metoxi-N,2-dimetilbencenosulfonamida (200 mg, 0.67 mmol) y peróxido de dibenzoilo (100 mg, 0.41 mmol) se añadieron a una mezcla de tetracloruro de carbono (10 ml) y diclorometano (4 ml). El material de partida N-bromosuccinimida (145 mg, 0.81 mmol) se añadió a la mezcla de reacción en lotes. La mezcla se hizo reaccionar a 90°C durante la noche. La mezcla de reacción se añadió con agua (100 ml), se extrajo con acetato de etilo (50 ml × 3), se concentró y se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo/acetato de etilo = 20% a 30%) para obtener el compuesto del título (110 mg, rendimiento: 44%) como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) 7.94 - 7.84 (m, 2 H), 7.55 (t, *J* = 12.4 Hz, 1 H), 4.96 (s, 2 H), 4.04 - 3.97 (m, 3 H), 2.49 (s, 3 H). LCEM: *m/z* [M+H]⁺ = 373.

37-5: 1,1-Dióxido de 5-bromo-4-metoxi-2-metil-2,3-dihidrobenczo[d]isotiazol

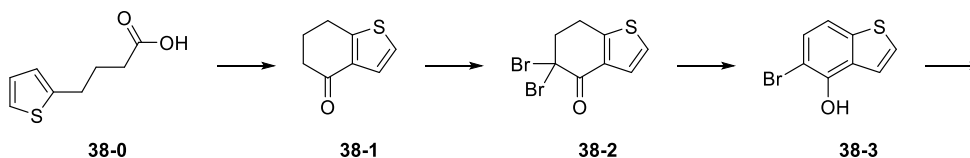
Se añadió 4-bromo-2-(bromometil)-3-metoxi-N-metilbencenosulfonamida (110 mg, 0.29 mmol) a N,N-dimetilformamida (10 ml). Se añadió hidruro de sodio (14 mg, 0.35 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se dejó reaccionar durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en agua (50 ml), se extrajo con acetato de etilo (50 ml × 3), se evaporó rotatoriamente hasta sequedad y se purificó mediante placa de TLC (éter de petróleo/acetato de etilo = 4:1) para obtener el compuesto del título (10 mg, rendimiento: 11.8%) como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 7.65 (m, 1 H), 7.49 - 7.30 (m, 1 H), 4.29 (s, 2 H), 3.86 (s, 3 H), 2.89 (s, 3 H). LCEM: *m/z* [M+H]⁺ = 292.

37: 1,1-Dióxido de 5-(5-(7-etil-7H-imidazo[4,5-c]piridazin-4-il)-2-fluorofenil)-4-metoxi-2-metil-2,3-dihidrobenczo[d]isotiazol

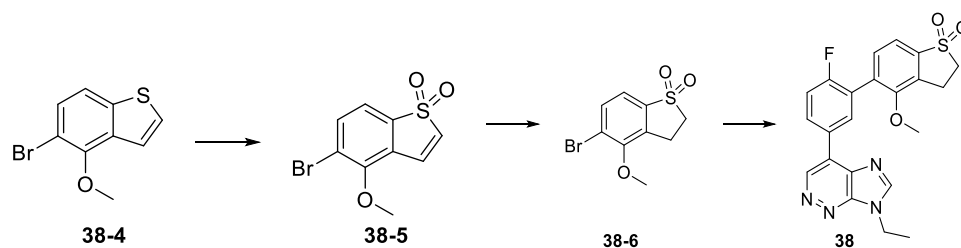
Siguiendo el mismo procedimiento experimental que en el ejemplo 1, 1,1-dióxido de 5-bromo-4-metoxi-2-metil-2,3-dihidrobenczo[d]isotiazol (10 mg, 0.034 mmol) y ácido (5-(7-etil-7H-imidazo[4,5-c]piridazin-4-il)-2-fluorofenil)borónico (10 mg, 0.035 mmol) se utilizaron como materiales de partida para obtener el compuesto del título (2.7 mg, rendimiento: 18%) como un sólido blanco.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) 9.59 (s, 1 H), 8.88 (s, 1 H), 8.57 (t, 2 H), 7.74 (d, 1 H), 7.68 (d, 1 H), 7.60 (t, 1 H), 4.63 (s, 2 H), 4.52 (q, *J* = 7.2 Hz, 2 H), 3.72 (s, 3 H), 2.89 (s, 3 H), 1.56 (t, *J* = 7.3 Hz, 3 H). LCEM: *m/z* [M+1]⁺ = 454.

30

EJEMPLO 38

35



38-1: 6,7-Dihidrobenczo[*b*]tiofen-4(5*H*)-ona

Se añadieron secuencialmente ácido 4-(tiofen-2-il)butanoico (5000 mg, 29.37 mmol) y anhídrido trifluoroacético (18510 mg, 88.11 mmol) a ácido trifluoroacético (40 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró, se añadió agua (40 ml) y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (30 ml $\times$ 3). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera saturada (30 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (5400 mg, producto crudo) como un líquido marrón. ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ = 7.39 (d, J = 5.4 Hz, 1 H), 7.07 (d, J = 5.4 Hz, 1 H), 3.04 (t, J = 5.9 Hz, 2 H), 2.59 (t, J = 6.4 Hz, 2 H), 2.22 (q, J = 6.2 Hz, 2 H).

38-2: 5,5-Dibromo-6,7-dihidrobenczo[*b*]tiofen-4(5*H*)-ona

Se añadieron secuencialmente acetato de etilo (20 ml), 6,7-dihidrobenczo[*b*]tiofen-4(5*H*)-ona (5000 mg, 32.85 mmol) y bromuro de cobre (14670 mg, 65.7 mmol) a cloroformo (20 ml) y la mezcla se agitó a 80°C en un sistema abierto durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró y el sólido filtrado se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo: acetato de etilo = 100:1) para obtener el producto, que se concentró para obtener el compuesto del título (1500 mg, 15%) en forma de un sólido marrón. ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ = 7.47 (d, J = 4.9 Hz, 1 H), 7.16 (d, J = 4.9 Hz, 1 H), 3.15 (s, 4 H).

38-3: 5-Bromobenczo[*b*]tiofen-4-ol

Se añadieron secuencialmente 5,5-dibromo-6,7-dihidrobenczo[*b*]tiofen-4(5*H*)-ona (1400 mg, 4.52 mmol) y carbonato de litio (1000 mg, 13.56 mmol) a *N,N*-dimetilformamida (20 ml) y la mezcla se agitó a 100°C durante 3 horas. Se añadió agua (50 ml) a la mezcla de reacción y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (30 ml $\times$ 3). Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con salmuera saturada (30 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (1000 mg, 94%) en forma de un sólido blanco. ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ = 7.52 (d, J = 5.4 Hz, 1 H), 7.40 - 7.35 (m, 2 H), 7.34 - 7.30 (m, 1 H), 6.32 (br. s., 1 H).

38-4: 5-Bromo-4-metoxibenzo[b]tiofeno

Se añadieron secuencialmente 5-bromobenzo[b]tiofen-4-ol (1000 mg, 4.37 mmol), sulfato de dimetilo (1650 mg, 13.11 mmol) y carbonato de potasio (1810 mg, 13.11 mmol) a acetona (40 ml) y la mezcla se agitó a 50°C durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró y el residuo del filtro se lavó con acetona (5 ml × 3). El filtrado se concentró a presión reducida y se disolvió en metanol (20 ml). Se añadió hidróxido de sodio (600 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0.5 horas para extinguir el exceso de sulfato de dimetilo. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (1000 mg, 97%) en forma de un sólido marrón. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ = 7.52 - 7.42 (m, 4 H), 4.00 (s, 3 H).

38-5: 1,1-Dióxido de 5-bromo-4-metoxibenzo[b]tiofeno

Se añadieron secuencialmente 5-bromo-4-metoxibenzo[b]tiofeno (600 mg, 2.47 mmol) y peroximonosulfato de potasio (4555 mg, 7.41 mmol) a un solvente mixto de metanol (5 ml), tetrahidrofurano (5 ml) y agua (5 ml), y la mezcla se agitó a 40°C durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (100 ml), se filtró y se secó para obtener el compuesto del título (500 mg, 74%) en forma de un sólido blanco. LC-EM: m/z [M+H]⁺ = 276, 278.

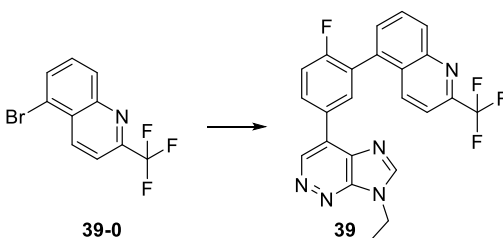
38-6: 1,1-Dióxido de 5-bromo-4-metoxi-2,3-dihidrobenczo[b]tiofeno

Se añadieron secuencialmente 1,1-dióxido de 5-bromo-4-metoxibenzo[b]tiofeno (200 mg, 0.73 mmol) y cianoborohidruro de sodio (55 mg, 1.46 mmol) a etanol (10 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió a la mezcla de reacción una solución acuosa de ácido clorhídrico (1 M) para ajustar el pH a ligeramente ácido y se diluyó con agua (20 ml). Se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (20 ml × 3). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera saturada (20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida para eliminar el solvente y obtener el compuesto del título (150 mg, 74%) como un sólido blanco. LC-EM: m/z [M+H]⁺ = 278, 280.

38: 1,1-Dióxido de 5-(5-(7-etil-7H-imidazo[4,5-c]piridazin-4-il)-2-fluorofenil)-4-metoxi-2,3-dihidrobenczo[b]tiofeno

Siguiendo el mismo procedimiento experimental que en el ejemplo 1, se utilizaron 1,1-dióxido de 5-bromo-4-metoxi-2,3-dihidrobenczo[b]tiofeno (120 mg, 0.43 mmol) y 7-etil-4-(4-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-7H-imidazo[4,5-c]piridazina (158 mg, 0.43 mmol) como materiales de partida para obtener el compuesto del título (40 mg, 21%) en forma de un sólido blanco.

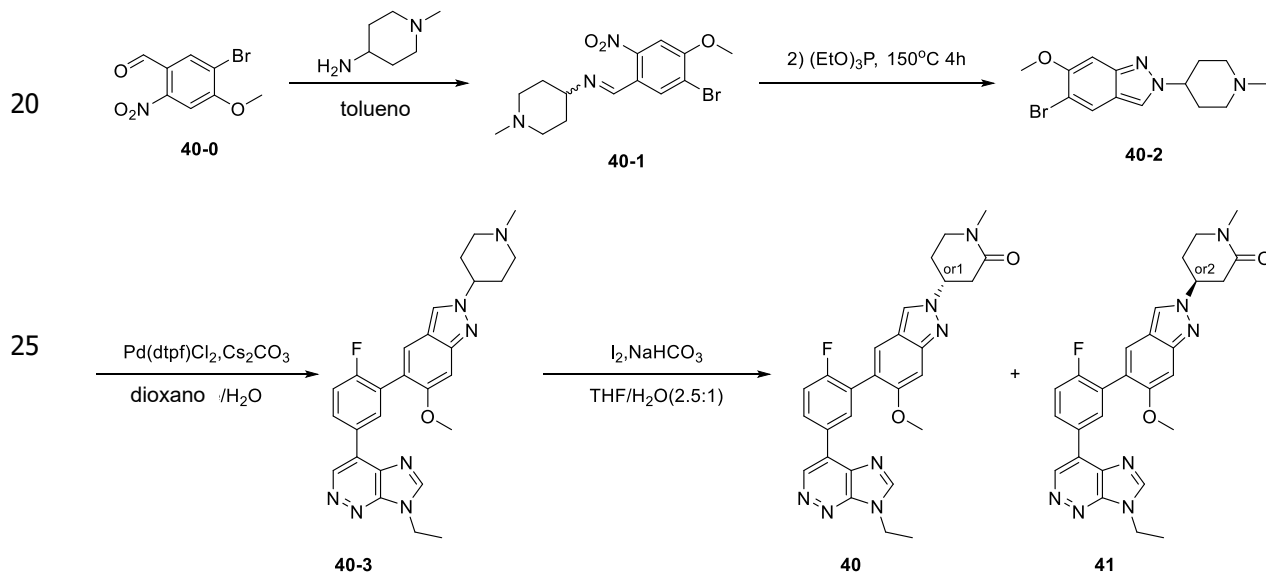
¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ = 9.40 (br. s., 1 H), 8.38 - 8.28 (m, 3 H), 7.64 - 7.52 (m, 2 H), 7.41 (t, *J* = 8.8 Hz, 1 H), 4.59 (q, *J* = 7.3 Hz, 2 H), 3.63 (s, 3 H), 3.60 - 3.52 (m, 2 H), 3.51 - 3.42 (m, 2 H), 1.70 (t, *J* = 7.1 Hz, 3 H). LC-EM: m/z [M+H]⁺ = 439.

EJEMPLO 39

39: 5-(5-(7-Etil-7H-imidazo[4,5-c]piridazin-4-il)-2-fluorofenil)-2-(trifluorometil)quinolina

Seguendo el mismo procedimiento experimental que en el ejemplo 1, etil-4-(4-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-7H-imidazo[4,5-c]piridazina (100 mg, 0.27 mmol) y 5-bromo-2-(trifluorometil)quinolina (74 mg, 0.27 mmol) se utilizaron como materiales de partida para obtener el compuesto del título (68 mg, 55.31%) como un sólido blanco.

^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ = 9.41 (s, 1 H), 8.42 - 8.22 (m, 5 H), 7.94 (t, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.81 - 7.70 (m, 2 H), 7.49 (t, J = 8.8 Hz, 1 H), 4.60 (q, J = 7.0 Hz, 2 H), 1.70 (t, J = 7.3 Hz, 3 H). LC-EM: m/z $[M+H]^+$ = 438.

EJEMPLO 40 y EJEMPLO 41

40-1: 1-(5-Bromo-4-metoxi-2-nitrofenil)-N-(1-metilpiperidin-4-il)metanimina

Se añadieron 5-bromo-4-metoxi-2-nitrobenzaldehído (780 mg, 3.0 mmol) y 1-metilpiperidin-4-amina (342 mg, 3.0 mmol) a tolueno (50 ml) y la mezcla se agitó a 110°C durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró para obtener el compuesto del título (1.0 g, rendimiento: 94%) en forma de un aceite de color marrón amarillento. LC-EM: m/z $[M+H]^+$ = 356.

40-2: 5-Bromo-6-metoxi-2-(1-metilpiperidin-4-il)-2H-indazol

Se disolvió 1-(5-bromo-4-metoxi-2-nitrofenil)-N-(1-metilpiperidin-4-il)metanimino (1.0 g, 2.8 mmol) en fosfato de trietilo (20 ml) y la mezcla se hizo reaccionar a 150°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se purificó directamente mediante cromatografía en columna (diclorometano: metanol = 12:1) para obtener el compuesto del título (650 mg, rendimiento: 71%) como un sólido amarillo. LC-EM: m/z [M+H]⁺ = 324.

40-3: 7-Etil-4-(4-fluoro-3-(6-metoxi-2-(1-metilpiperidin-4-il)-2H-indazol-5-il)fenil)-7H-imidazo[4,5-c]piridazina

Seguendo el mismo procedimiento experimental que en el ejemplo 1, 5-bromo-6-metoxi-2-(1-metilpiperidin-4-il)-2H-indazol (324 mg, 1.0 mmol) y 7-etil-4-(4-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-7H-imidazo[4,5-c]piridazina (286 g, 1.0 mmol) se utilizaron como materiales de partida para obtener un sólido de color marrón amarillento (200 mg, rendimiento: 37%). LC-EM: m/z [M+H]⁺ = 486.

EJEMPLO 40: *rel*-(*R*)-4-(5-(5-(7-Etil-7H-imidazo[4,5-c]piridazin-4-il)-2-fluorofenil)-6-metoxi-2H-indazol-2-il)-1-metilpiperidin-2-ona

EJEMPLO 41: *rel*-(*S*)-4-(5-(5-(7-Etil-7H-imidazo[4,5-c]piridazin-4-il)-2-fluorofenil)-6-metoxi-2H-indazol-2-il)-1-metilpiperidin-2-ona

Se disolvió 7-etil-4-(4-fluoro-3-(6-metoxi-2-(1-metilpiperidin-4-il)-2H-indazol-5-il)fenil)-7H-imidazo[4,5-c]piridazina (175 mg, 0.36 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml), luego se añadieron bicarbonato de sodio (303 mg, 3.6 mmol), yodo (916 mg, 3.6 mmol) y agua (8 ml), y la mezcla se agitó a 30°C durante 24 horas. Luego, la mezcla de reacción se vertió en agua (50 ml), se extrajo con acetato de etilo (50 ml × 3), se secó, se concentró y se separó por cromatografía en columna (diclorometano: metanol = 10:1) para obtener un sólido amarillo (120 mg), que se purificó por HPLC preparativa para obtener un sólido blanco (60 mg). El sólido se sometió luego a resolución quiral por SFC para obtener los compuestos del ejemplo 40 y el ejemplo 41. Método de resolución: instrumento: MG II SFC preparativo (SFC-1); columna: ChiralPak AD, 250 × 30 mm D.I., 10 µm; fase móvil: A para CO₂ y B para isopropanol; gradiente: B 55%; caudal: 80 ml/min; contrapresión: 100 bar; temperatura de la columna: 38°C; longitud de onda: 220 nm.

EJEMPLO 40 Se obtuvo el producto del título (7.2 mg, sólido blanco, segundo pico). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 9.43 (brs, 1 H), 8.35 (m, 2 H), 8.23 (d, 1 H), 7.92 (s, 1 H), 7.62 (s, 1 H), 7.35 (t, 1 H), 7.11 (s, 1 H), 4.91 (m, 1 H), 4.59 (d, *J* = 7.1 Hz, 2 H), 3.87 (s, 3 H), 3.43 (m, 1 H), 3.35 (m, 1 H), 3.09 (m, 2 H), 3.02 (s, 3 H), 2.56 (m, 1 H), 2.49 (m, 1 H), 1.70 (t, *J* = 7.0 Hz, 3 H). LC-EM: m/z [M+H]⁺ = 500.

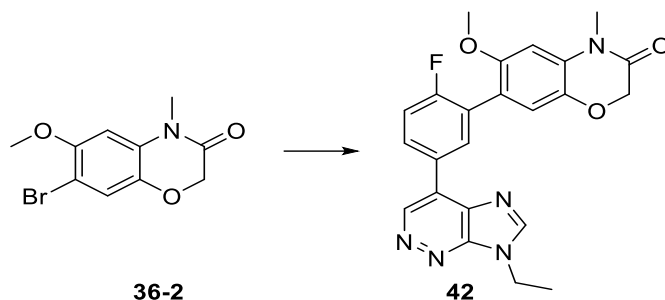
EJEMPLO 41 Se obtuvo el producto del título (6.2 mg, sólido blanco, primer pico). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 9.41 (brs, 1 H), 8.31 (m, 2 H), 8.21 (d, 1 H), 7.91 (s, 1 H), 7.62 (s, 1 H),

7.34 (t, 1 H), 7.11 (s, 1 H), 4.89 (m, 1 H), 4.59 (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H), 3.87 (s, 3 H), 3.53 - 3.39 (m, 1 H), 3.39 - 3.28 (m, 1 H), 3.19 - 3.05 (m, 2 H), 3.02 (s, 3 H), 2.67 - 2.52 (m, 1 H), 2.48 (s, 1 H), 1.69 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H). LC-EM: m/z $[M+H]^+ = 500$.

5

EJEMPLO 42

10



42: 7-(5-(7-Etil-7H-imidazo[4,5-c]piridazin-4-il)-2-fluorofenil)-6-metoxi-4-metil-2H-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4H)-ona

15

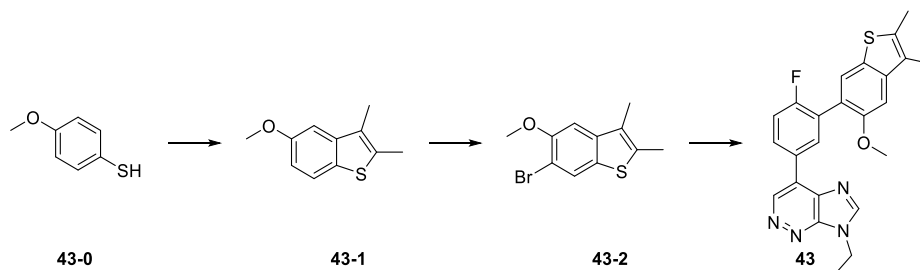
Seguendo el mismo procedimiento experimental que en el ejemplo 1, 7-etil-4-(4-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-7H-imidazo[4,5-c]piridazina (220 mg, 0.6 mmol) y 7-bromo-6-metoxi-4-metil-2H-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4H)-ona (160 mg, 0.6 mmol) se utilizaron como materiales de partida para obtener el compuesto del título (97 mg, 37%) como un sólido marrón.

20

^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) 9.54 (s, 1 H) 8.86 (s, 1 H) 8.37 - 8.46 (m, 2 H) 7.43 - 7.51 (m, 1 H) 7.04 (s, 1 H) 6.93 (s, 1 H) 4.65 (s, 2 H) 4.50 (d, $J = 7.34$ Hz, 2 H) 3.81 (s, 3 H) 3.38 (s, 3 H) 1.55 (t, $J = 7.09$ Hz, 3 H). LC-EM: m/z $[M+H]^+ = 434$.

EJEMPLO 43

25



30

43-1: 5-Metoxi-2,3-dimetilbenzo[*b*]tiofeno

35

Se añadió 4-metoxibencenotiol (501 mg, 3.57 mmol) a un matraz de reacción y la mezcla se agitó a 0°C durante 15 minutos. Se disolvió hidróxido de sodio (285 mg, 7.14 mmol) en agua (3 ml) y se añadió lentamente a la mezcla de reacción. Una vez completada la adición, la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 minutos. Se añadió lentamente 3-bromo-2-butanona (1 g, 6.62

mmol) a la mezcla de reacción. Una vez completada la adición, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en agua (30 ml) y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para obtener un intermedio crudo. Se añadieron lentamente ácido polifosfórico (3.24 g, 39.5 mmol) y el intermedio crudo del paso anterior a un matraz de reacción y la mezcla se agitó a 150°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en agua (30 ml), se extrajo con diclorometano y se concentró la fase orgánica. El residuo se sometió a cromatografía en columna (éter de petróleo/acetato de etilo = 50/1) para obtener el compuesto del título (480 mg, 57%) en forma de un líquido aceitoso de color amarillo. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) 7.61 (d, *J* = 8.8 Hz, 1 H), 7.05 (d, *J* = 2.0 Hz, 1 H), 6.93 (dd, *J* = 2.0, 8.8 Hz, 1 H), 3.89 (s, 3 H), 2.48 (s, 3 H), 2.27 (s, 3 H).

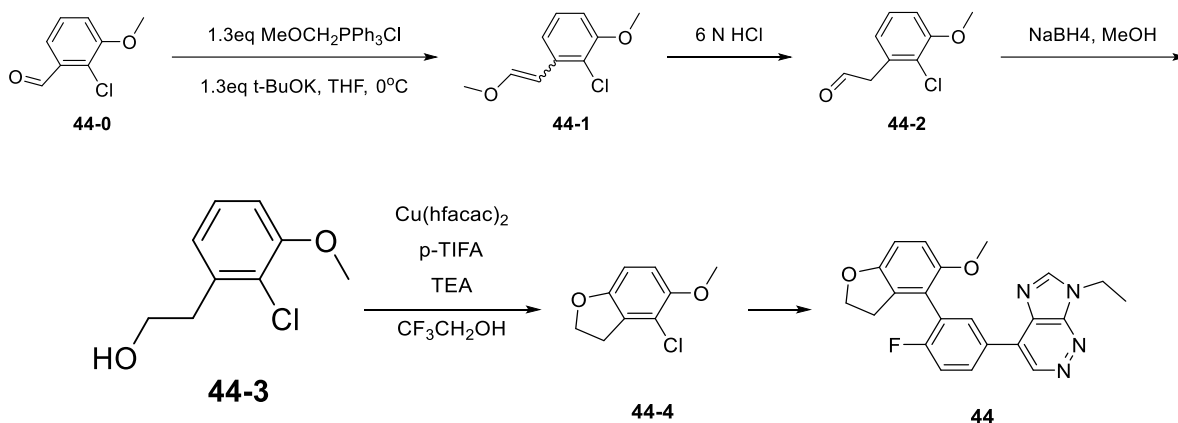
43-2: 6-Bromo-5-metoxi-2,3-dimetilbenzo[*b*]tiofeno

Se añadió 5-metoxi-2,3-dimetilbenzo[*b*]tiofeno (480 mg, 2.5 mmol) a éter dietílico (3 ml) y la mezcla se agitó a 0°C durante 10 minutos. Se disolvió bromo líquido (400 mg, 2.5 mmol) en éter dietílico (2 ml) y se añadió gota a gota lentamente a la mezcla de reacción a 0°C. Una vez completada la adición, la mezcla de reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora más. La mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (30 ml), se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó, se concentró y se sometió a HPLC preparativa para obtener el compuesto del título y 4-bromo-5-metoxi-2,3-dimetilbenzo[*b*]tiofeno (240 mg) como un sólido marrón. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) 7.87 (s, 1 H), 7.00 (s, 1 H), 3.97 (s, 3 H), 2.46 (s, 3 H), 2.26 (s, 3 H).

43: 7-Etil-4-(4-fluoro-3-(5-metoxi-2,3-dimetilbenzo[*b*]tiofen-6-il)fenil)-7*H*-imidazo[4,5-*c*]piridazina

Siguiendo el mismo procedimiento experimental que en el ejemplo 1, 7-etil-4-(4-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-7*H*-imidazo[4,5-*c*]piridazina (70 mg, 0.19 mmol) y 6-bromo-5-metoxi-2,3-dimetilbenzo[*b*]tiofeno (103 mg, 0.19 mmol) se utilizaron como materiales de partida para obtener el compuesto del título (11 mg, 13%) como un sólido blanco.

¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ = 9.37 (s, 1 H), 8.32 - 8.19 (m, 3 H), 7.69 (s, 1 H), 7.33 (t, *J* = 8.8 Hz, 1 H), 7.13 (s, 1 H), 4.57 (q, *J* = 7.3 Hz, 2 H), 3.90 (s, 3 H), 2.50 (s, 3 H), 2.32 (s, 3 H), 1.68 (t, *J* = 7.3 Hz, 3 H). LC-EM: *m/z* [M+H]⁺ = 433.

EJEMPLO 44**44-1: 2-Cloro-1-metoxi-3-(2-metoxivinil)benceno**

Se añadió terc-butóxido de potasio (855 mg, 7.62 mmol) a una solución de cloruro de (metoximetil)trifenilo (2.61 g, 7.62 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) a 0°C, y la mezcla se agitó durante 1 hora. A continuación, se añadió gota a gota 2-cloro-3-metoxibenzaldehído (1 g, 5.86 mmol) y la mezcla se agitó a 0°C durante 1 hora. Se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y la mezcla se extrajo con éter dietílico (40 ml × 3). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con agua y salmuera, después se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío para obtener 2-cloro-1-metoxi-3-(2-metoxivinil)benceno (1 g, rendimiento: 85%), que se utilizó sin purificación adicional.

15

20

44-2: 2-(2-Cloro-3-metoxifenil)acetaldéhid

Se añadió HCl 6 N (20 ml) a una solución de 2-cloro-1-metoxi-3-(2-metoxivinil)benceno (1 g) en tetrahidrofurano (20 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 4 horas. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con éter dietílico (40 ml × 3). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con agua y salmuera, luego se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. Luego, el residuo se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo: acetato de etilo = 100:1 a 10:1) para obtener 2-(2-cloro-3-metoxifenil)acetaldéhid (500 mg, rendimiento: 45%) como un aceite incoloro.

25

44-3: 2-(2-Cloro-3-metoxifenil)etan-1-ol

Se añadió borohidruro de sodio (0.61 g, 15 mmol) a una solución de 2-(2-cloro-3-metoxifenil)acetaldéhid (1 g, 15 mmol) en metanol a 0°C. La mezcla se agitó a 0°C durante 2 horas. Se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y la mezcla se extrajo con éter dietílico (10 ml × 3). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. A continuación, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (éter de petróleo: acetato de etilo = 100:1 a 10:1) para obtener 2-(2-cloro-3-metoxifenil)etan-1-ol

30

35

(0.3 g, rendimiento: 29%) como un aceite incoloro. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) 7.15 (dd, 1 H), 6.88 (dd, 1 H), 6.81(dd, 1 H), 3.86 (m, 5 H), 3.01 (t, 2 H), 1.85 (s, 1 H).

44-4: 4-Cloro-5-metoxi-2,3-dihidrobenzofuran

Se añadieron [bis(trifluoroacetoxi)yodo]p-tolueno (720 mg, 1.76 mmol) y trietilamina (40 mg, 0.4 mmol) a una solución de 2-(2-cloro-3-metoxifenil)etan-1-ol (300 mg, 1.6 mmol) en trifluoroetanol (30 ml) a 0°C en una atmósfera de argón. La mezcla se agitó a 50°C durante 36 horas. Se añadió trietilamina (640 mg, 6.4 mmol) a la misma a 50°C , seguido inmediatamente de la adición de hexafluoroacetilacetato de cobre (II) (760 mg, 1.6 mmol). La mezcla se calentó a 50°C y se agitó hasta que se consumió el intermedio de sal de yodonio. Se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y la mezcla se extrajo con éter dietílico (10 ml $\times$ 3). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. Luego, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (éter de petróleo: acetato de etilo = 100:1 a 10:1) para obtener 4-cloro-5-metoxi-2,3-dihidrobenzofurano (40 mg, rendimiento: 14%) como un sólido blanco. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) 6.69 (d, 1 H), 6.61 (d, H), 4.59 (t, 2 H), 3.84 (s, 3 H), 3.24 (t, 2 H).

44: 7-Etil-4-(4-fluoro-3-(5-metoxi-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)fenil)-7H-imidazo[4,5-c]piridazina

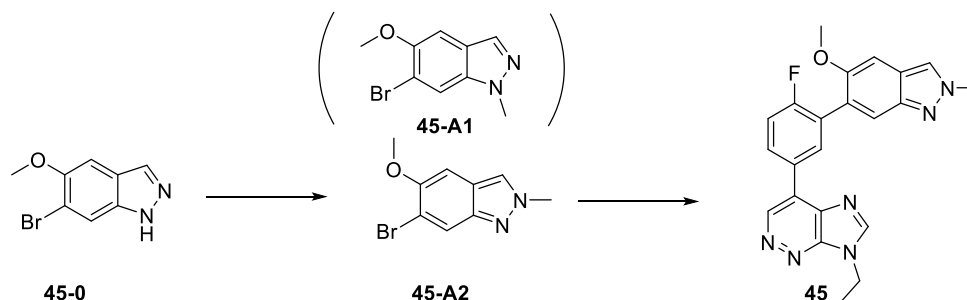
Siguiendo el mismo procedimiento experimental que en el ejemplo 1, 4-cloro-5-metoxi-2,3-dihidrobenzofuran (30 mg, 0.16 mmol) y ácido 5-(7-etil-7H-imidazo[4,5-c]piridazin-4-il)-2-fluorofenilborónico (45 mg, 0.16 mmol) se utilizaron como materiales de partida para obtener el compuesto del título (14 mg, rendimiento: 16%).

^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 9.39 (s, 1 H), 8.43 - 8.10 (m, 3 H), 7.36 (t, 1 H), 6.85 - 6.73 (m, 2 H), 4.57 (t, 4 H), 3.74 (s, 3 H), 3.10 (m, 2 H), 1.70 (m, 3 H). LC-EM: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 391$.

25

EJEMPLO 45

30



45-A1: 6-Bromo-5-metoxi-1-metil-1H-indazol

45-A2: 6-Bromo-5-metoxi-2-metil-2H-indazol

35

Se añadieron secuencialmente 6-bromo-5-metoxi-1H-indazol (200 mg, 0.88 mmol),

carbonato de cesio (287 mg, 0.88 mmol) y yodometano (125 mg, 0.88 mmol) a tetrahidrofurano (5 ml). La mezcla se agitó a 35°C durante la noche. La mezcla de reacción se sometió directamente a cromatografía de capa fina (éter de petróleo/acetato de etilo = 5/1) para obtener el compuesto A1 (76 mg, 36%, R_f = 0.4) y el compuesto A2 (70 mg, 33%, R_f = 0.3). LC-EM: m/z $[M+H]^+$ = 241.

45: 7-Etil-4-(4-fluoro-3-(5-metoxi-2-metil-2*H*-indazol-6-il)fenil)-7*H*-imidazo[4,5-*c*]piridazina

Seguendo el mismo procedimiento experimental que en el ejemplo 1, 6-bromo-5-metoxi-2-metil-2*H*-indazol (70 mg, 0.29 mmol) y 7-etil-4-(4-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-7*H*-imidazo[4,5-*c*]piridazina (107 mg, 0.29 mmol) se utilizaron como materiales de partida para obtener el compuesto del título (20 mg, 16%). LC-EM: m/z $[M+H]^+$ = 403.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.51 (br. s., 3 H) 3.72 (br. s., 3 H) 4.12 (br. s., 3 H) 4.47 (br. s., 2 H) 7.14 (br. s., 1 H) 7.35 - 7.63 (m, 2 H) 8.21 (br. s., 1 H) 8.45 (br. s., 2 H) 8.81 (br. s., 1 H) 9.53 (br. s., 1 H).

EJEMPLO 46 y EJEMPLO 47

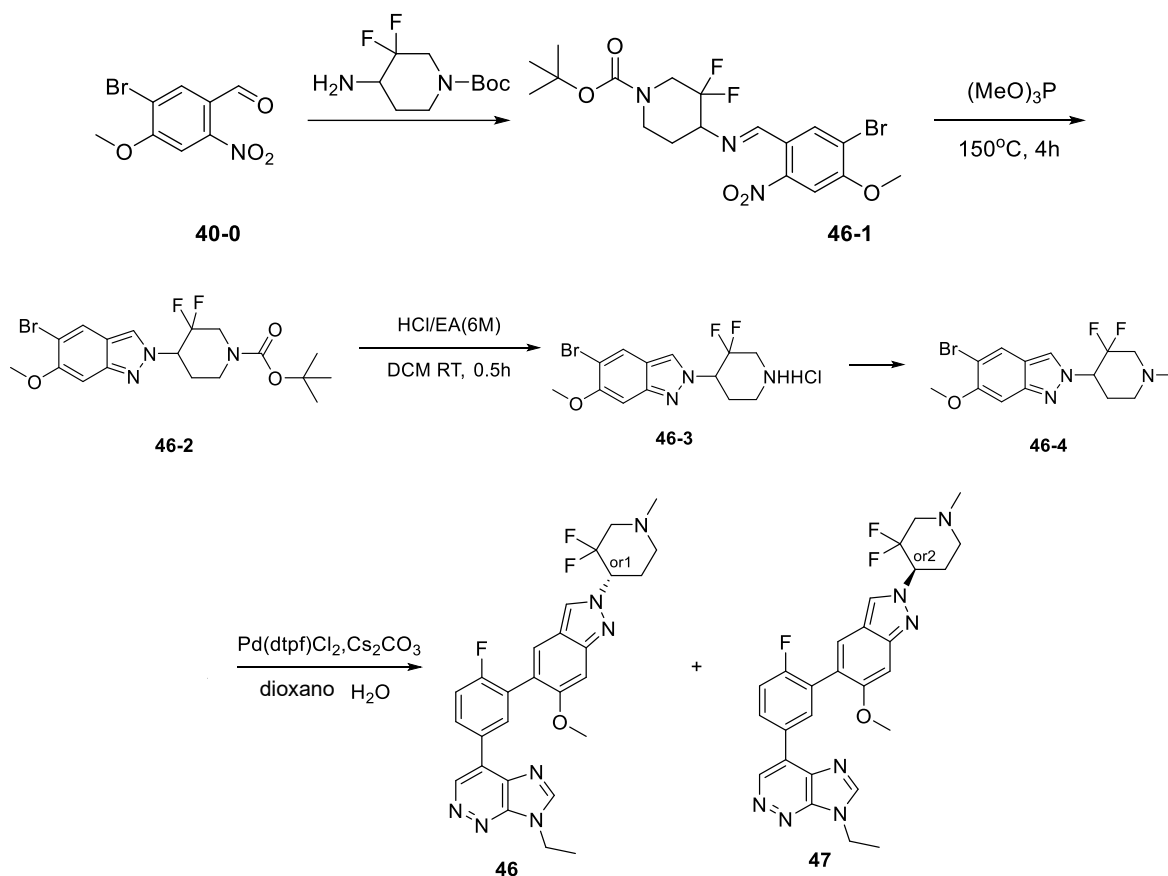
15

20

25

30

35



46-1: 4-((5-bromo-4-metoxi-2-nitrobencilideno)amino)-3,3-difluoropiperidina-1-carboxilato de terc-butilo

5 Siguiendo el mismo procedimiento experimental que en el método de síntesis de 40-1 en el ejemplo 40. 5-bromo-4-metoxi-2-nitrobenzaldehído (780 mg, 3.0 mmol) y 4-amino-3,3-difluoropiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (1.06 g, 4.5 mmol) se utilizaron como materiales de partida para obtener el compuesto del título (950 mg, rendimiento: 66%) como un aceite amarillo. LC-EM: m/z $[M+H-56]^+ = 422$.

46-2: 4-(5-bromo-6-metoxi-2H-indazol-2-il)-3,3-difluoropiperidina-1-carboxilato de terc-butilo

10 Siguiendo el mismo procedimiento experimental que en el método de síntesis de 40-1 en el ejemplo 40, 4-((5-bromo-4-metoxi-2-nitrobencilideno)amino)-3,3-difluoropiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (950 mg, 2.0 mmol) se utilizó como el material de partida para obtener el compuesto del título (500 mg, rendimiento: 56%) Como un sólido azul-marrón. LC-EM: m/z $[M+H]^+ = 446$.

46-3: Clorhidrato de 5-bromo-2-(3,3-difluoropiperidin-4-il)-6-metoxi-2H-indazol

20 Se disolvió 4-(5-bromo-6-metoxi-2H-indazol-2-il)-3,3-difluoropiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (500 mg, 1.1 mmol) en metanol (25 ml), luego se añadió una solución de ácido clorhídrico en 1,4-dioxano (4 mol/l, 25 ml) y la mezcla se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 2 horas. Luego, la mezcla de reacción se concentró directamente para obtener el compuesto del título (420 mg, rendimiento: 98%) como un sólido blanco. LC-EM: m/z $[M+H]^+ = 346$.

46-4: 5-Bromo-2-(3,3-difluoro-1-metilpiperidin-4-il)-6-metoxi-2H-indazol

25 Se disolvió clorhidrato de 5-bromo-2-(3,3-difluoropiperidin-4-il)-6-metoxi-2H-indazol (420 mg, 1.1 mmol) en diclorometano (20 ml), luego se añadieron secuencialmente formaldehído (solución acuosa al 37%, 1 ml) y ácido acético (0.5 ml), y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Luego se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (467 mg, 2.2 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró directamente y se purificó por cromatografía en columna (diclorometano: metanol = 10:1) para obtener el compuesto del título (396 mg, rendimiento: 99.5%) como un sólido blanquecino. LC-EM: m/z $[M+H]^+ = 360$.

30 EJEMPLO 46: *rel*-(S)-4-(3-(2-(3,3-difluoro-1-metilpiperidin-4-il)-6-metoxi-2H-indazol-5-il)-4-fluorofenil)-7-etil-7H-imidazo[4,5-c]piridazina

EJEMPLO 47: *rel*-(R)-4-(3-(2-(3,3-difluoro-1-metilpiperidin-4-il)-6-metoxi-2H-indazol-5-il)-4-fluorofenil)-7-etil-7H-imidazo[4,5-c]piridazina

35 Siguiendo el mismo procedimiento experimental que en el ejemplo 1, 5-bromo-2-(3,3-difluoro-1-metilpiperidin-4-il)-6-metoxi-2H-indazol (396 mg, 1.1 mmol) y 7-etil-4-(4-fluoro-3-(4,4,5,5-

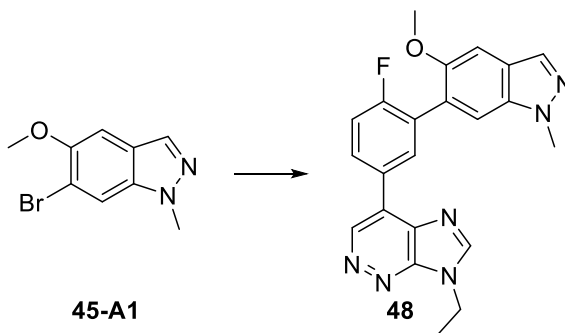
tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-7*H*-imidazo[4,5-*c*]piridazina (315 g, 1.1 mmol) se utilizaron como materias primas para obtener un sólido amarillo (570 mg). El sólido se sometió además a resolución quiral. Método de resolución: instrumento: MG II SFC preparativo (SFC-1); columna: ChiralPak AD, 250 × 30 mm D.I., 10 µm; fase móvil: A para CO₂ y B para isopropanol; gradiente: B 55%; caudal: 80 ml/min; contrapresión: 100 bar; temperatura de la columna: 38°C; longitud de onda: 220 nm.

EJEMPLO 46 Se obtuvo el compuesto del título (275 mg, primer pico). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 9.38 (s, 1 H), 8.35 - 8.25 (m, 2 H), 8.22 (m, 1 H), 8.07 (s, 1 H), 7.65 (s, 1 H), 7.33 (t, 1 H), 7.09 (s, 1 H), 4.81 (s, 1 H), 4.58 (q, *J* = 7.3 Hz, 2 H), 3.92 - 3.80 (m, 3 H), 3.40 (m, 2 H), 2.56 (m, 6 H), 1.69 (t, *J* = 7.3 Hz, 3 H), 1.32 (m, 1 H). LC-EM: *m/z* [M+H]⁺ = 522.

EJEMPLO 47 Se obtuvo el compuesto del título (273 mg, segundo pico). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) 9.56 (s, 1 H), 8.85 (s, 1 H), 8.55 - 8.36 (m, 3 H), 7.71 (s, 1 H), 7.48 (t, *J* = 9.1 Hz, 1 H), 7.14 (s, 1 H), 5.06 (m, 1 H), 4.51 (q, *J* = 7.2 Hz, 2 H), 3.80 (s, 3 H), 3.22 (m, 1 H), 2.99 (m, 1 H), 2.64 - 2.53 (m, 1 H), 2.35 (m, 4 H), 2.16 (m, 1 H), 1.55 (t, *J* = 7.3 Hz, 3 H), 1.26 (m, 1 H). LC-EM: *m/z* [M+H]⁺ = 522.

EJEMPLO 48

20



25

48: 7-Etil-4-(4-fluoro-3-(5-metoxi-1-metil-1*H*-indazol-6-il)fenil)-7*H*-imidazo[4,5-*c*]piridazina

Siguiendo el mismo procedimiento experimental que en el ejemplo 1, 6-bromo-5-metoxi-1-metil-1*H*-indazol (70 mg, 0.29 mmol) y 7-etil-4-(4-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-7*H*-imidazo[4,5-*c*]piridazina (107 mg, 0.29 mmol) se utilizaron como materiales de partida para obtener el compuesto del título (33 mg, 28%).

30

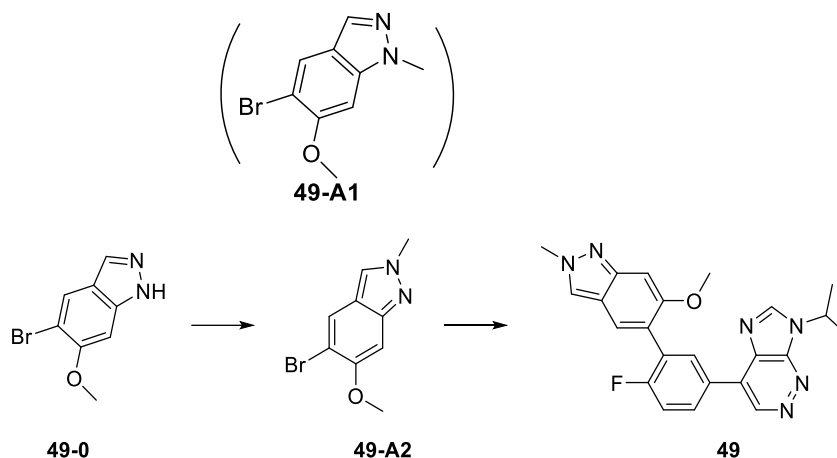
¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) 9.38 (br. s., 1 H), 8.41 - 8.17 (m, 3 H), 7.93 (br. s., 1 H), 7.45 - 7.32 (m, 2 H), 7.19 (br. s., 1 H), 4.66 - 4.46 (m, 2 H), 4.07 (s, 3 H), 3.85 (s, 3 H), 1.68 (t, *J* = 6.8 Hz, 3 H). LC-EM: *m/z* [M+H]⁺ = 403.

35

EJEMPLO 49

5

10

**49-A1: 5-Bromo-6-metoxi-1-metil-1*H*-indazol****49-A2: 5-Bromo-6-metoxi-2-metil-2*H*-indazol**

15

20

Se añadió 5-bromo-6-metoxi-1*H*-indazol (200 mg, 0.88 mmol) a *N,N*-dimetilformamida anhidra (5 ml), luego se añadió hidruro de sodio (43 mg, 1.06 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0.5 horas. Luego se añadió yodometano (151 mg, 1.06 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante otras 0.5 horas. La mezcla de reacción se añadió gota a gota a una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (20 ml $\times$ 3). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera saturada (30 ml), se concentraron y se separaron por cromatografía de capa fina preparativa (éter de petróleo/acetato de etilo = 1/1) para obtener 5-bromo-6-metoxi-1-metil-1*H*-indazol (150 mg, 70%) como un sólido amarillo y 5-bromo-6-metoxi-2-metil-2*H*-indazol (60 mg, 28%) como un sólido blanco.

25

A1: 5-bromo-6-metoxi-1-metil-1*H*-indazol (solvente de desarrollo: éter de petróleo: acetato de etilo = 3:1, R_f = 0.5), ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) 7.89 (s, 1 H), 7.83 (s, 1 H), 6.74 (s, 1 H), 4.03 (s, 3 H), 3.98 (s, 3 H). LC-EM: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 241, 243$.

A2: 5-bromo-6-metoxi-2-metil-2*H*-indazol (solvente de desarrollo: éter de petróleo: acetato de etilo = 3:1, R_f = 0.3), ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) 7.85 (s, 1 H), 7.76 (s, 1 H), 7.02 (s, 1 H), 4.16 (s, 26 H), 3.94 (s, 3 H). LC-EM: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 241, 243$.

30

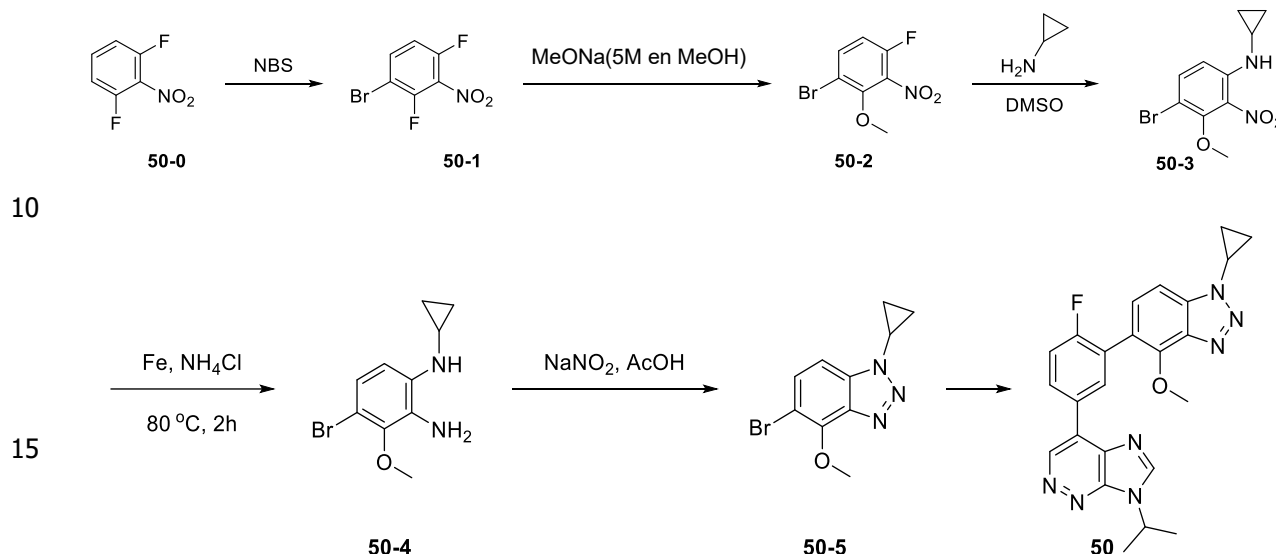
49: 4-(4-Fluoro-3-(6-metoxi-2-metil-2*H*-indazol-5-il)fenil)-7-isopropil-7*H*-imidazo[4,5-*c*]piridazina

35

Siguiendo el mismo procedimiento experimental que en el ejemplo 1, 5-bromo-6-metoxi-2-metil-2*H*-indazol (52 mg, 0.22 mmol) y 4-(4-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-7-isopropil-7*H*-imidazo[4,5-*c*]piridazina (68.8 mg, 0.18 mmol) se utilizaron como materiales de partida para obtener el compuesto del título (45 mg, 60%).

^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO- d) 9.37 (s, 1 H), 8.34 - 8.24 (m, 2 H), 8.19 (d, J = 4.9 Hz, 1 H), 7.85 (s, 1 H), 7.60 (s, 1 H), 7.32 (t, J = 9.0 Hz, 1 H), 7.08 (s, 1 H), 5.18 (br. s., 1 H), 4.19 (s, 3 H), 3.86 (s, 3 H), 1.75 (d, J = 6.8 Hz, 6 H). LC-EM: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 417$.

5

EJEMPLO 50

10

15

50-1: 1-Bromo-2,4-difluoro-3-nitrobenzene

Se disolvió 1,3-difluoro-2-nitrobenzene (5.0 g, 31.4 mmol) en una mezcla de ácido sulfúrico concentrado (10 ml) y ácido trifluoroacético (50 ml), luego se añadió N-bromosuccinimida (6.7 g, 37.7 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua helada (300 ml) y se extrajo con acetato de etilo (150 ml $\times$ 3). Las fases orgánicas se combinaron, luego se lavaron respectivamente con solución de hidróxido de sodio 2 mol/l (200 ml $\times$ 2), solución saturada de bicarbonato de sodio (200 ml) y salmuera saturada (200 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para obtener un líquido oleoso rojo (5.0 g, rendimiento: 65%).

20

25

50-2: 1-Bromo-4-fluoro-2-metoxi-3-nitrobenzene

Se disolvió 1-bromo-2,4-difluoro-3-nitrobenzene (4.5 g, 18.9 mmol) en metanol (50 ml), luego se añadió gota a gota una solución de metóxido de sodio en metanol (4.0 ml, 5 mol/l) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Luego, la mezcla de reacción se vertió en agua helada (200 ml) y se extrajo con acetato de etilo (150 ml $\times$ 3). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna (éter de petróleo: acetato de etilo = 10:1) para obtener un sólido blanco (1.0 g, rendimiento: 21%). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) 8.04 (dd, J = 9.2 Hz, 5.9 Hz, 1 H), 7.44 (t, J = 9.3 Hz, 1 H), 3.95 (s, 3 H).

30

35

50-3: 4-Bromo-*N*-ciclopropil-3-metoxi-2-nitroanilina

Se añadieron 1-bromo-4-fluoro-2-metoxi-3-nitrobenceno (500 mg, 2.0 mmol), ciclopropilamina (1.14 g, 20 mmol) y dimetilsulfóxido (5 ml) a un tubo de microondas y la mezcla se hizo reaccionar bajo irradiación de microondas a 80°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua helada (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (50 ml × 3). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se concentraron y se purificaron mediante cromatografía en columna (éter de petróleo: acetato de etilo = 15:1) para obtener un sólido amarillo (300 mg, rendimiento: 85%). LC-EM: m/z $[M+H]^+ = 287$.

50-4: 4-Bromo-*N*-ciclopropil-3-metoxibenceno-1,2-diamina

Se disolvió 4-bromo-*N*-ciclopropil-3-metoxi-2-nitroanilina (300.0 mg, 1.04 mmol) en metanol (20 ml), luego se añadió níquel Raney (100 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas bajo un globo de hidrógeno para completar la reacción. Después de la filtración, el filtrado se concentró para obtener un sólido marrón (256 mg, rendimiento: 94%). LC-EM: m/z $[M+H]^+ = 257$.

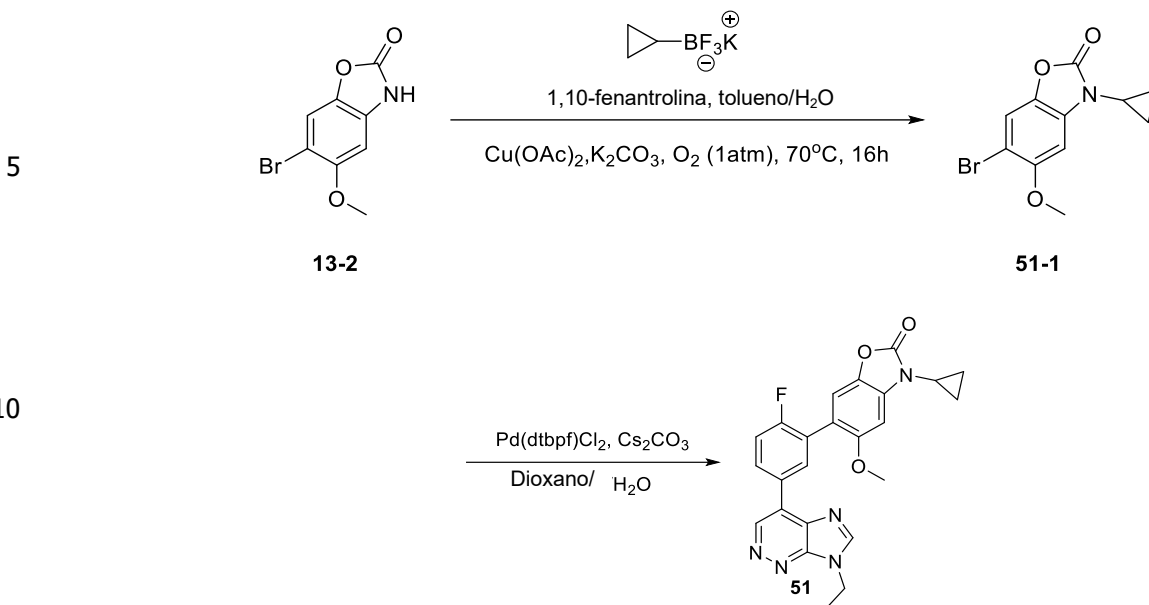
50-5: 5-Bromo-1-ciclopropil-4-metoxi-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol

Se disolvió 4-bromo-*N*¹-ciclopropil-3-metoxibenceno-1,2-diamina (256 mg, 1.0 mmol) en ácido acético (5 ml) y la mezcla se añadió a un matraz de reacción. Luego se añadió gota a gota una solución acuosa (1 ml) de nitrito de sodio (173 mg, 2.5 mmol) al matraz de reacción a 0°C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se vertió en agua (30 ml), se extrajo con acetato de etilo (50 ml × 5), se concentró y se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo: acetato de etilo = 2:1) para obtener un sólido amarillo (150 mg, rendimiento: 56%). LC-EM: m/z $[M+H]^+ = 268$.

50: 4-(3-(1-Ciclopropil-4-metoxi-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-il)-4-fluorofenil)-7-isopropil-7*H*-imidazo[4,5-*c*]piridazina

Siguiendo el mismo procedimiento experimental que en el ejemplo 1, 5-bromo-1-ciclopropil-4-metoxi-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol (58 mg, 0.22 mmol) y 4-(4-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-7-isopropil-7*H*-imidazo[4,5-*c*]piridazina (68.8 mg, 0.18 mmol) se utilizaron como materiales de partida para obtener el compuesto del título (45 mg, 60%).

¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) 9.38 (s, 1 H), 8.32 (s, 1 H), 8.29 - 8.20 (m, 2 H), 7.49 (d, *J* = 8.3 Hz, 1 H), 7.41 - 7.31 (m, 2 H), 5.32 - 5.15 (m, 1 H), 4.60 (s, 3 H), 3.78 (d, *J* = 3.9 Hz, 1 H), 1.77 (d, *J* = 6.4 Hz, 6 H), 1.41 (br. s., 2 H), 1.33 (d, *J* = 5.9 Hz, 2 H). LC-EM: m/z $[M+H]^+ = 444$.

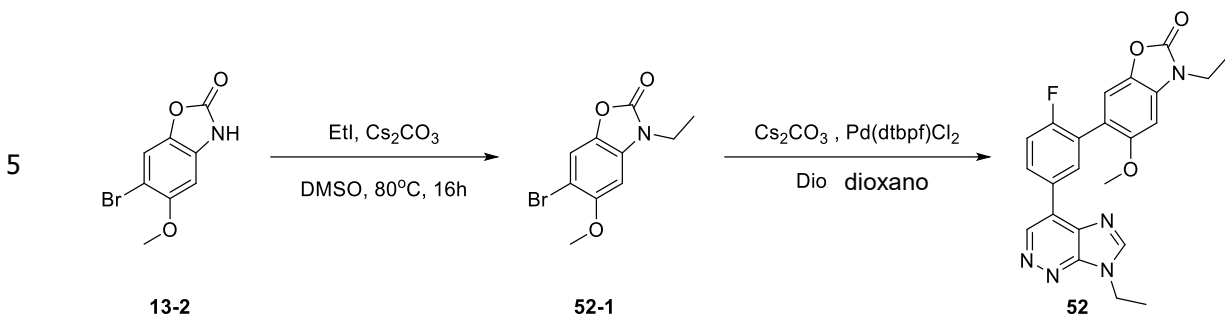
EJEMPLO 51**51-1: 6-Bromo-3-ciclopropil-5-metoxibenzo[*d*]oxazol-2(3*H*)-ona**

Se suspendieron 6-bromo-5-metoxibenzo[*d*]oxazol-2(3*H*)-ona (500 mg, 2.05 mmol), acetato de cobre (102 mg, 0.51 mmol), 1,10-fenantrolina (56 mg, 0.15 mmol) y carbonato de potasio (566 mg, 4.10 mmol) en una solución de tolueno (10 ml) y agua (2.5 ml). La mezcla se calentó a 70°C en una atmósfera de oxígeno (1 atm) y se hizo reaccionar durante 16 horas. La mezcla de reacción se extinguió vertiéndola en cloruro de amonio saturado (100 ml), luego se extrajo con acetato de etilo (50 ml × 3) y se evaporó por evaporación rotatoria hasta sequedad para obtener un producto crudo, que se purificó por HPLC preparativa para obtener el producto del título (144 mg, sólido blanco) con un rendimiento del 21%. LCEM: m/z $[M+H]^+ = 284.1$.

51: 3-Ciclopropil-6-(5-(7-etil-7*H*-imidazo[4,5-*c*]piridazin-4-il)-2-fluorofenil)-5-metoxibenzo[*d*]oxazol-2(3*H*)-ona

Siguiendo el mismo procedimiento experimental que en el ejemplo 1, 6-bromo-3-ciclopropil-5-metoxibenzo[*d*]oxazol-2(3*H*)-ona (144.0 mg, 0.51 mmol) y ácido (5-(7-etil-7*H*-imidazo[4,5-*c*]piridazin-4-il)-2-fluorofenil)borónico (144.9 mg, 0.51 mmol) se utilizaron como materias primas para obtener el producto del título (25.1 mg, sólido blanco) con un rendimiento de 11%.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.55 (s, 1 H), 8.85 (s, 1 H), 8.44 (m, 2 H), 7.48 (t, 1 H), 7.36 (s, 1 H), 7.04 (s, 1 H), 4.51 (q, $J = 7.2$ Hz, 2 H), 3.84 (s, 3 H), 3.05 (m, 1 H), 1.56 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H), 1.21 - 0.96 (m, 4 H). LCEM: m/z $[M+H]^+ = 446.1$.

EJEMPLO 52**52-1: 6-Bromo-3-etil-5-metoxibenzo[d]oxazol-2(3H)-ona**

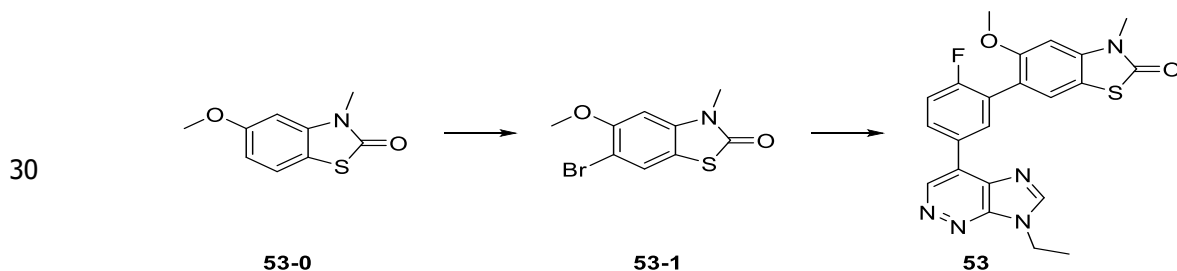
10 Se añadió 6-bromo-5-metoxibenzo[d]oxazol-2(3H)-ona (200 mg, 0.82 mmol) a dimetilsulfóxido (20 ml), luego se añadieron yodoetano (1.97 ml, 0.82 mmol) y carbonato de cesio (534.43 mg, 1.64 mmol) y la mezcla se agitó a 80°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua, se extrajo con acetato de etilo (40 ml × 3), se concentró y se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo: acetato de etilo = 2:1) para obtener el compuesto del título (175 mg, 15 rendimiento: 78%) como un sólido rosa. LC-EM: m/z [M+H]⁺ = 272.

52: 3-Etil-6-(5-(7-etil-7H-imidazo[4,5-c]piridazin-4-il)-2-fluorofenil)-5-metoxibenzo[d]oxazol-2(3H)-ona

20 Siguiendo el mismo procedimiento experimental que en el ejemplo 1, 6-bromo-3-etil-5-metoxibenzo[d]oxazol-2(3H)-ona (175 mg, 0.64 mmol) y ácido 5-(7-etil-7H-imidazo[4,5-c]piridazin-4-il)-2-fluorofenilborónico (184.01 mg, 0.64 mmol) se utilizaron como materiales de partida para obtener el compuesto del título (100 mg, rendimiento: 36%).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) 9.55 (s, 1 H), 8.85 (s, 1 H), 8.50 - 8.38 (m, 2 H), 7.48 (t, *J* = 9.3 Hz, 1 H), 7.39 (s, 1 H), 7.25 (s, 1 H), 4.51 (q, *J* = 7.3 Hz, 2 H), 3.94 (q, *J* = 7.2 Hz, 2 H), 3.83 (s, 3 H), 1.56 (t, *J* = 7.3 Hz, 3 H), 1.32 (t, *J* = 7.2 Hz, 3 H). LC-EM: m/z [M+H]⁺ = 434.2.

25

EJEMPLO 53**53-1: 6-Bromo-5-metoxi-3-metilbenzo[d]tiazol-2(3H)-ona**

35 Se disolvió 5-metoxi-3-metilbenzo[d]tiazol-2(3H)-ona (230 mg, 1.2 mmol) en 5 ml de ácido acético, luego se añadieron 2 ml de una solución 3 M de bromuro de hidrógeno en ácido acético

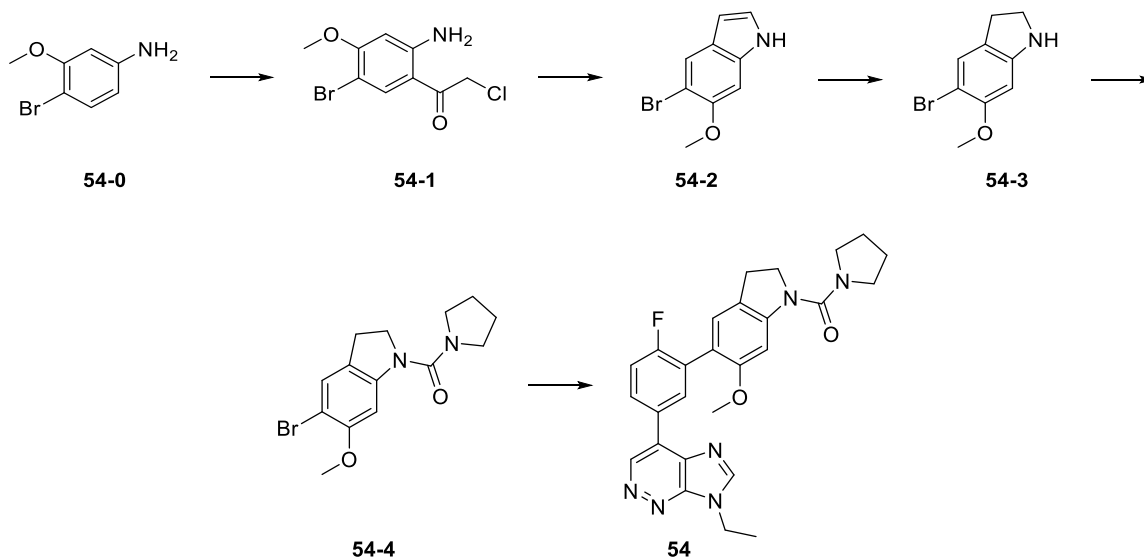
y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Luego, la mezcla de reacción se enfrió a 0°C, se añadió 1 ml de peróxido de hidrógeno, se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. Se añadió agua y precipitó una gran cantidad de sólido. La mezcla de reacción se extrajo con diclorometano, se secó y se concentró para obtener el compuesto del título (170 mg, 52%) en forma de un sólido blanco. LC-EM: m/z $[M+H]^+ = 272$.

53: 6-(5-(7-Etil-7H-imidazo[4,5-c]piridazin-4-il)-2-fluorofenil)-5-metoxi-3-metilbenzo[d]tiazol-2(3H)-ona

Siguiendo el mismo procedimiento experimental que en el ejemplo 1, 7-etil-4-(4-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-7H-imidazo[4,5-c]piridazina (220 mg, 0.6 mmol) y 6-bromo-5-metoxi-3-metilbenzo[d]tiazol-2(3H)-ona (160 mg, 0.6 mmol) se utilizaron como

materiales de partida para obtener el compuesto del título (118 mg, 45%) como un sólido blanco. ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) 9.28 - 9.41 (m, 1 H) 8.23 - 8.31 (m, 2 H) 8.21 (d, $J = 6.85$ Hz, 1 H) 7.41 (s, 1 H) 7.35 (t, $J = 8.80$ Hz, 1 H) 6.71 (s, 1 H) 4.59 (q, $J = 7.17$ Hz, 2 H) 3.90 (s, 3 H) 3.52 (s, 3 H) 1.68 - 1.73 (m, 3 H). LC-EM: m/z $[M+H]^+ = 436$.

EJEMPLO 54



54-1: 1-(2-Amino-5-bromo-4-metoxifenil)-2-cloroetan-1-ona

Se añadió 4-bromo-3-metoxianilina (CAS: 19056-40-7, 100 mg, 0.5 mmol) a 5 ml de 1,2-dicloroetano, luego se añadió cloruro de boro 1 M (1.5 ml, 1.5 mmol) y la mezcla se agitó durante 10 minutos. Luego se añadieron cloroacetronitrilo (112 mg, 1.5 mmol) y cloruro de zinc (204 mg, 1.5 mmol) y la mezcla se hizo reaccionar a 40°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, luego se neutralizó con ácido clorhídrico 1 M, se calentó a reflujo durante 1 hora, se extrajo con diclorometano, se secó y se concentró para obtener el compuesto del título (100 mg, 90%) como un sólido amarillo. LC-EM: m/z $[M+H]^+ = 278$.

54-2: 5-Bromo-6-metoxi-1H-indol

Se añadieron secuencialmente 1-(2-amino-5-bromo-4-metoxifenil)-2-cloroetan-1-ona (500 mg, 1.8 mmol) y borohidruro de sodio (62 mg, 1.6 mmol) a 20 ml de dioxano y 2 ml de agua, y la mezcla se dejó reaccionar a 100°C durante la noche. La mezcla de reacción se añadió con agua, se extrajo con acetato de etilo, se concentró y se purificó mediante cromatografía preparativa en capa fina (éter de petróleo: acetato de etilo = 5:1) para obtener el compuesto del título (170 mg, 42%) en forma de un sólido amarillo. LC-EM: m/z $[M+H]^+ = 226$.

54-3: 5-Bromo-6-metoxiindolina

Se añadió 5-bromo-6-metoxi-1H-indol (100 mg, 0.45 mmol) a diclorometano (1 ml) y metanol (0.5 ml), y se añadió cianoborohidruro de sodio (56 mg, 0.89 mmol) a la mezcla de reacción. Luego se añadió ácido acético (1 ml) gota a gota al sistema de reacción y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se añadió con 10 ml de solución acuosa saturada de hidróxido de sodio para ajustar el pH a alcalino. Luego se extrajo la mezcla de reacción con acetato de etilo (50 ml $\times$ 3). La fase de acetato de etilo se lavó tres veces con agua y una vez con salmuera saturada, luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para obtener el compuesto del título (80 mg, 79%). LC-EM: m/z $[M+H]^+ = 228$.

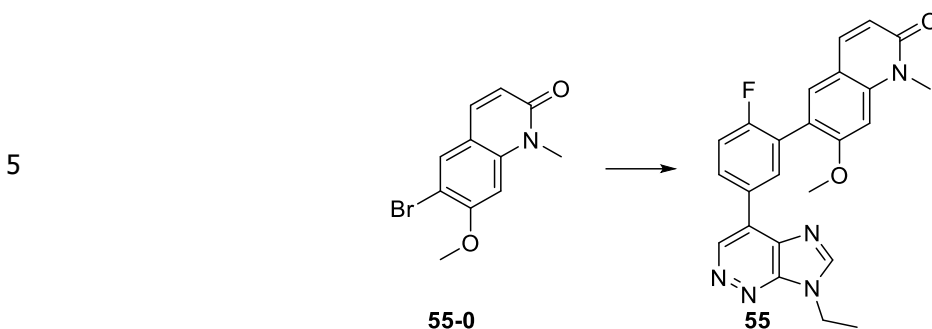
54-4: (5-Bromo-6-metoxiindol-1-il)(pirrolidin-1-il)metanona

Se añadieron 5-bromo-6-metoxiindolina (80 mg, 0.35 mmol), cloruro de pirrolidina-1-carbonilo (93.5 mg, 0.7 mmol) y trietilamina (106 mg, 1.05 mmol) a diclorometano (4 ml) y la mezcla se agitó a 30°C durante la noche. La mezcla de reacción se purificó directamente mediante cromatografía de capa fina (diclorometano/metanol = 20/1) para obtener el compuesto del título (20 mg, 18%). LC-EM: m/z $[M+H]^+ = 325$.

54: (5-(5-(7-Etil-7H-imidazo[4,5-c]piridazin-4-il)-2-fluorofenil)-6-metoxiindol-1-il)(pirrolidin-1-il)metanona

Siguiendo el mismo procedimiento experimental que en el ejemplo 1, (5-bromo-6-metoxiindol-1-il)(pirrolidin-1-il)metanona (20 mg, 0.062 mmol) y 7-etil-4-(4-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-7H-imidazo[4,5-c]piridazina (23 mg, 0.06 mmol) se utilizaron como materiales de partida para obtener el compuesto del título (9 mg, 27%). LC-EM: m/z $[M+H]^+ = 487$.

^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) 1.69 (br. s., 3 H) 1.94 (br. s., 4 H) 3.11 (t, $J = 8.07$ Hz, 2 H) 3.52 (br. s., 4 H) 3.82 (s, 3 H) 4.04 (t, $J = 8.31$ Hz, 2 H) 4.54 - 4.62 (m, 2 H) 7.13 (s, 2 H) 7.30 - 7.36 (m, 1 H) 8.16 (d, $J = 6.85$ Hz, 1 H) 8.21 - 8.30 (m, 2 H) 9.37 (s, 1 H).

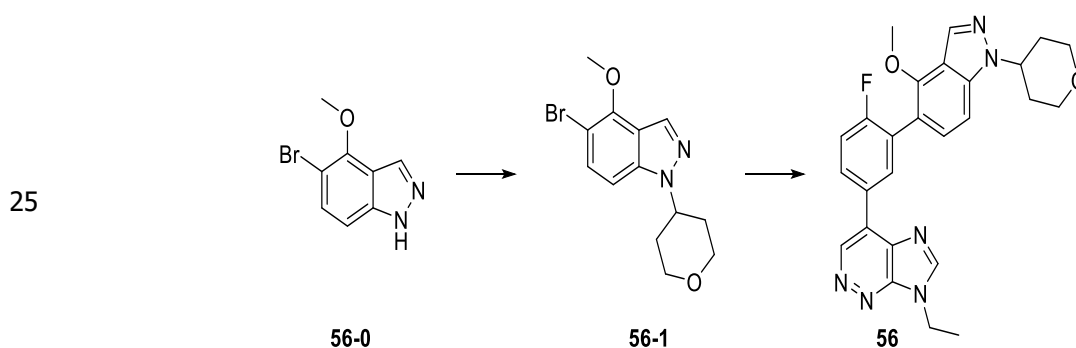
EJEMPLO 55

10 **55: 6-(5-(7-Etil-7H-imidazo[4,5-c]piridazin-4-il)-2-fluorofenil)-7-metoxi-1-metilquinolin-2(1H)-ona**

Siguiendo el mismo procedimiento experimental que en el ejemplo 1, 7-etil-4-(4-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-7H-imidazo[4,5-c]piridazina (136 mg, 0.37 mmol) y 6-bromo-7-metoxi-1-metilquinolin-2(1H)-ona (99 mg, 0.37 mmol) se utilizaron como materiales de partida para obtener el compuesto del título (90 mg, 57%) como un sólido blanco.

15 ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) 9.38 (s, 1 H) 8.26 - 8.34 (m, 2 H) 8.24 (dd, J = 6.85, 1.96 Hz, 1 H) 7.67 (d, J = 9.29 Hz, 1 H) 7.57 (s, 1 H) 7.36 (t, J = 9.05 Hz, 1 H) 6.87 (s, 1 H) 6.63 (d, J = 9.29 Hz, 1 H) 4.59 (q, J = 7.34 Hz, 2 H) 3.97 (s, 3 H) 3.79 (s, 3 H) 1.68 - 1.72 (m, 3 H). LC-EM: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 430$.

20

EJEMPLO 56

30 **56-1: 5-Bromo-4-metoxi-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-indazol**

Se disolvió 5-bromo-4-metoxi-1H-indazol (CAS: 850363-67-6, 250 mg, 1.1 mmol) en 10 ml de N,N-dimetilformamida, luego se añadieron metanosulfonato de tetrahidro-2H-piran-4-ilo (400 mg, 2.2 mmol) y carbonato de cesio (1 g, 3.3 mmol), y la mezcla se calentó a 70°C y se agitó durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua, se extrajo con acetato de etilo, se concentró y se purificó por cromatografía preparativa en capa fina (éter de petróleo: acetato de etilo = 3:1) para obtener el compuesto del título (240 mg, 70%) como un sólido blanco. LC-EM: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 311$.

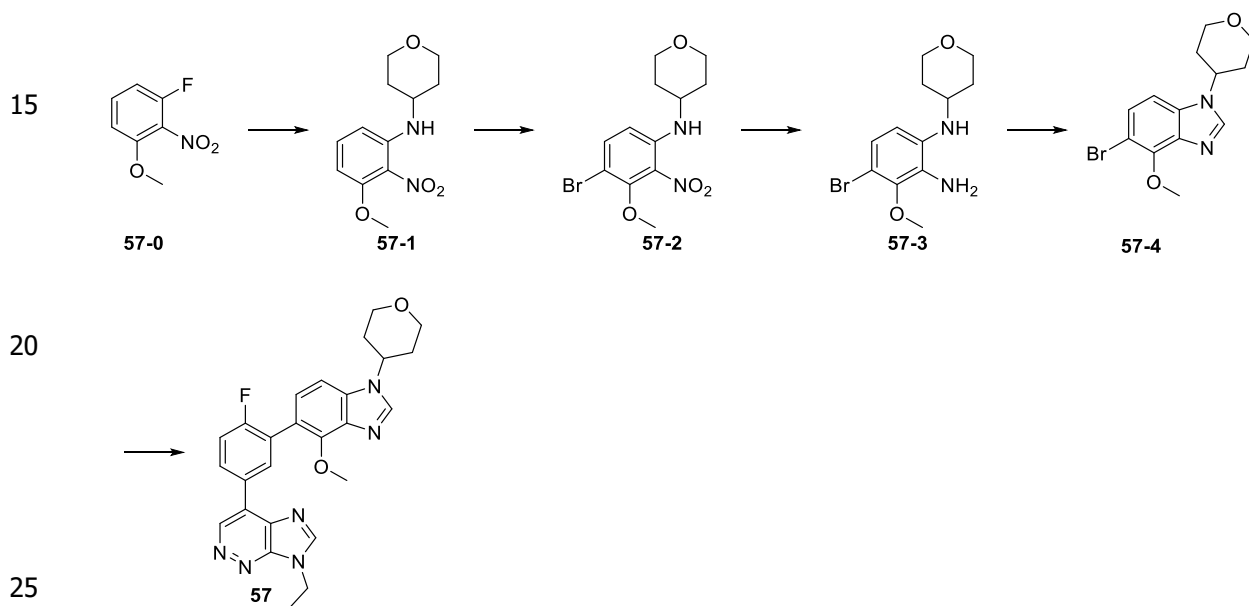
35

56: 7-Etil-4-(4-fluoro-3-(4-metoxi-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-indazol-5-il)fenil)-7H-imidazo[4,5-c]piridazina

Seguendo el mismo procedimiento experimental que en el ejemplo 1, 7-etil-4-(4-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-7H-imidazo[4,5-c]piridazina (129 mg, 0.35 mmol) y 5-bromo-4-metoxi-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-indazol (110 mg, 0.35 mmol) se utilizaron como materiales de partida para obtener el compuesto del título (50 mg, 30%) como un sólido blanco.

^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 9.39 (s, 1 H) 8.19 - 8.32 (m, 4 H) 7.33 - 7.45 (m, 2 H) 7.22 (d, J = 8.31 Hz, 1 H) 4.63 - 4.73 (m, 1 H) 4.59 (q, J = 7.34 Hz, 2 H) 4.13 - 4.27 (m, 5 H) 3.66 (t, J = 11.49 Hz, 2 H) 2.45 (qd, J = 12.23, 4.40 Hz, 2 H) 2.04 (d, J = 12.72 Hz, 2 H) 1.70 (t, J = 7.34 Hz, 3 H). LC-EM: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 473$.

EJEMPLO 57



57-1: N-(3-Metoxi-2-nitrofenil)tetrahydro-2H-piran-4-amina

Se añadieron 1-fluoro-3-metoxi-2-nitrobenceno (500 mg, 2.9 mmol), tetrahydro-2H-piran-4-amina (590 mg, 5.8 mmol) y carbonato de potasio (1200 mg, 8.8 mmol) a dimetilsulfóxido (20 ml). La mezcla se agitó a 90°C durante la noche. La mezcla de reacción se añadió con acetato de etilo (300 ml) y se lavó con agua (200 ml $\times$ 3). La fase de acetato de etilo se secó y se concentró para obtener el compuesto del título (730 mg, 99%). LC-EM: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 253$.

57-2: N-(4-Bromo-3-metoxi-2-nitrofenil)tetrahydro-2H-piran-4-amina

Se añadieron N-(3-metoxi-2-nitrofenil)tetrahydro-2H-piran-4-amina (730 mg, 2.9 mmol) y N-bromosuccinimida (620 mg, 3.48 mmol) a acetonitrilo (20 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se añadió con acetato de etilo (300

ml) y se lavó con agua (200 ml × 3). La fase de acetato de etilo se secó y se concentró para obtener el compuesto del título (750 mg, 75%). LC-EM: m/z $[M+H]^+ = 331$.

57-3: 4-Bromo-3-metoxi-*M*-(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)benceno-1,2-diamina

Se añadieron N-(4-bromo-3-metoxi-2-nitrofenil)tetrahydro-2*H*-piran-4-amina (750 mg, 2.3 mmol) y níquel Raney (100 mg, 1.7 mmol) a metanol (20 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se filtró y se concentró para obtener el compuesto del título (600 mg, 88%). LC-EM: m/z $[M+H]^+ = 301$.

57-4: 5-Bromo-4-metoxi-1-(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol

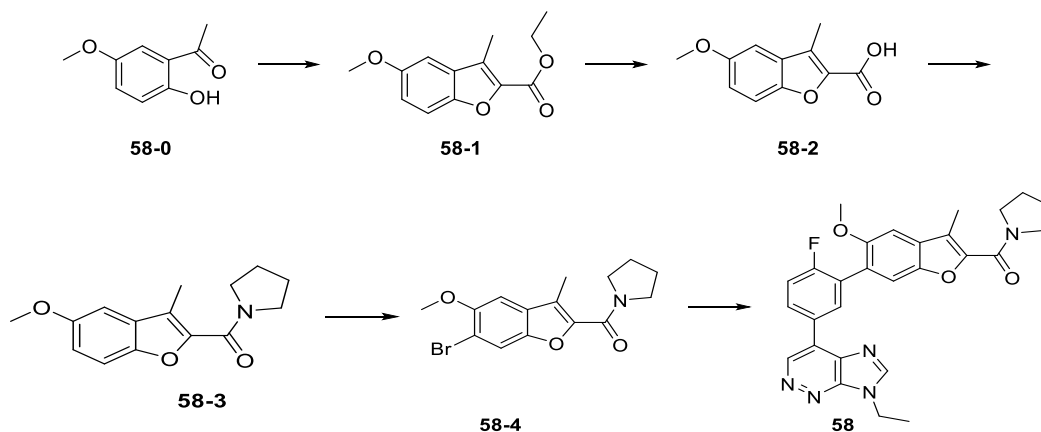
Se añadió 4-bromo-3-metoxi-*N*¹-(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)benceno-1,2-diamina (500 mg, 1.66 mmol) a ortoformiato de trietilo (20 ml). La mezcla se agitó a 90°C durante la noche. La mezcla de reacción se sometió directamente a cromatografía de capa fina (diclorometano/metanol = 30/1) para obtener el compuesto del título (400 mg, 70%). LC-EM: m/z $[M+H]^+ = 311$.

57: 7-Etil-4-(4-fluoro-3-(4-metoxi-1-(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-il)fenil)-7*H*-imidazo[4,5-*c*]piridazina

Siguiendo el mismo procedimiento experimental que en el ejemplo 1, 5-bromo-4-metoxi-1-(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol (100 mg, 0.32 mmol) y 7-etil-4-(4-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-7*H*-imidazo[4,5-*c*]piridazina (118 mg, 0.32 mmol) se utilizaron como materiales de partida para obtener el compuesto del título (35 mg, 22%).

¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1.68 (t, $J = 7.09$ Hz, 3 H) 2.13 - 2.28 (m, 4 H) 3.64 (t, $J = 11.00$ Hz, 2 H) 4.20 (d, $J = 10.27$ Hz, 2 H) 4.38 (s, 3 H) 4.44 (d, $J = 11.25$ Hz, 1 H) 4.57 (d, $J = 7.34$ Hz, 2 H) 7.19 (d, $J = 7.83$ Hz, 1 H) 7.25 - 7.40 (m, 2 H) 7.98 (br. s., 1 H) 8.14 - 8.34 (m, 3 H) 9.37 (s, 1 H). LC-EM: m/z $[M+H]^+ = 473$.

EJEMPLO 58



58-1: 5-Metoxi-3-metilbenzofuran-2-carboxilato de etilo

1-(2-hidroxi-5-metoxifenil)etan-1-ona (CAS: 705-15-7, 1 g, 6 mmol) se disolvió en 10 ml de N,N-dimetilformamida en una atmósfera de argón, luego se añadieron bromoacetato de etilo (1.3 g, 7.8 mmol) y carbonato de potasio (1.7 g, 4.5 mmol) y la mezcla se calentó a 100°C y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua, se extrajo con acetato de etilo y se concentró para obtener el compuesto del título (1 g, 71%) en forma de un sólido rojo. LC-EM: m/z [M+H]⁺ = 235.

58-2: Ácido 5-metoxi-3-metilbenzofuran-2-carboxílico

Se disolvió 5-metoxi-3-metilbenzofuran-2-carboxilato de etilo (1 g, 4.2 mmol) en 10 ml de etanol, luego se añadió una solución acuosa de hidróxido de sodio 4 M (10 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua, se neutralizó con ácido clorhídrico 1 M, se filtró para obtener el sólido y se secó para obtener el compuesto del título (600 mg, 70%) en forma de un sólido rojo. LC-EM: m/z [M+H]⁺ = 207.

58-3: (5-Metoxi-3-metilbenzofuran-2-il)(pirrolidin-1-il)metanona

Se añadieron secuencialmente ácido 5-metoxi-3-metilbenzofuran-2-carboxílico (600 mg, 2.9 mmol), hexafluorofosfato de 2-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (2.2 g, 5.8 mmol), pirrolidina (310 mg, 4.3 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (2 ml) a 10 ml de diclorometano, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de amonio, se secó y se concentró para obtener el compuesto del título crudo (1 g, 100%) como un sólido rojo. LC-EM: m/z [M+H]⁺ = 260.

58-4: (6-Bromo-5-metoxi-3-metilbenzofuran-2-il)(pirrolidin-1-il)metanona

Se disolvió (5-metoxi-3-metilbenzofuran-2-il)(pirrolidin-1-il)metanona (300 mg, 1 mmol) en 10 ml de acetonitrilo, luego se añadió N-bromosuccinimida (150 mg, 1 mmol) y la mezcla se calentó a 40°C y se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía de capa fina preparativa (éter de petróleo: acetato de etilo = 3:1) para obtener el compuesto del título (60 mg, 18%) en forma de un sólido blanco. LC-EM: m/z [M+H]⁺ = 338.

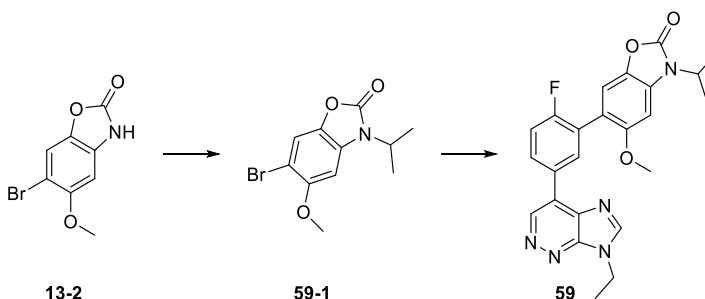
58: (6-(5-(7-Etil-7H-imidazo[4,5-c]piridazin-4-il)-2-fluorofenil)-5-metoxi-3-metilbenzofuran-2-il)(pirrolidin-1-il)metanona

Siguiendo el mismo procedimiento experimental que en el ejemplo 1, 7-etil-4-(4-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-7H-imidazo[4,5-c]piridazina (77 mg, 0.21 mmol) y (6-bromo-5-metoxi-3-metilbenzofuran-2-il)(pirrolidin-1-il)metanona (70 mg, 0.21 mmol) se utilizaron como materiales de partida para obtener el compuesto del título (15 mg, 14%) como un sólido blanco.

¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) 9.38 (s, 1 H) 8.28 (s, 2 H) 8.19 - 8.26 (m, 1 H)

7.47 (s, 1 H) 7.32 - 7.40 (m, 1 H) 7.11 (s, 1 H) 4.54 - 4.62 (m, 2 H) 3.87 - 3.95 (m, 5 H) 3.65 - 3.72 (m, 2 H) 2.60 (s, 3 H) 1.92 - 2.02 (m, 4 H) 1.66 - 1.73 (m, 3 H). LC-EM: m/z $[M+H]^+ = 500$.

EJEMPLO 59



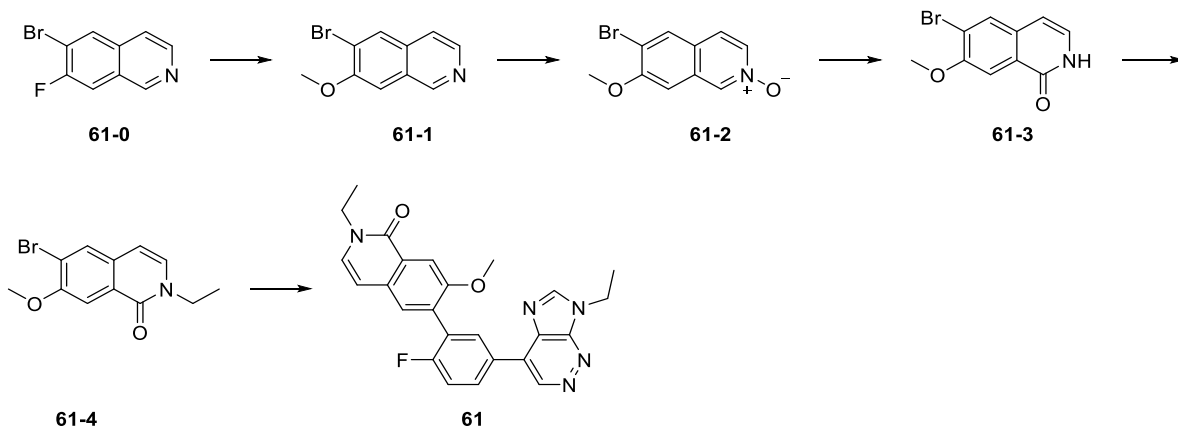
59-1: 6-Bromo-3-isopropil-5-metoxibenzo[d]oxazol-2(3H)-ona

Se disolvieron 6-bromo-5-metoxibenzo[d]oxazol-2(3H)-ona (1.0 g, 4.10 mmol), 2-yodopropano (17.4 ml, 122.95 mmol) y carbonato de cesio (2.67 g, 8.20 mmol) en dimetilsulfóxido (20.0 ml), y la mezcla se calentó a 80°C en un recipiente sellado y se dejó reaccionar durante 16 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua (100 ml), se extrajo con acetato de etilo (50 ml $\times$ 3), se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó por evaporación rotatoria hasta sequedad para obtener un producto crudo, que se purificó por HPLC para obtener el producto del título (344 mg, sólido blanco) con un rendimiento del 29%. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) 7.64 (s, 1 H), 7.19 (s, 1 H), 4.52 (m, 1 H), 3.89 (s, 3 H), 1.47 (d, $J = 6.9$ Hz, 6 H). LCEM: m/z $[M+H]^+ = 286.1$.

59: 6-(5-(7-Etil-7H-imidazo[4,5-c]piridazin-4-il)-2-fluorofenil)-3-isopropil-5-metoxibenzo[d]oxazol-2(3H)-ona

Siguiendo el mismo procedimiento experimental que en el ejemplo 1, 6-bromo-3-isopropil-5-metoxibenzo[d]oxazol-2(3H)-ona (244 mg, 0.85 mmol), ácido 5-(7-etil-7H-imidazo[4,5-c]piridazin-4-il)-2-fluorofenil)borónico (244 mg, 0.85 mmol), y carbonato de cesio (277.9 mg, 0.85 mmol) se utilizaron como materias primas para obtener el producto del título (144.1 mg, sólido blanco) con un rendimiento de 38%.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) 9.55 (s, 1 H), 8.86 (s, 1 H), 8.45 (m, 2 H), 7.50 (m, 1 H), 7.39 (s, 1 H), 7.22 (s, 1 H), 4.53 (m, 3 H), 3.84 (s, 3 H), 1.55 (m, 9 H). LCEM: m/z $[M+H]^+ = 448$.



61-1: 6-Bromo-7-metoxiisoquinolina

Se disolvió metóxido de sodio (1 g, 18 mmol) en 10 ml de metanol, luego se añadió 6-bromo-7-fluoroisoquinolina (CAS: 1258833-80-5, 1 g, 4,2 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua, se extrajo con acetato de etilo, se secó y se concentró para obtener el compuesto del título (800 mg, 80%) en forma de un sólido blanco. LC-EM: m/z $[M+H]^+ = 238$.

61-2: 2-Óxido de 6-bromo-7-metoxiisoquinolina

Se disolvió 6-bromo-7-metoxiisoquinolina (800 mg, 3.9 mmol) en 10 ml de diclorometano, luego se añadió ácido m-cloroperoxibenzoico (1.3 g, 8 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante cromatografía de capa fina preparativa (diclorometano: metanol = 40:1) para obtener el compuesto del título (700 mg, 80%) en forma de un sólido blanco. LC-EM: m/z $[M+H]^+ = 254$.

61-3: 6-Bromo-7-metoxiisoquinolin-1(2H)-ona

Se disolvió 2-óxido de 6-bromo-7-metoxiisoquinolina (700 mg, 2.7 mmol) en 10 ml de anhídrido acético y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas. Después de enfriar, se añadieron 20 ml de agua y la mezcla se calentó a reflujo durante otras 2 horas. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se concentró y se purificó mediante cromatografía de capa fina preparativa (diclorometano:metanol = 20:1) para obtener el compuesto del título (400 mg, 55%) en forma de un sólido de color marrón rojizo. LC-EM: m/z $[M+H]^+ = 254$.

61-4: 6-Bromo-2-etil-7-metoxiisoquinolin-1(2H)-ona

Se disolvió 6-bromo-7-metoxiisoquinolin-1(2H)-ona (100 mg, 0.39 mmol) en 5 ml de metanol, luego se añadieron carbonato de potasio (170 mg, 1.2 mmol) y 0.2 ml de yodoetano, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadieron 20 ml de agua a la mezcla de reacción, se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se concentró y se purificó por cromatografía de capa fina preparativa (diclorometano:metanol = 20:1) para obtener el compuesto del título (60 mg, 55%) en forma de un sólido amarillo. LC-EM: m/z $[M+H]^+ = 282$.

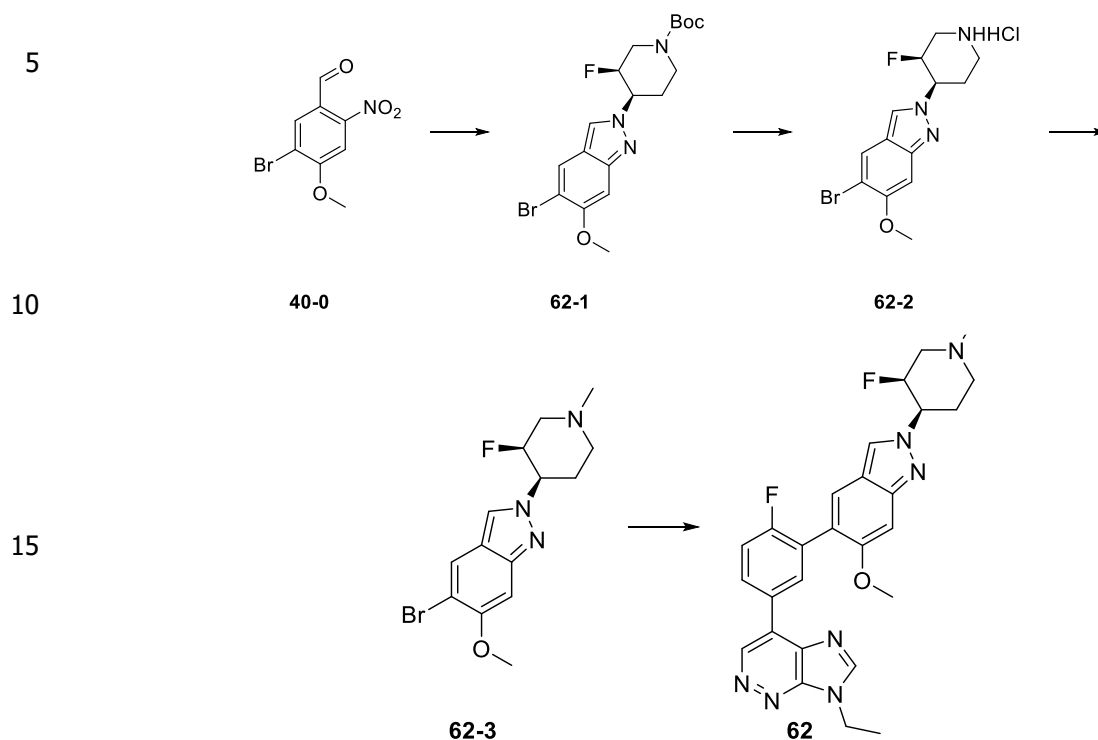
61: 2-Etil-6-(5-(7-etil-7H-imidazo[4,5-c]piridazin-4-il)-2-fluorofenil)-7-metoxiisoquinolin-1(2H)-ona

Siguiendo el mismo procedimiento experimental que en el ejemplo 1, 7-etil-4-(4-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-7H-imidazo[4,5-c]piridazina (78 mg, 0.21 mmol) y 6-bromo-2-etil-7-metoxiisoquinolin-1(2H)-ona (60 mg, 0.21 mmol) se utilizaron como materiales de partida para obtener el compuesto del título (50 mg, 54%) como un sólido blanco.

^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) 9.38 (s, 1 H) 8.20 - 8.38 (m, 3 H) 7.98 (s, 1 H) 7.55 (s, 1 H) 7.36 (t, $J = 9.05$ Hz, 1 H) 7.03 (d, $J = 7.34$ Hz, 1 H) 6.53 (d, $J = 7.34$ Hz, 1 H) 4.58 (q, $J = 7.17$ Hz, 2 H) 4.11 (q, $J = 7.34$ Hz, 2 H) 3.95 (s, 3 H) 1.69 (t, $J = 7.34$ Hz, 3 H) 1.41 (t, $J = 7.09$

Hz, 3 H). LC-EM: m/z $[M+H]^+ = 444$.

EJEMPLO 62



62-1: (3*S*,4*R*)-4-(5-bromo-6-metoxi-2*H*-indazol-2-il)-3-fluoropiperidina-1-carboxilato de terc-butilo

Seguendo el mismo procedimiento experimental que en el método de síntesis de 40-1 y 40-2 en el ejemplo 40, 5-bromo-4-metoxi-2-nitrobenzaldehído (300 mg, 1.15 mmol) y (3*S*,4*R*)-4-amino-3-fluoropiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (500 mg, 2.29 mmol) se utilizaron como materiales de partida para obtener el compuesto del título (250 mg, 51%) como un líquido aceitoso de color amarillo claro. LC-EM: m/z $[M+H]^+ = 428$, 430.

62-2: Clorhidrato de 5-bromo-2-((3*S*,4*R*)-3-fluoropiperidin-4-il)-6-metoxi-2*H*-indazol

Seguendo el mismo procedimiento experimental que en el método de síntesis de 46-3 en el ejemplo 46, (3*S*,4*R*)-4-(5-bromo-6-metoxi-2*H*-indazol-2-il)-3-fluoropiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (250 mg, 0.58 mmol) se utilizó como material de partida para obtener el compuesto del título (203 mg, producto crudo) como un sólido amarillo. LC-EM: m/z $[M+H]^+ = 328$, 330.

62-3: 5-Bromo-2-((3*S*,4*R*)-3-fluoro-1-metilpiperidin-4-il)-6-metoxi-2*H*-indazol

Seguendo el mismo procedimiento experimental que en el método de síntesis de 46-4 en el ejemplo 46, clorhidrato de 5-bromo-2-((3*S*,4*R*)-3-fluoropiperidin-4-il)-6-metoxi-2*H*-indazol (203

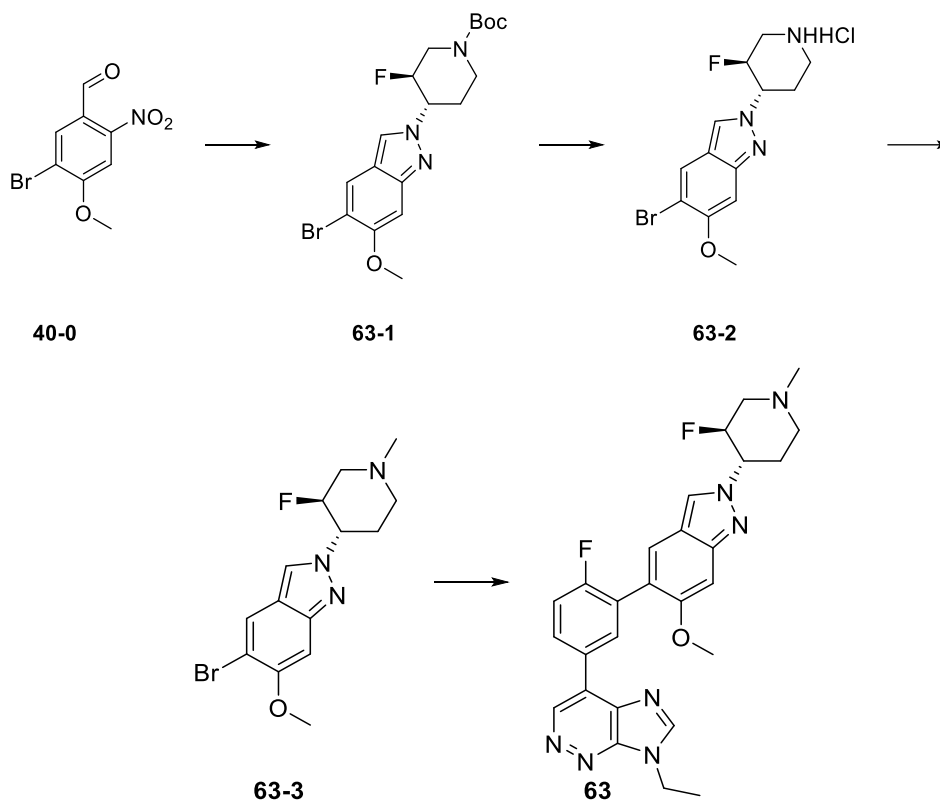
mg, 0.58 mmol) se utilizó como material de partida para obtener el compuesto del título (150 mg, 76%) como un líquido aceitoso amarillo. LC-EM: m/z $[M+H]^+ = 342, 344$.

62: 7-Etil-4-(4-fluoro-3-(2-((3*S*,4*R*)-3-fluoro-1-metilpiperidin-4-il)-6-metoxi-2*H*-indazol-5-il)fenil)-7*H*-imidazo[4,5-*c*]piridazina

5 Siguiendo el mismo procedimiento experimental que en el ejemplo 1, 5-bromo-2-((3*S*,4*R*)-3-fluoro-1-metilpiperidin-4-il)-6-metoxi-2*H*-indazol (150 mg, 0.439 mmol) y 7-etil-4-(4-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-7*H*-imidazo[4,5-*c*]piridazina (162 mg, 0.439 mmol) se utilizaron como materiales de partida para obtener el compuesto del título (18 mg, 8%) como un sólido marrón.

10 ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ 9.38 (s, 1 H), 8.27 (s, 2 H), 8.22 (d, $J = 5.4$ Hz, 1 H), 8.07 (s, 1 H), 7.65 (s, 1 H), 7.33 (t, $J = 8.8$ Hz, 1 H), 7.07 (s, 1 H), 5.37 - 5.02 (m, 1 H), 4.69 - 4.52 (m, 3 H), 3.87 (s, 3 H), 3.35 (br. s., 1 H), 3.16 (br. s., 1 H), 2.71 - 2.57 (m, 1 H), 2.49 - 2.27 (m, 5 H), 2.22 (br. s., 1 H), 1.69 (s, 3 H). LC-EM: m/z $[M+H]^+ = 504$.

EJEMPLO 63



63-1: (3*S*,4*S*)-4-(5-bromo-6-metoxi-2*H*-indazol-2-il)-3-fluoropiperidina-1-carboxilato de terc-butilo

35 Siguiendo el mismo procedimiento experimental que en el método de síntesis de 40-1

y 40-2 en el ejemplo 40, 5-bromo-4-metoxi-2-nitrobenzaldehído (300 mg, 1.15 mmol) y (3*S*,4*S*)-4-amino-3-fluoropiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (500 mg, 2.29 mmol) se utilizaron como materiales de partida para obtener el compuesto del título (280 mg, 57%) como un líquido aceitoso de color amarillo claro. LC-EM: m/z $[M+H]^+ = 428, 430$.

5 **63-2: Clorhidrato de 5-bromo-2-((3*S*,4*S*)-3-fluoropiperidin-4-il)-6-metoxi-2*H*-indazol**

 Siguiendo el mismo procedimiento experimental que en el método de síntesis de 46-3 en el ejemplo 46, (3*S*,4*S*)-4-(5-bromo-6-metoxi-2*H*-indazol-2-il)-3-fluoropiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (280 mg, 0.65 mmol) se utilizó como material de partida para obtener el compuesto del
10 título (227 mg, producto crudo) como un sólido amarillo. LC-EM: m/z $[M+H]^+ = 328, 330$.

63-3: 5-Bromo-2-((3*S*,4*S*)-3-fluoro-1-metilpiperidin-4-il)-6-metoxi-2*H*-indazol

 Siguiendo el mismo procedimiento experimental que en el método de síntesis de 46-4 en el ejemplo 46, clorhidrato de 5-bromo-2-((3*S*,4*S*)-3-fluoropiperidin-4-il)-6-metoxi-2*H*-indazol (227
15 mg, 0.65 mmol) se utilizó como material de partida para obtener el compuesto del título (180 mg, 81%) como un sólido blanco. LC-EM: m/z $[M+H]^+ = 342, 344$.

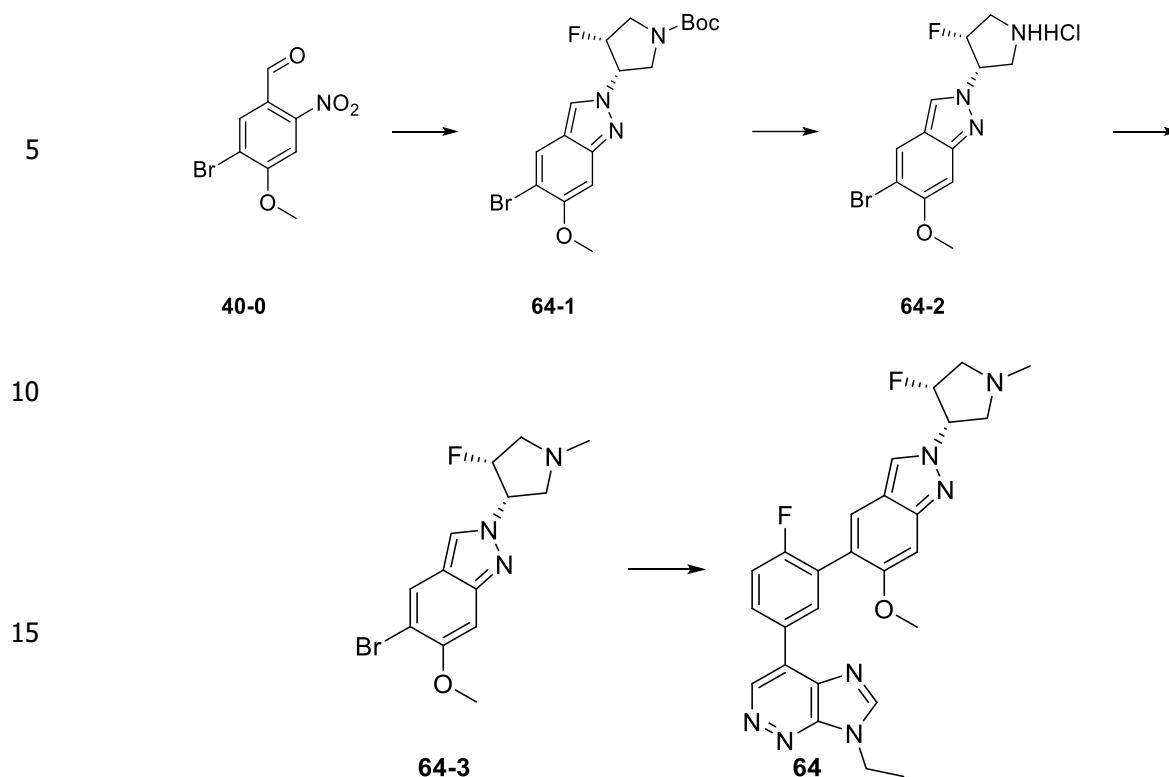
63: 7-Etil-4-(4-fluoro-3-(2-((3*S*,4*S*)-3-fluoro-1-metilpiperidin-4-il)-6-metoxi-2*H*-indazol-5-il)fenil)-7*H*-imidazo[4,5-*c*]piridazina

 Siguiendo el mismo procedimiento experimental que en el ejemplo 1, 5-bromo-2-
20 ((3*S*,4*S*)-3-fluoro-1-metilpiperidin-4-il)-6-metoxi-2*H*-indazol (170 mg, 0.497 mmol) y 7-etil-4-(4-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-7*H*-imidazo[4,5-*c*]piridazina (183 mg, 0.497 mmol) se utilizaron como materiales de partida para obtener el compuesto del título (89 mg, 36%) como un sólido blanquecino.

¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ 9.38 (s, 1 H), 8.27 (s, 2 H), 8.21 (d, $J = 6.8$
25 Hz, 1 H), 7.99 (s, 1 H), 7.63 (s, 1 H), 7.33 (t, $J = 9.0$ Hz, 1 H), 7.13 (s, 1 H), 5.32 - 4.97 (m, 1 H), 4.57 (q, $J = 7.0$ Hz, 2 H), 4.35 (d, $J = 11.7$ Hz, 1 H), 3.87 (s, 3 H), 3.40 - 3.29 (m, 1 H), 2.99 (d, $J = 10.8$ Hz, 1 H), 2.57 - 2.35 (m, 3 H), 2.30 - 2.16 (m, 3 H), 1.68 (t, $J = 7.3$ Hz, 3 H). LC-EM: m/z $[M+H]^+ = 504$.

30

35

EJEMPLO 64

64-1: (3*S*,4*R*)-3-(5-bromo-6-metoxi-2*H*-indazol-2-il)-4-fluoropirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo

Seguendo el mismo procedimiento experimental que en el método de síntesis de 40-1 y 40-2 en el ejemplo 40, 5-bromo-4-metoxi-2-nitrobenzaldehído (500 mg, 1.92 mmol) y (3*S*,4*R*)-3-amino-4-fluoropirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (783 mg, 3.84 mmol) se utilizaron como materiales de partida para obtener el compuesto del título (760 mg, 95%) como un líquido aceitoso de color amarillo claro. LC-EM: m/z $[M+H]^+ = 414, 416$.

64-2: Clorhidrato de 5-Bromo-2-((3*S*,4*R*)-4-fluoropirrolidin-3-il)-6-metoxi-2*H*-indazol

Seguendo el mismo procedimiento experimental que en el método de síntesis de 46-3 en el ejemplo 46, (3*S*,4*R*)-3-(5-bromo-6-metoxi-2*H*-indazol-2-il)-4-fluoropirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (760 mg, 1.84 mmol) se utilizó como material de partida para obtener el compuesto del título (720 mg, producto crudo) como un sólido amarillo. LC-EM: m/z $[M+H]^+ = 314, 316$.

64-3: 5-Bromo-2-((3*S*,4*R*)-4-fluoro-1-metilpirrolidin-3-il)-6-metoxi-2*H*-indazol

Seguendo el mismo procedimiento experimental que en el método de síntesis de 46-4 en el ejemplo 46, clorhidrato de 5-bromo-2-((3*S*,4*R*)-4-fluoropirrolidin-3-il)-6-metoxi-2*H*-indazol (720 mg, 2.06 mmol) se utilizó como material de partida para obtener el compuesto del título (150 mg,

22%) como un líquido aceitoso amarillo. LC-EM: m/z $[M+H]^+ = 414, 416$.

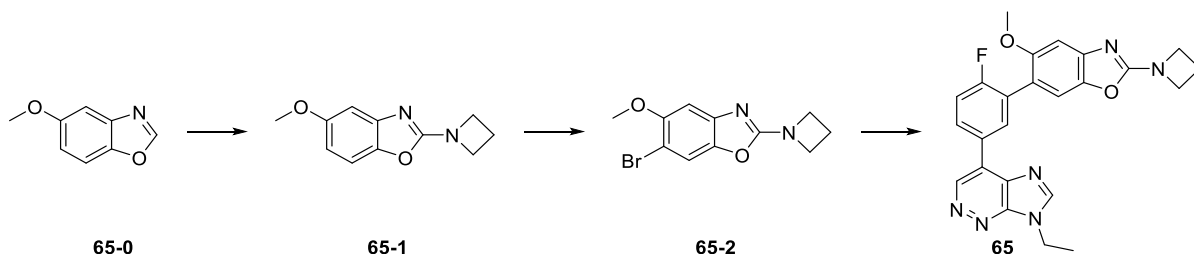
64: 7-Etil-4-(4-fluoro-3-(2-((3*S*,4*R*)-4-fluoro-1-metilpirrolidin-3-il)-6-metoxi-2*H*-indazol-5-il)fenil)-7*H*-imidazo[4,5-*c*]piridazina

5 Siguiendo el mismo procedimiento experimental que en el ejemplo 1, 5-bromo-2-((3*S*,4*R*)-4-fluoro-1-metilpirrolidin-3-il)-6-metoxi-2*H*-indazol (150 mg, 0.46 mmol) y 7-etil-4-(4-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-7*H*-imidazo[4,5-*c*]piridazina (169 mg, 0.46 mmol) se utilizaron como materiales de partida para obtener el compuesto del título (60 mg, 27%) como un sólido marrón.

10 ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) 9.37 (s, 1 H), 8.30 - 8.24 (m, 2 H), 8.23 - 8.18 (m, 1 H), 8.12 (s, 1 H), 7.62 (s, 1 H), 7.32 (t, $J = 8.8$ Hz, 1 H), 7.08 (s, 1 H), 5.42 - 5.19 (m, 2 H), 4.56 (q, $J = 7.3$ Hz, 2 H), 3.86 (s, 3 H), 3.37 - 3.30 (m, 1 H), 3.27 - 3.12 (m, 2 H), 3.11 - 2.96 (m, 1 H), 2.52 (s, 3 H), 1.67 (t, $J = 7.3$ Hz, 3 H). LC-EM: m/z $[M+H]^+ = 490$.

EJEMPLO 65

15



65-1: 2-(Azetidin-1-il)-5-metoxibenzo[*d*]oxazol

25 Se disolvió 5-metoxibenzo[*d*]oxazol (400 mg, 2.7 mmol) en 10 ml de acetonitrilo, luego se añadieron azetidina (300 mg, 5.3 mmol), NIS (30 mg, 0.13 mmol), ácido acético (0.5 ml) y peróxido de hidrógeno al 30% (0.6 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua, se extrajo con diclorometano, se concentró y se purificó mediante cromatografía de capa fina preparativa (éter de petróleo: acetato de etilo = 2:1) para obtener el compuesto del título (70 mg, 4%) en forma de un sólido marrón. LC-EM: m/z $[M+H]^+ = 205$.

65-2: 2-(Azetidin-1-il)-6-bromo-5-metoxibenzo[*d*]oxazol

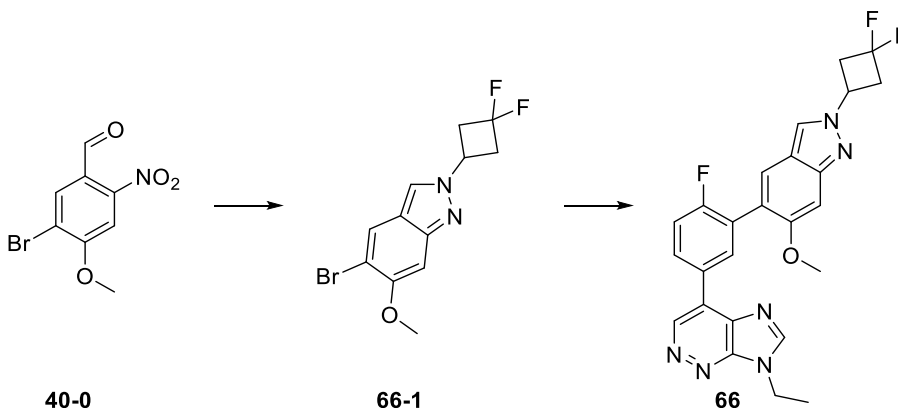
30 Se disolvió 2-(azetidin-1-il)-5-metoxibenzo[*d*]oxazol (70 mg, 0.34 mmol) en 10 ml de acetonitrilo, luego se añadió N-bromosuccinimida (30 mg, 0.17 mmol) y la mezcla se calentó a 40°C y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía de capa fina preparativa (diclorometano: metanol = 20:1) para obtener el compuesto del título (55 mg, 57%) en forma de un sólido marrón. LC-EM: m/z $[M+H]^+ = 283$.

35 **65: 2-(Azetidin-1-il)-6-(5-(7-etil-7*H*-imidazo[4,5-*c*]piridazin-4-il)-2-fluorofenil)-5-metoxibenzo[*d*]oxazol**

Siguiendo el mismo procedimiento experimental que en el ejemplo 1, 7-etil-4-(4-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-7*H*-imidazo[4,5-*c*]piridazina (72 mg, 0.19 mmol) y 2-(azetidin-1-il)-6-bromo-5-metoxibenzo[*d*]oxazol (55 mg, 0.19 mmol) se utilizaron como materiales de partida para obtener el compuesto del título (40 mg, 48%) como un sólido blanco.

¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) 9.38 (s, 1 H) 8.23 - 8.32 (m, 2 H) 8.21 (dd, *J* = 7.09, 2.20 Hz, 1 H) 7.33 (t, *J* = 9.05 Hz, 1 H) 7.26 (s, 1 H) 7.06 (s, 1 H) 4.58 (q, *J* = 7.34 Hz, 2 H) 4.32 (t, *J* = 7.58 Hz, 4 H) 3.83 (s, 3 H) 2.53 (quin, *J* = 7.58 Hz, 2 H) 1.69 (t, *J* = 7.34 Hz, 3 H). LC-EM: *m/z* [M+H]⁺ = 445.

EJEMPLO 66



66-1: 5-Bromo-2-(3,3-difluorociclobutil)-6-metoxi-2*H*-indazol

Siguiendo el mismo procedimiento experimental que en el método de síntesis de 40-1 y 40-2 en el ejemplo 40. 5-bromo-4-metoxi-2-nitrobenzaldehído (200 mg, 0.77 mmol) y 3,3-difluorociclobutan-1-amina (165 mg, 1.54 mmol) se utilizaron como materiales de partida para obtener el compuesto del título (150 mg, 62%) como un líquido aceitoso de color amarillo claro. LC-EM: *m/z* [M+H]⁺ = 317, 319.

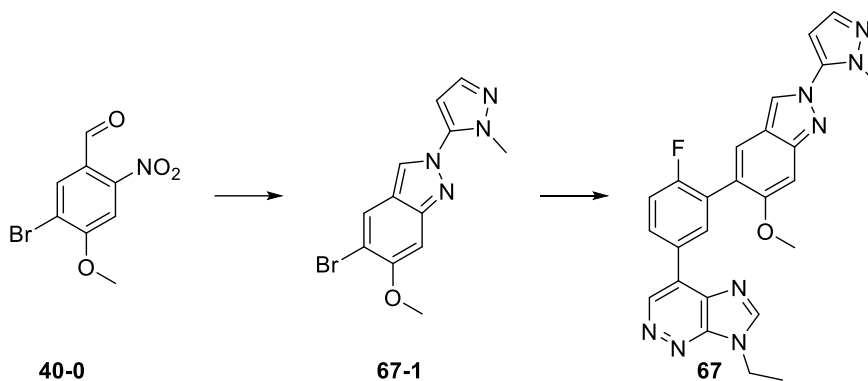
66: 4-(3-(2-(3,3-Difluorociclobutil)-6-metoxi-2*H*-indazol-5-il)-4-fluorofenil)-7-etil-7*H*-imidazo[4,5-*c*]piridazina

Siguiendo el mismo procedimiento experimental que en el ejemplo 1, 5-bromo-2-(3,3-difluorociclobutil)-6-metoxi-2*H*-indazol (150 mg, 0.475 mmol) y 7-etil-4-(4-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-7*H*-imidazo[4,5-*c*]piridazina (175 mg, 0.475 mmol) se utilizaron como materiales de partida para obtener el compuesto del título (120 mg, 53%) como un sólido blanco.

¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ = 9.38 (s, 1 H), 8.27 (br. s., 2 H), 8.20 (d, *J* = 6.8 Hz, 1 H), 7.95 (s, 1 H), 7.60 (s, 1 H), 7.33 (t, *J* = 8.8 Hz, 1 H), 7.13 (s, 1 H), 4.95 (d, *J* = 5.9

Hz, 1 H), 4.58 (q, $J = 7.3$ Hz, 2 H), 3.87 (s, 3 H), 3.52 - 3.37 (m, 2 H), 3.23 (d, $J = 8.3$ Hz, 2 H), 1.69 (t, $J = 7.3$ Hz, 3 H). LC-EM: m/z $[M+H]^+ = 479$.

EJEMPLO 67



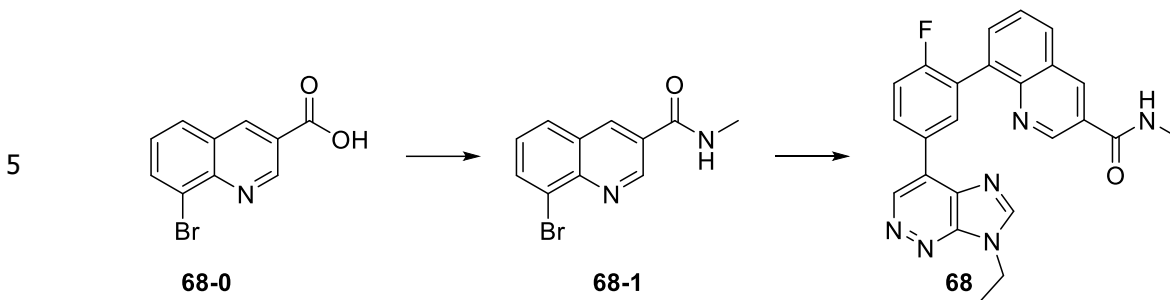
67-1: 5-Bromo-6-metoxi-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2H-indazol

Seguendo el mismo procedimiento experimental que en el método de síntesis de 40-1 y 40-2 en el ejemplo 40. 5-bromo-4-metoxi-2-nitrobenzaldehído (200 mg, 0.77 mmol) y 1-metil-1H-pirazol-5-amina (224 mg, 2.31 mmol) se utilizaron como materiales de partida para obtener el compuesto del título (50 mg, 21%) como un sólido blanco. LC-EM: m/z $[M+H]^+ = 307, 309$.

67: 7-Etil-4-(4-fluoro-3-(6-metoxi-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2H-indazol-5-il)fenil)-7H-imidazo[4,5-c]piridazina

Seguendo el mismo procedimiento experimental que en el ejemplo 1, 5-bromo-6-metoxi-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2H-indazol (50 mg, 0.16 mmol) y 7-etil-4-(4-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-7H-imidazo[4,5-c]piridazina (59 mg, 0.16 mmol) se utilizaron como materiales de partida para obtener el compuesto del título (12 mg, 16%) como un sólido amarillo.

^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO- d) $\delta = 9.39$ (s, 1 H), 8.33 - 8.26 (m, 2 H), 8.25 - 8.21 (m, 1 H), 8.14 (s, 1 H), 7.69 (s, 1 H), 7.57 (d, $J = 2.0$ Hz, 1 H), 7.35 (t, $J = 8.8$ Hz, 1 H), 7.12 (s, 1 H), 6.43 (d, $J = 2.0$ Hz, 1 H), 4.58 (q, $J = 7.3$ Hz, 2 H), 3.99 (s, 3 H), 3.90 (s, 3 H), 1.69 (t, $J = 7.3$ Hz, 3 H). LC-EM: m/z $[M+H]^+ = 469$.

EJEMPLO 68**68-1: 8-Bromo-N-metilquinolina-3-carboxamida**

10 Se añadieron ácido 8-bromoquinolin-3-carboxílico (80 mg, 0.32 mmol), clorhidrato de metilamina (65 mg, 0.96 mmol), hexafluorofosfato de 2-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (360 mg, 0.96 mmol) y trietilamina (97 mg, 0.96 mmol) a diclorometano (5 ml). La mezcla se agitó a 40°C durante la noche. La mezcla de reacción se sometió directamente a cromatografía de capa fina (diclorometano/metanol = 20/1) para obtener el compuesto del título (20 mg, 24%). LC-EM: m/z [M+H]⁺ = 265.

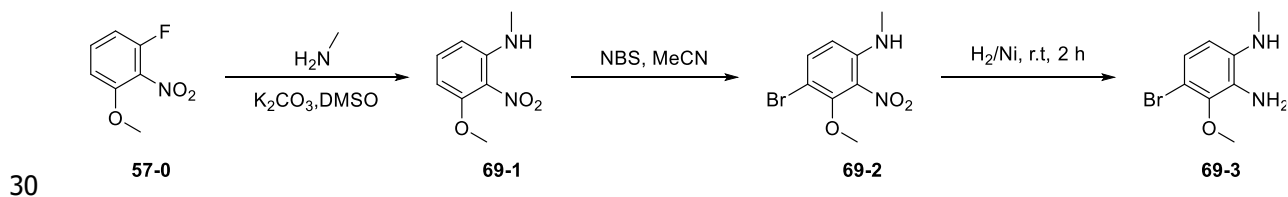
15

68: 8-(5-(7-Etil-7H-imidazo[4,5-c]piridazin-4-il)-2-fluorofenil)-N-metilquinolina-3-carboxamida

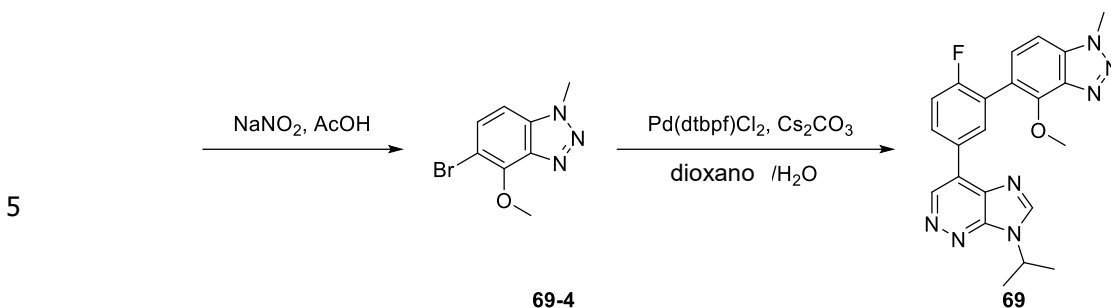
20 Siguiendo el mismo procedimiento experimental que en el ejemplo 1, 8-bromo-N-metilquinolina-3-carboxamida (20 mg, 0.076 mmol) y 7-etil-4-(4-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-7H-imidazo[4,5-c]piridazina (28 mg, 0.076 mmol) se utilizaron como materiales de partida para obtener el compuesto del título (10 mg, 31%).

¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1.69 - 1.78 (m, 3 H) 3.10 (br. s., 3 H) 4.57 (d, *J* = 6.85 Hz, 2 H) 6.52 (br. s., 1 H) 7.43 (br. s., 1 H) 7.71 (br. s., 1 H) 7.85 - 8.06 (m, 2 H) 8.20 - 8.45 (m, 3 H) 8.70 (br. s., 1 H) 9.23 (br. s., 1 H) 9.40 (br. s., 1 H). LC-EM: m/z [M+H]⁺ = 427.

25

EJEMPLO 69

35



69-1: 3-Metoxi-*N*-metil-2-nitroanilina

10 Siguiendo el mismo procedimiento experimental que en el método de síntesis de 57-1 en el ejemplo 57, 1-fluoro-3-metoxi-2-nitrobenceno (800 mg, 4.7 mmol) y clorhidrato de metilamina (635 mg, 9.4 mmol) se utilizaron como materiales de partida para obtener el compuesto del título (700 mg, rendimiento: 53%) como un líquido aceitoso de color rojo. LC-EM: m/z $[M+H]^+ = 183$.

69-2: 4-Bromo-3-metoxi-*N*-metil-2-nitroanilina

15 Siguiendo el mismo procedimiento experimental que en el método de síntesis de 57-2 en el ejemplo 57, 3-metoxi-*N*-metil-2-nitroanilina (700 mg, 3.8 mmol) se utilizó como material de partida para obtener el compuesto del título (914 mg, rendimiento: 91%) como un líquido aceitoso amarillo. LC-EM: m/z $[M+H]^+ = 261$.

69-3: 4-Bromo-3-metoxi-*N*-metilbenceno-1,2-diamina

20 Siguiendo el mismo procedimiento experimental que en el método de síntesis de 57-3 en el ejemplo 57, 4-bromo-3-metoxi-*N*-metil-2-nitroanilina (914 mg, 3.5 mmol) se utilizó como material de partida para obtener el compuesto del título (0.116 g, rendimiento: 55%) como un sólido amarillo. LC-EM: m/z $[M+H]^+ = 231$.

69-4: 5-Bromo-4-metoxi-1-metil-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol

25 Se disolvió 4-bromo-3-metoxi-*N*-metilbenceno-1,2-diamina (696 mg, 3.0 mmol) en ácido acético (7 ml), luego se añadió gota a gota una solución acuosa (5 ml) de nitrito de sodio (414 mg, 6.0 mmol) al sistema a 0°C, y la mezcla se agitó a 0°C durante 30 minutos para completar la reacción. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo: acetato de etilo = 1:1) para obtener el compuesto del título (365 mg, rendimiento: 50%)
30 como un sólido amarillo. LC-EM: m/z $[M+H]^+ = 242$.

69: 4-(4-Fluoro-3-(4-metoxi-1-metil-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-il)fenil)-7-isopropil-7*H*-imidazo[4,5-*c*]piridazina

35 Siguiendo el mismo procedimiento experimental que en el ejemplo 1, 5-bromo-4-metoxi-1-metil-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol (242 mg, 1.0 mmol) y ácido (2-fluoro-5-(7-isopropil-7*H*-imidazo[4,5-*c*]piridazin-4-il)fenil)borónico (314 mg, 1.1 mmol) se utilizaron como materiales de partida

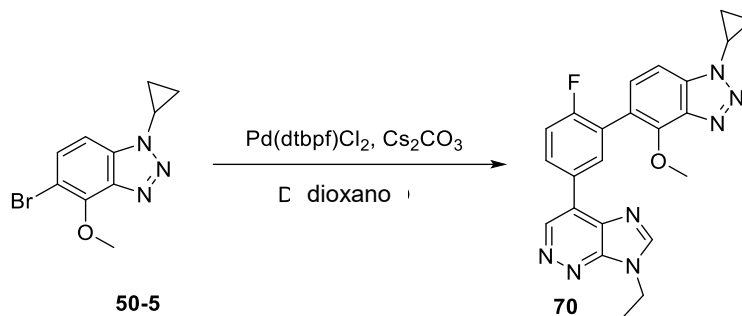
para obtener el compuesto del título (157 mg, rendimiento: 38%).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) 9.41 (s, 1 H), 8.38 (s, 1 H), 8.34 - 8.22 (m, 2 H), 7.48 (d, 1 H), 7.38 (t, 1 H), 7.18 (d, 1 H), 5.32 - 5.07 (m, 1 H), 4.61 (s, 3 H), 4.31 (s, 3 H), 1.77 (d, $J = 6.7$ Hz, 6 H). LC-EM: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 418$.

5

EJEMPLO 70

10



70: 4-(3-(1-Ciclopropil-4-metoxi-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-4-fluorofenil)-7-etil-7H-imidazo[4,5-c]piridazina

15

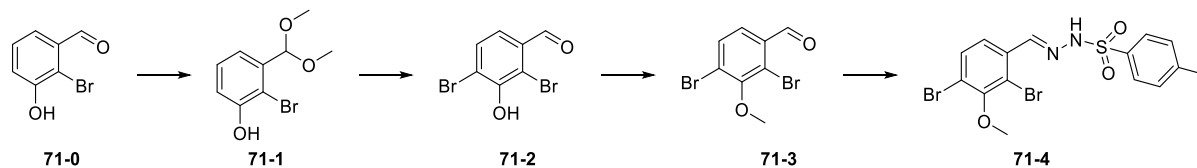
Siguiendo el mismo procedimiento experimental que en el ejemplo 1, 5-bromo-1-ciclopropil-4-metoxi-1H-benzo[d][1,2,3]triazol (100 mg, 0.37 mmol) y ácido (5-(7-etil-7H-imidazo[4,5-c]piridazin-4-il)-2-fluorofenil)borónico (126 mg, 0.45 mmol) se utilizaron como materiales de partida para obtener el compuesto del título (83 mg, sólido blanco) con un rendimiento del 41%.

20

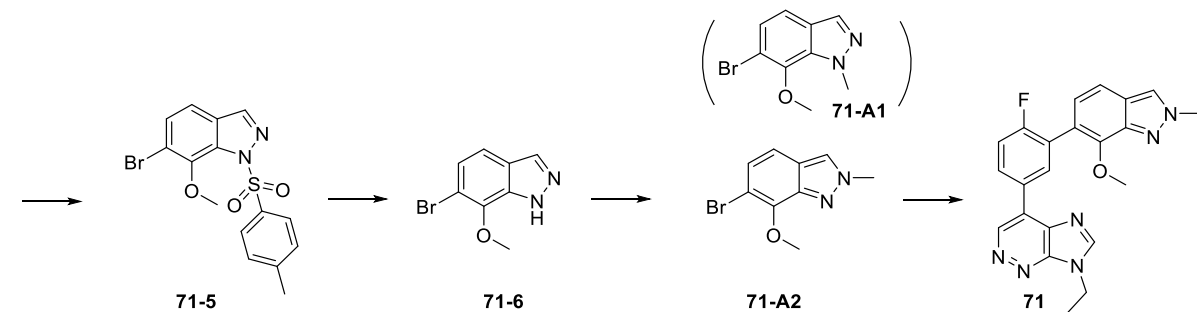
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) 9.41 (s, 1 H), 8.38 - 8.21 (m, 3 H), 7.48 (d, 1 H), 7.38 (t, 1 H), 7.33 (d, 1 H), 4.65 - 4.49 (m, 5 H), 3.84 - 3.72 (m, 1 H), 1.70 (t, $J = 7.3$ Hz, 3 H), 1.46 - 1.38 (m, 2 H), 1.37 - 1.30 (m, 2 H). LC-EM: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 430$.

EJEMPLO 71

25



30



35

71-1: 2-Bromo-3-(dimetoximetil)fenol

Se añadió 2-bromo-3-(dimetoximetil)fenol (5338 mg, 20 mmol) a cloroformo (10 ml) y la mezcla se agitó a 0°C durante 10 minutos. Se disolvió bromo líquido (1.8 g, 12 mmol) en cloroformo (10 ml) y se añadió lentamente gota a gota a la mezcla de reacción a 0°C. Una vez completada la adición gota a gota, la mezcla se hizo reaccionar a 0°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se templó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (50 ml), se extrajo con diclorometano y se concentró. El intermedio resultante se disolvió en diclorometano (20 ml), luego se añadió ácido trifluoroacético (2 ml) y la mezcla se agitó a 25°C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró y se sometió a cromatografía en columna (éter de petróleo/acetato de etilo = 6/1) para obtener el compuesto del título (570 mg, 10%) como un sólido amarillo. LC-EM: m/z [M+H]⁺ = 279, 281, 283.

Se añadieron 2,4-dibromo-3-hidroxibenzaldehído (570 mg, 2.036 mmol), carbonato de potasio (2484 mg, 18 mmol) y yodometano (1406 mg, 9.9 mmol) a acetonitrilo (5 ml) y la mezcla se dejó reaccionar a 50°C durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua (50 ml), se extrajo con acetato de etilo y se concentró para obtener el compuesto del título crudo (688 mg) como un sólido amarillo. LC-EM: m/z [M+H]⁺ = 293, 295, 297.

Se añadieron 2,4-dibromo-3-metoxibenzaldehído (688 mg, 2.340 mmol) y p-toluenosulfonil hidrazida (1637 mg, 8.8 mmol) a etanol (5 ml) y la mezcla se dejó reaccionar a 80°C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró y se sometió a cromatografía en columna (diclorometano/metanol = 30/1) para obtener el compuesto del título (717 mg, 66%) en forma de un sólido amarillo. LC-EM; m/z [M+H]⁺ = 461, 463, 465.

Se añadieron N'-(2,4-dibromo-3-metoxibencilideno)-4-metilbencenosulfonhidrazida (717 mg, 1.552 mmol) y óxido cuproso (343 mg, 2.4 mmol) a isopropanol (10 ml) y la mezcla se dejó reaccionar a 100°C durante la noche. La mezcla de reacción se sometió a filtración por succión, se concentró y se sometió a cromatografía en columna (diclorometano/metanol = 30/1) para obtener el compuesto del título (327 mg, 55%) en forma de un líquido oleoso de color marrón. LC-EM: m/z [M+H]⁺ = 381, 383.

71-6: 6-Bromo-7-metoxi-1H-indazol

Se añadió 6-bromo-7-metoxi-1-tosil-1H-indazol (327 mg, 0.858 mmol) a metanol (6 ml), luego se añadieron chips de magnesio (42 mg, 1.716 mmol) y la mezcla se hizo reaccionar a 0°C durante 3 horas en una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se sometió a filtración por succión, se concentró y se sometió a cromatografía de capa fina preparativa (éter de petróleo/diclorometano/metanol = 10/30/1) para obtener el compuesto del título (141 mg, 72%) en forma de un sólido amarillo. LC-EM: m/z [M+H]⁺ = 227, 229.

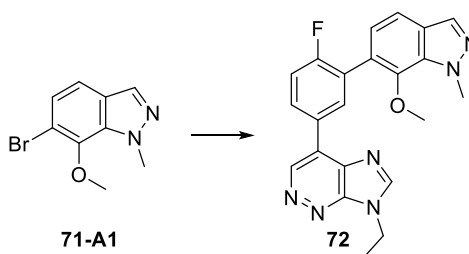
71-A1: 6-Bromo-7-metoxi-1-metil-1H-indazol**71-A2: 6-Bromo-7-metoxi-2-metil-2H-indazol**

Se añadieron 6-bromo-7-metoxi-1H-indazol (135 mg, 0.595 mmol), yodometano (85 mg, 0.595 mmol) y carbonato de cesio (395 mg, 1,190 mmol) a N,N-dimetilformamida (2 ml) y la mezcla se hizo reaccionar a 25°C durante 15 minutos. La mezcla de reacción se sometió a filtración por succión y a cromatografía preparativa en capa fina (éter de petróleo/acetato de etilo = 3/1) para obtener los compuestos (A1, 49 mg, 34.17%, R_f = 0.6) y (A2, 51 mg, 34.23%, R_f = 0.4) en forma de sólidos blancos. LC-EM: m/z [M+H]⁺ = 241, 243.

71: 7-Etil-4-(4-fluoro-3-(7-metoxi-2-metil-2H-indazol-6-il)fenil)-7H-imidazo[4,5-c]piridazina

Siguiendo el mismo procedimiento experimental que en el ejemplo 1, 7-etil-4-(4-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-7H-imidazo[4,5-c]piridazina (61 mg, 0.166 mmol) y 6-bromo-7-metoxi-2-metil-indazol (40 mg, 0.166 mmol) se utilizaron como materiales de partida para obtener el compuesto del título (25 mg, 37%) como un sólido de color amarillo claro.

¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) 9.39 (s, 1 H), 8.32 - 8.25 (m, 3 H), 7.95 (s, 1 H), 7.42 - 7.34 (m, 2 H), 7.07 (d, *J* = 8.8 Hz, 1 H), 4.58 (q, *J* = 7.3 Hz, 2 H), 4.27 (s, 3 H), 4.24 (s, 3 H), 1.69 (t, *J* = 7.3 Hz, 3 H). LC-EM: m/z [M+H]⁺ = 403.

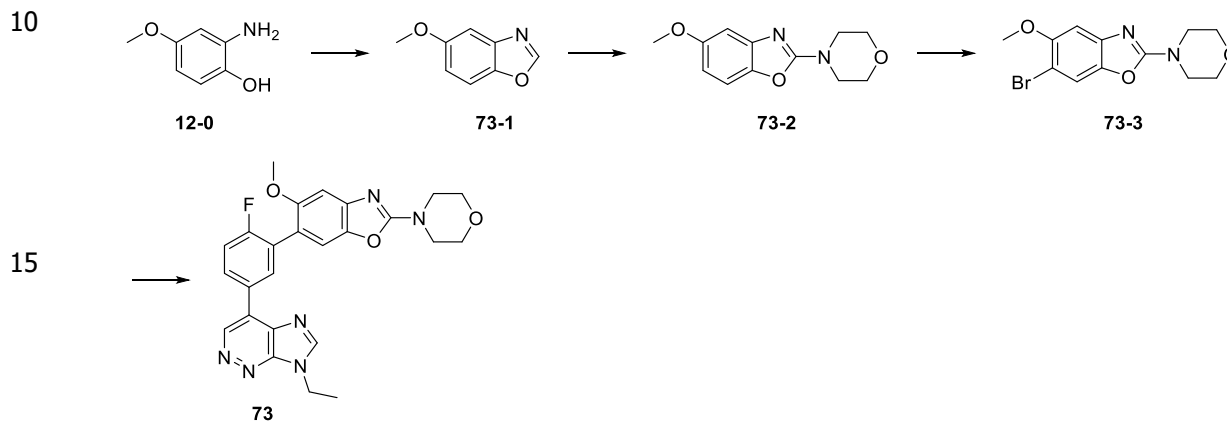
EJEMPLO 72**72: 7-Etil-4-(4-fluoro-3-(7-metoxi-1-metil-1H-indazol-6-il)fenil)-7H-imidazo[4,5-c]piridazina**

Siguiendo el mismo procedimiento experimental que en el ejemplo 1, 7-etil-4-(4-

fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-7*H*-imidazo[4,5-*c*]piridazina (61 mg, 0.166 mmol) y 6-bromo-7-metoxi-1-metil-indazol (40 mg, 0.166 mmol) se utilizaron como materiales de partida para obtener el compuesto del título (14 mg, 21%) como un sólido de color amarillo claro.

¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) 9.40 (br. s., 1 H), 8.39 - 8.32 (m, 2 H), 8.29 (s, 1 H), 8.00 (s, 1 H), 7.53 (d, *J* = 8.3 Hz, 1 H), 7.41 (t, *J* = 8.8 Hz, 1 H), 7.14 (d, *J* = 7.8 Hz, 1 H), 4.58 (q, *J* = 7.3 Hz, 2 H), 4.33 (s, 3 H), 3.60 (s, 3 H), 1.69 (t, *J* = 7.3 Hz, 3 H). LC-EM: *m/z* [M+H]⁺ = 403.

EJEMPLO 73



73-1: 5-Metoxibenzo[*d*]oxazol

Se disolvió 2-amino-4-metoxifenol (CAS: 20734-76-3, 1 g, 7.2 mmol) en 10 ml de tolueno, luego se añadieron tamiz molecular 3A (1 g) y ortoformiato de trietilo (1.5 g, 10 mmol) y la mezcla se calentó a 100°C y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de cloruro de amonio, se extrajo con acetato de etilo, se concentró y se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo: acetato de etilo = 30:1) para obtener el compuesto del título (900 mg, 83%) como un sólido amarillo. LC-EM: *m/z* [M+H]⁺ = 150.

73-2: 5-Metoxi-2-morfolinobenzo[*d*]oxazol

Se disolvió 5-metoxibenzo[*d*]oxazol (40 mg, 2.7 mmol) en 10 ml de acetonitrilo, luego se añadieron morfolina (464 mg, 5.3 mmol), N-yodosuccinimida (30 mg, 0.13 mmol), ácido acético (0.5 ml) y peróxido de hidrógeno al 30% (0.6 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua, se extrajo con diclorometano, se concentró y se purificó mediante cromatografía de capa fina preparativa (éter de petróleo: acetato de etilo = 5:1) para obtener el compuesto del título (120 mg, 20%) en forma de un sólido blanco. LC-EM: *m/z* [M+H]⁺ = 235.

73-3: 6-Bromo-5-metoxi-2-morfolinobenzo[*d*]oxazol

Se disolvió 5-metoxi-2-morfolinobenzo[*d*]oxazol (120 mg, 0.5 mmol) en 10 ml de

acetonitrilo, luego se añadió N-bromosuccinimida (108 mg, 0.6 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía de capa fina preparativa (diclorometano) para obtener el compuesto del título (200 mg, 100%) en forma de un sólido blanco. LC-EM: m/z $[M+H]^+ = 313$.

73: 6-(5-(7-Etil-7H-imidazo[4,5-c]piridazin-4-il)-2-fluorofenil)-5-metoxi-2-morfolinobenzo[d]oxazol

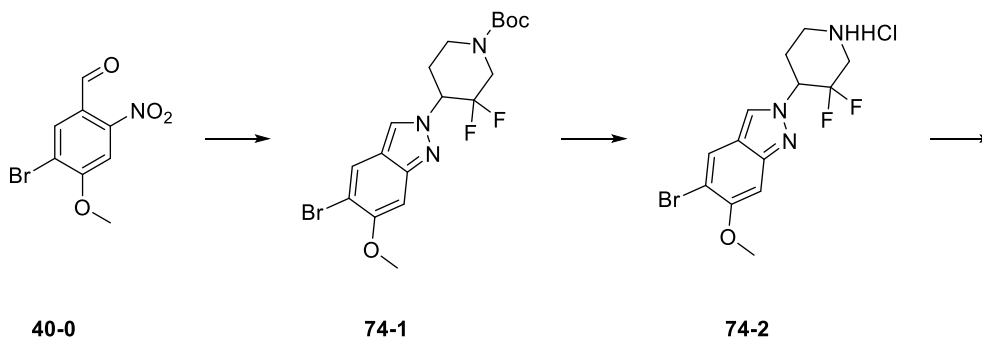
Seguendo el mismo procedimiento experimental que en el ejemplo 1, 7-etil-4-(4-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-7H-imidazo[4,5-c]piridazina (100 mg, 0.27 mmol) y 6-bromo-5-metoxi-2-morfolinobenzo[d]oxazol (100 mg, 0.27 mmol) se utilizaron como materiales de partida para obtener el compuesto del título (42 mg, 33%) como un sólido marrón.

^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) 9.38 (br. s., 1 H) 8.24 - 8.34 (m, 2 H) 8.11 - 8.22 (m, 1 H) 7.34 (t, $J = 9.05$ Hz, 1 H) 7.25 (s, 1 H) 7.06 (s, 1 H) 4.58 (q, $J = 7.34$ Hz, 2 H) 3.78 - 3.89 (m, 7 H) 3.67 - 3.75 (m, 4 H) 1.69 (t, $J = 7.34$ Hz, 3 H). LC-EM: m/z $[M+H]^+ = 475$.

15

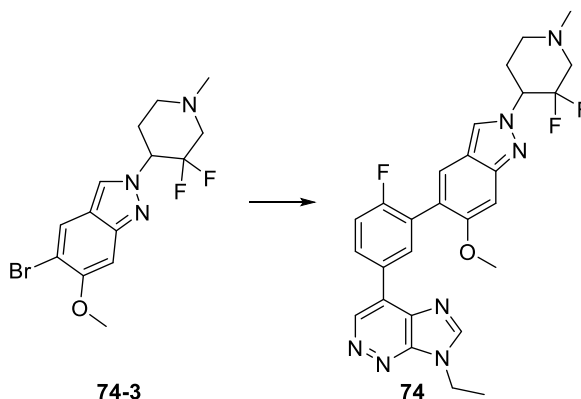
EJEMPLO 74

20



25

30



74-1: 4-(5-bromo-6-metoxi-2H-indazol-2-il)-3,3-difluoropiperidina-1-carboxilato de terc-butilo

Seguendo el mismo procedimiento experimental que en el método de síntesis de 40-1 y 40-2 en el ejemplo 40, 5-bromo-4-metoxi-2-nitrobenzaldehído (275 mg, 1.06 mmol) y 4-amino-3,3-

difluoropiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (250 mg, 1.06 mmol) se utilizaron como materiales de partida para obtener el compuesto del título (330 mg, 70%) como un líquido aceitoso de color amarillo claro. LC-EM: m/z $[M+H]^+ = 446, 448$.

74-2: Clorhidrato de 5-bromo-2-(3,3-difluoropiperidin-4-il)-6-metoxi-2H-indazol

Siguiendo el mismo procedimiento experimental que en el método de síntesis de 46-3 en el ejemplo 46, 4-(5-bromo-6-metoxi-2H-indazol-2-il)-3,3-difluoropiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (330 mg, 0.74 mmol) se utilizó como material de partida para obtener el compuesto del título (190 mg, 67%) como un sólido amarillo. LC-EM: m/z $[M+H]^+ = 346, 348$.

74-3: 5-Bromo-2-(3,3-difluoro-1-metilpiperidin-4-il)-6-metoxi-2H-indazol

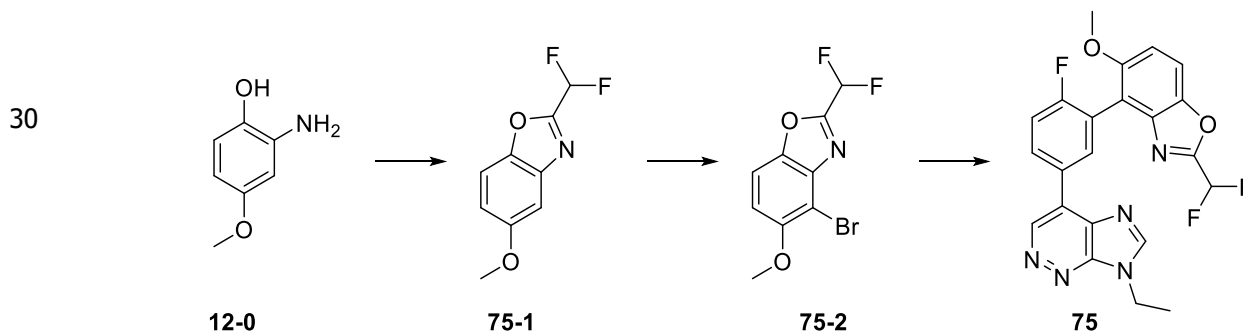
Siguiendo el mismo procedimiento experimental que en el método de síntesis de 46-4 en el ejemplo 46, clorhidrato de 5-bromo-2-(3,3-difluoropiperidin-4-il)-6-metoxi-2H-indazol (190 mg, 0.50 mmol) se utilizó como material de partida para obtener el compuesto del título (160 mg, 90%) como un líquido aceitoso incoloro. LC-EM: m/z $[M+H]^+ = 360, 362$.

74: 4-(3-(2-(3,3-Difluoro-1-metilpiperidin-4-il)-6-metoxi-2H-indazol-5-il)-4-fluorofenil)-7-etil-7H-imidazo[4,5-c]piridazina

Siguiendo el mismo procedimiento experimental que en el ejemplo 1, 5-bromo-2-(3,3-difluoro-1-metilpiperidin-4-il)-6-metoxi-2H-indazol (150 mg, 0.42 mmol) y 7-etil-4-(4-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-7H-imidazo[4,5-c]piridazina (155 mg, 0.42 mmol) se utilizaron como materiales de partida para obtener el compuesto del título (37 mg, 17%) como un sólido blanquecino.

^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO- d) 9.38 (s, 1 H), 8.28 (s, 2 H), 8.22 (d, $J = 6.4$ Hz, 1 H), 8.08 (s, 1 H), 7.65 (s, 1 H), 7.33 (t, $J = 8.8$ Hz, 1 H), 7.10 (s, 1 H), 4.84 - 4.71 (m, 1 H), 4.58 (q, $J = 7.3$ Hz, 2 H), 3.87 (s, 3 H), 3.29 (br. s., 1 H), 3.13 (d, $J = 11.7$ Hz, 1 H), 2.60 - 2.52 (m, 1 H), 2.46 (s, 3 H), 2.40 - 2.30 (m, 3 H), 1.69 (t, $J = 7.3$ Hz, 3 H). LC-EM: m/z $[M+H]^+ = 522$.

EJEMPLO 75



75-1: 2-(Difluorometil)-5-metoxibenzo[*d*]oxazol

Se añadieron 2-amino-4-metoxifenol (500 mg, 3.59 mmol), trietilamina (725 mg, 7.18 mmol), trifenilfosfina (941 mg, 3.59 mmol) y ácido difluoroacético (344.7 mg, 3.59 mmol) a tetracloruro de carbono (8 ml), y la mezcla se agitó en un recipiente sellado a 100°C durante la noche.

- 5 La mezcla de reacción se filtró y las aguas madres se purificaron mediante cromatografía de capa fina preparativa (éter de petróleo/acetato de etilo = 3/1) para obtener el compuesto del título (110 mg, 15%).

75-2: 4-Bromo-2-(difluorometil)-5-metoxibenzo[*d*]oxazol

- 10 Se añadieron 2-(difluorometil)-5-metoxibenzo[*d*]oxazol (100 mg, 0.5 mmol) y N-bromosuccinimida (90 mg, 0.5 mmol) a ácido acético (4 ml) y la mezcla se agitó a 90°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró, se añadió una cantidad apropiada de metanol y se purificó mediante cromatografía de capa fina preparativa (éter de petróleo/acetato de etilo = 6/1) para obtener el compuesto del título (68 mg, 49%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 7.55 (d, *J* = 8.8 Hz, 1 H), 7.13 (d, *J* = 9.3 Hz, 1 H), 6.91 - 6.69 (m, 1 H), 3.99 (s, 3 H).

- 15 **75: 2-(Difluorometil)-4-(5-(7-etil-7*H*-imidazo[4,5-*c*]piridazin-4-il)-2-fluorofenil)-5-metoxibenzo[*d*]oxazol**

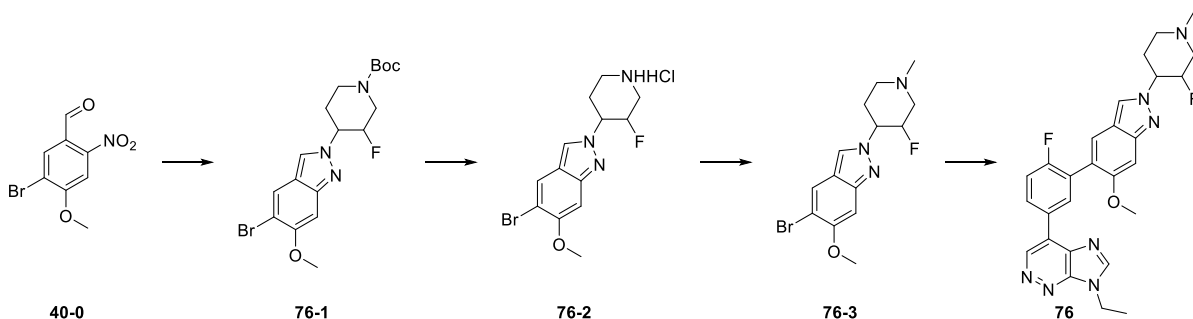
- 20 Siguiendo el mismo procedimiento experimental que en el ejemplo 1, 4-bromo-2-(difluorometil)-5-metoxibenzo[*d*]oxazol (60 mg, 0.215 mmol) y 7-etil-4-(4-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-7*H*-imidazo[4,5-*c*]piridazina (67 mg, 0.17 mmol) se utilizaron como materiales de partida para obtener el compuesto del título (40 mg, 54%).

¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) 9.39 (s, 1 H), 8.39 (br. s., 1 H), 8.32 - 8.20 (m, 3 H), 7.72 - 7.62 (m, 1 H), 7.45 - 7.37 (m, 1 H), 7.24 (d, *J* = 9.8 Hz, 1 H), 6.90 - 6.62 (m, 1 H), 4.63 - 4.56 (m, 1 H), 3.90 (s, 3 H), 1.71 - 1.68 (m, 3 H). LC-EM: *m/z* [M+H]⁺ = 440.

25

EJEMPLO 76

30



- 76-1: 4-(5-bromo-6-metoxi-2*H*-indazol-2-il)-3-fluoropiperidina-1-carboxilato de terc-butilo**

- 35 Siguiendo el mismo procedimiento experimental que en el método de síntesis de 40-1

y 40-2 en el ejemplo 40, 5-bromo-4-metoxi-2-nitrobenzaldehído (300 mg, 1.15 mmol) y 4-amino-3-fluoropiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (377 mg, 1.73 mmol) se utilizaron como materiales de partida para obtener el compuesto del título (400 mg, 81%) como un líquido aceitoso de color amarillo claro. LC-EM: m/z $[M+H]^+ = 428, 430$.

5 **76-2: Clorhidrato de 5-Bromo-2-(3-fluoropiperidin-4-il)-6-metoxi-2H-indazol**

Siguiendo el mismo procedimiento experimental que en el método de síntesis de 46-3 en el ejemplo 46, 4-(5-bromo-6-metoxi-2H-indazol-2-il)-3-fluoropiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (400 mg, 0.93 mmol) se utilizó como material de partida para obtener el compuesto del título (290 mg, 86%) como un sólido amarillo. LC-EM: m/z $[M+H]^+ = 328, 330$.

10 **76-3: 5-Bromo-2-(3-fluoro-1-metilpiperidin-4-il)-6-metoxi-2H-indazol**

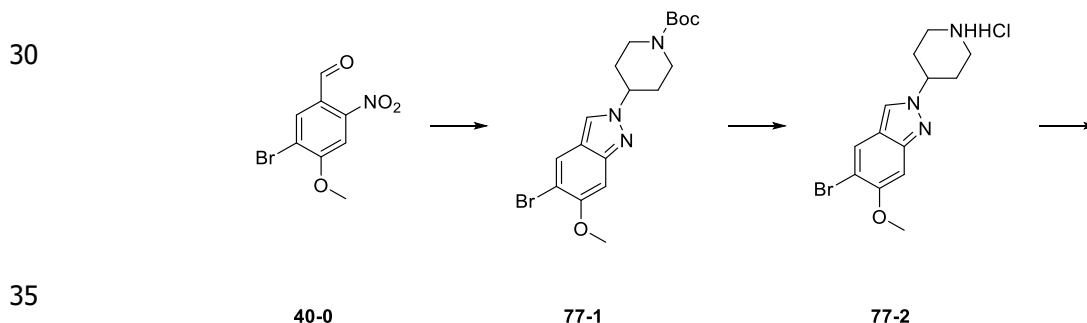
Siguiendo el mismo procedimiento experimental que en el método de síntesis de 46-4 en el ejemplo 46, clorhidrato de 5-bromo-2-(3-fluoropiperidin-4-il)-6-metoxi-2H-indazol (290 mg, 0.80 mmol) se utilizó como material de partida para obtener el compuesto del título (100 mg, 37%) como un líquido aceitoso incoloro. LC-EM: m/z $[M+H]^+ = 342, 346$.

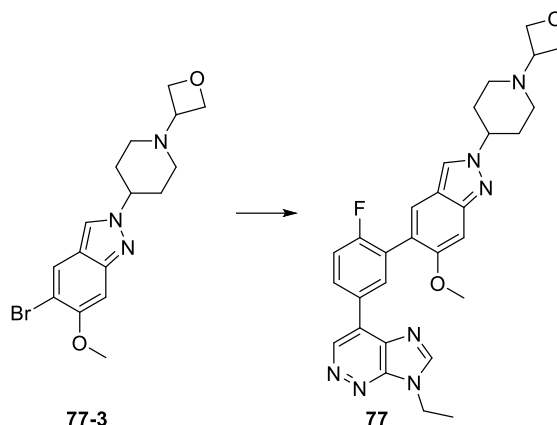
15 **76: 7-Etil-4-(4-fluoro-3-(2-(3-fluoro-1-metilpiperidin-4-il)-6-metoxi-2H-indazol-5-il)fenil)-7H-[4,5-c]piridazina**

Siguiendo el mismo procedimiento experimental que en el ejemplo 1, 5-bromo-2-(3-fluoro-1-metilpiperidin-4-il)-6-metoxi-2H-indazol (100 mg, 0.29 mmol) y 7-etil-4-(4-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-7H-imidazo[4,5-c]piridazina (95 mg, 0.29 mmol) se utilizaron como materiales de partida para obtener el compuesto del título (68 mg, 46%) como un sólido amarillo.

^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) 9.38 (s, 1 H), 8.26 (br. s., 2 H), 8.22 (d, $J = 6.4$ Hz, 1 H), 7.99 (s, 1 H), 7.63 (s, 1 H), 7.32 (t, $J = 9.0$ Hz, 1 H), 7.13 (s, 1 H), 5.18 - 4.98 (m, 1 H), 4.57 (q, $J = 6.8$ Hz, 2 H), 4.35 (d, $J = 9.3$ Hz, 1 H), 3.87 (s, 3 H), 3.40 - 3.30 (m, 1 H), 2.98 (d, $J = 10.3$ Hz, 1 H), 2.56 - 2.38 (m, 4 H), 2.30 - 2.16 (m, 3 H), 1.68 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H). LC-EM: m/z $[M+H]^+ = 504$.

EJEMPLO 77





5

10

77-1: 4-(5-Bromo-6-metoxi-2*H*-indazol-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

15

Siguiendo el mismo procedimiento experimental que en el método de síntesis de 40-1 y 40-2 en el ejemplo 40, 5-bromo-4-metoxi-2-nitrobenzaldehído (300 mg, 1.15 mmol) y 4-aminopiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (345 mg, 1.73 mmol) se utilizaron como materiales de partida para obtener el compuesto del título (300 mg, 64%) como un líquido aceitoso de color amarillo claro. LC-EM: m/z $[M+H]^+ = 410, 412$.

20

77-2: Clorhidrato de 5-Bromo-6-metoxi-2-(piperidin-4-il)-2*H*-indazol

Siguiendo el mismo procedimiento experimental que en el método de síntesis de 46-3 en el ejemplo 46, 4-(5-bromo-6-metoxi-2*H*-indazol-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (300 mg, 0.73 mmol) se utilizó como material de partida para obtener el compuesto del título (251 mg, 100%) como un sólido blanco. LC-EM: m/z $[M+H]^+ = 310, 312$.

25

77-3: 5-Bromo-6-metoxi-2-(1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)-2*H*-indazol

Siguiendo el mismo procedimiento experimental que en el método de síntesis de 46-4 en el ejemplo 46, clorhidrato de 5-bromo-6-metoxi-2-(piperidin-4-il)-2*H*-indazol (280 mg, 0.81 mmol) y oxetan-3-ona (62 mg, 1.62 mmol) se utilizaron como materiales de partida para obtener el compuesto del título (170 mg, 58%) como un sólido amarillo. LC-EM: m/z $[M+H]^+ = 366, 368$.

30

77: 7-Etil-4-(4-fluoro-3-(6-metoxi-2-(1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)-2*H*-indazol-5-il)fenil)-7*H*-imidazo[4,5-*c*]piridazina

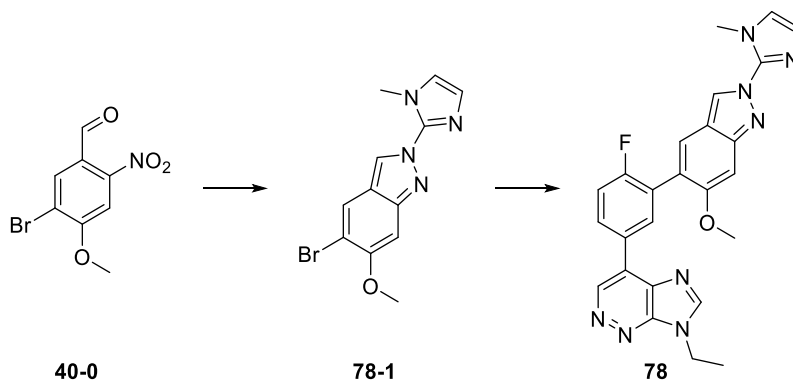
Siguiendo el mismo procedimiento experimental que en el ejemplo 1, 5-bromo-6-metoxi-2-(1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)-2*H*-indazol (70 mg, 0.19 mmol) y 7-etil-4-(4-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-7*H*-imidazo[4,5-*c*]piridazina (70 mg, 0.19 mmol) se utilizaron como materiales de partida para obtener el compuesto del título (28 mg, 28%) como un sólido blanco.

35

^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) 9.37 (s, 1 H), 8.31 - 8.24 (m, 2 H), 8.20 (d, $J = 5.4$ Hz, 1 H), 7.93 (s, 1 H), 7.62 (s, 1 H), 7.32 (t, $J = 8.8$ Hz, 1 H), 7.10 (s, 1 H), 4.67 (td, $J = 6.4, 18.1$ Hz, 4 H), 4.56 (q, $J = 7.3$ Hz, 2 H), 4.46 - 4.37 (m, 1 H), 3.86 (s, 3 H), 3.56 (quin, $J = 6.4$ Hz, 1

H), 2.93 (d, $J = 11.2$ Hz, 2 H), 2.36 - 2.28 (m, 2 H), 2.28 - 2.16 (m, 2 H), 2.13 - 2.04 (m, 2 H), 1.68 (t, $J = 7.3$ Hz, 3 H). LC-EM: m/z $[M+H]^+ = 528$.

EJEMPLO 78



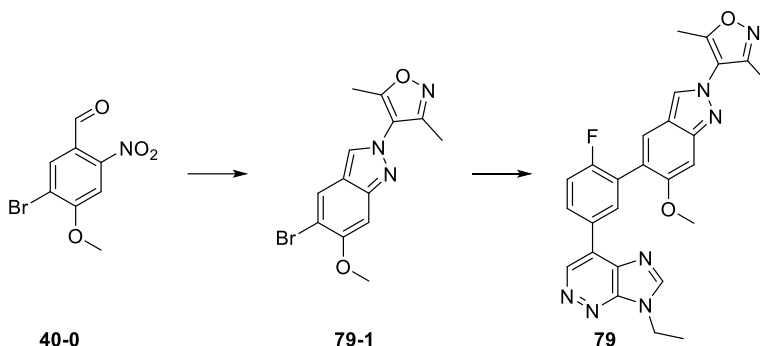
78-1: 5-Bromo-6-metoxi-2-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)-2*H*-indazol

Seguendo el mismo procedimiento experimental que en el método de síntesis de 40-1 y 40-2 en el ejemplo 40, 5-bromo-4-metoxi-2-nitrobenzaldehído (200 mg, 0.77 mmol) y 1-metil-1*H*-imidazol-2-amina (112 mg, 3.45 mmol) se utilizaron como materiales de partida para obtener el compuesto del título (50 mg, 54%) como un líquido aceitoso de color amarillo claro. LC-EM: m/z $[M+H]^+ = 307, 309$.

78: 7-Etil-4-(4-fluoro-3-(6-metoxi-2-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)-2*H*-indazol-5-il)fenil)-7*H*-imidazo[4,5-*c*]piridazina

Seguendo el mismo procedimiento experimental que en el ejemplo 1, 5-bromo-6-metoxi-2-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)-2*H*-indazol (50 mg, 0.16 mmol) y 7-etil-4-(4-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-7*H*-imidazo[4,5-*c*]piridazina (59 mg, 0.16 mmol) se utilizaron como materiales de partida para obtener el compuesto del título (6 mg, 8%) como un sólido amarillo.

^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) 9.39 (s, 1 H), 8.58 (s, 1 H), 8.30 - 8.24 (m, 3 H), 7.70 (s, 1 H), 7.34 (t, $J = 8.8$ Hz, 1 H), 7.09 (s, 1 H), 7.03 (s, 1 H), 6.94 (s, 1 H), 4.58 (q, $J = 7.3$ Hz, 2 H), 4.00 (s, 3 H), 3.90 (s, 3 H), 1.69 (t, $J = 7.3$ Hz, 3 H). LC-EM: m/z $[M+H]^+ = 469$.

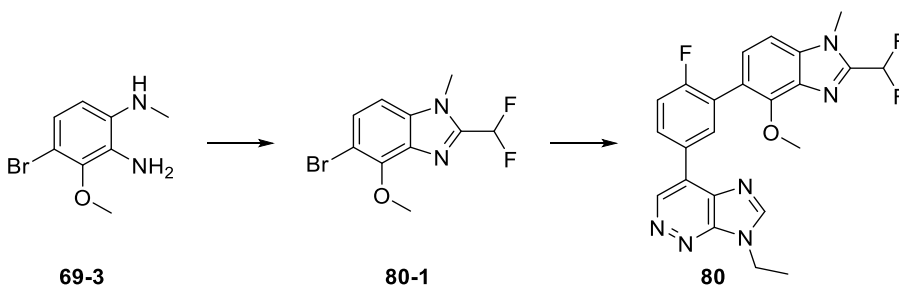
EJEMPLO 79**79-1: 4-(5-Bromo-6-metoxi-2*H*-indazol-2-il)-3,5-dimetilisoxazol**

Siguiendo el mismo procedimiento experimental que en el método de síntesis de 40-1 y 40-2 en el ejemplo 40, 5-bromo-4-metoxi-2-nitrobenzaldehído (300 mg, 1.15 mmol) y 3,5-dimetilisoxazol-4-amina (386 mg, 3.45 mmol) se utilizaron como materiales de partida para obtener el compuesto del título (200 mg, 54%) como un líquido aceitoso de color amarillo claro. LC-EM: m/z $[M+H]^+ = 322, 324$.

79: 4-(5-(5-(7-Etil-7*H*-imidazo[4,5-*c*]piridazin-4-il)-2-fluorofenil)-6-metoxi-2*H*-indazol-2-il)-3,5-dimetilisoxazol

Siguiendo el mismo procedimiento experimental que en el ejemplo 1, 4-(5-bromo-6-metoxi-2*H*-indazol-2-il)-3,5-dimetilisoxazol (200 mg, 0.62 mmol) y 7-etil-4-(4-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-7*H*-imidazo[4,5-*c*]piridazina (228 mg, 0.62 mmol) se utilizaron como materiales de partida para obtener el compuesto del título (28 mg, 9%) como un sólido blanco.

^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) 9.38 (s, 1 H), 8.33 - 8.26 (m, 2 H), 8.22 (d, $J = 6.4$ Hz, 1 H), 8.00 (s, 1 H), 7.68 (s, 1 H), 7.34 (t, $J = 8.8$ Hz, 1 H), 7.12 (s, 1 H), 4.57 (q, $J = 7.3$ Hz, 2 H), 3.89 (s, 3 H), 2.51 (s, 3 H), 2.34 (s, 3 H), 1.68 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H). LC-EM: m/z $[M+H]^+ = 484$.

EJEMPLO 80**80-1: 5-Bromo-2-(difluorometil)-4-metoxi-1-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol**

Se añadieron secuencialmente 4-bromo-3-metoxi-N1-metilbenceno-1,2-diamina (200 mg, 0.87 mmol), pirogalol (20 mg, 0.159 mmol) y 2,2-difluoroetan-1-amina (211 mg, 2.61 mmol) a metanol (5 ml) y la mezcla se agitó a 80°C durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró y

se separó mediante cromatografía de capa fina preparativa (éter de petróleo/acetato de etilo = 3/1) para obtener el compuesto del título (30 mg, 49%) en forma de un sólido marrón. LC-EM: m/z $[M+H]^+$ = 291, 293.

80: 4-(3-(2-(Difluorometil)-4-metoxi-1-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-il)-4-fluorofenil)-7-etil-7*H*-imidazo[4,5-*c*]piridazina

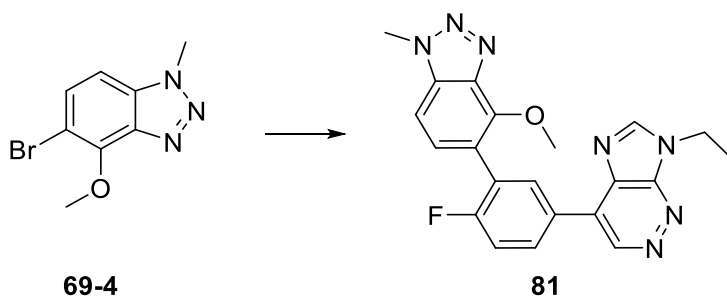
5 Siguiendo el mismo procedimiento experimental que en el ejemplo 1, 5-bromo-2-(difluorometil)-4-metoxi-1-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol (30 mg, 0.1 mmol) y 7-etil-4-(4-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-7*H*-imidazo[4,5-*c*]piridazina (37 mg, 0.1 mmol) se utilizaron como materiales de partida para obtener el compuesto del título (2 mg, 4%) como un sólido
10 amarillo.

^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) 9.40 (br. s., 1 H), 8.28 (s, 2 H), 8.23 (d, J = 6.8 Hz, 1 H), 7.42 - 7.35 (m, 2 H), 7.18 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 7.08 - 6.80 (m, 1 H), 4.58 (q, J = 7.3 Hz, 2 H), 4.37 (s, 3 H), 3.99 (s, 3 H), 1.71 - 1.67 (m, 3 H). LC-EM: m/z $[M+H]^+$ = 453.

15

EJEMPLO 81

20

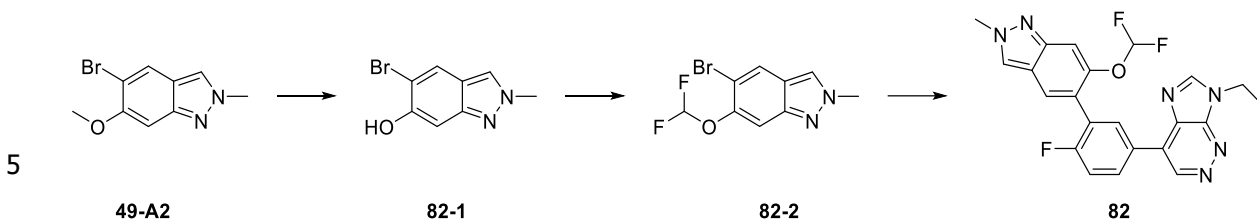


81: 7-Etil-4-(4-fluoro-3-(4-metoxi-1-metil-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5-il)fenil)-7*H*-imidazo[4,5-*c*]piridazina

25 Siguiendo el mismo procedimiento experimental que en el ejemplo 1, 7-etil-4-(4-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-7*H*-imidazo[4,5-*c*]piridazina (90 mg, 0.24 mmol) y 5-bromo-4-metoxi-1-metil-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol (60 mg, 0.24 mmol) se utilizaron como materiales de partida para obtener el compuesto del título (48 mg, 48%) como un sólido marrón.

30 ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) 9.39 (s, 1 H), 8.34 - 8.19 (m, 3 H), 7.49 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 7.37 (t, J = 9.0 Hz, 1 H), 7.17 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 4.64 - 4.52 (m, 5 H), 4.34 - 4.28 (m, 3 H), 1.70 - 1.66 (m, 3 H). LC-EM: m/z $[M+H]^+$ = 404.

35

EJEMPLO 82**82-1: 5-Bromo-2-metil-2*H*-indazol-6-ol**

Se disolvió 5-bromo-6-metoxi-2-metil-2*H*-indazol (500 mg, 2 mmol) en 10 ml de diclorometano, luego se añadió una solución 1 M de tribromuro de boro en diclorometano (5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante cromatografía de capa fina preparativa (diclorometano:metanol = 20:1) para obtener el compuesto del título (800 mg, 100%) en forma de un sólido amarillo. LC-EM: m/z $[M+H]^+ = 227$.

82-2: 5-Bromo-6-(difluorometoxi)-2-metil-2*H*-indazol

Se disolvió 5-bromo-2-metil-2*H*-indazol-6-ol (500 mg, 2 mmol) en 10 ml de acetonitrilo, luego se añadió una solución acuosa de hidróxido de potasio (200 mg disueltos en 5 ml) y la mezcla se enfrió a 0°C. Se añadió difluorocloroacetato de sodio (600 mg, 4 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 hora. Las fases se separaron, se concentraron y se purificaron mediante cromatografía de capa fina preparativa (éter de petróleo: acetato de etilo = 1:1) para obtener el compuesto del título (160 mg, 29%) como un sólido amarillo. LC-EM: m/z $[M+H]^+ = 277$.

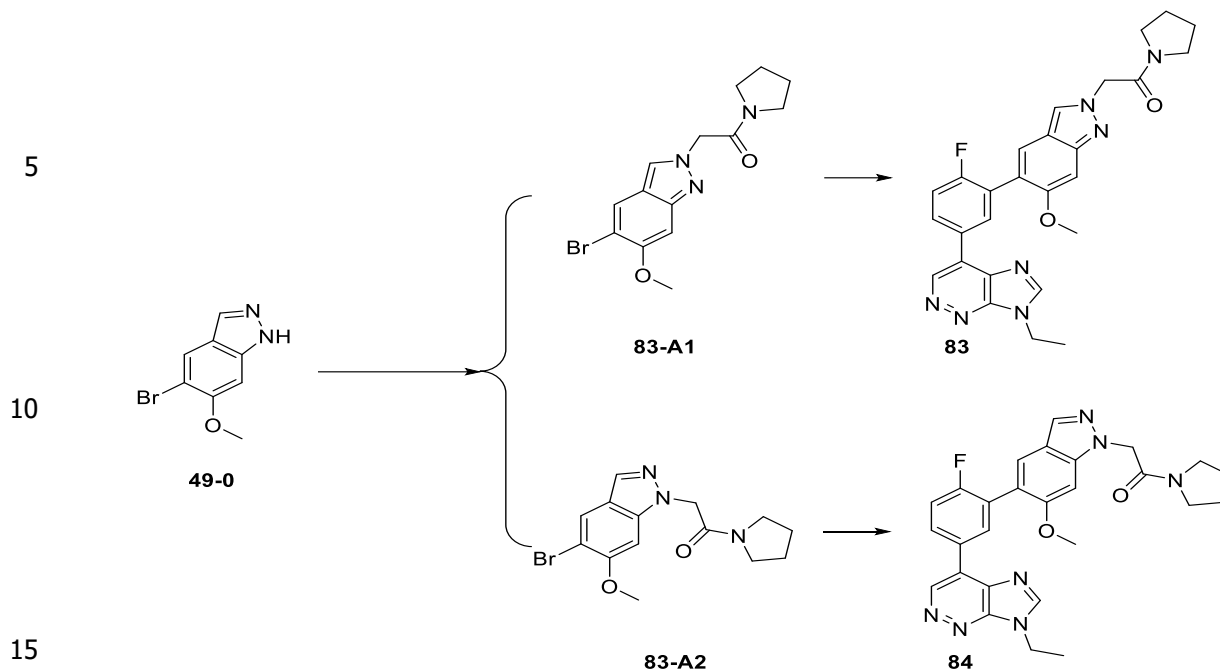
82: 4-(3-(6-(Difluorometoxi)-2-metil-2*H*-indazol-5-il)-4-fluorofenil)-7-etil-7*H*-imidazo[4,5-*c*]piridazina

Siguiendo el mismo procedimiento experimental que en el ejemplo 1, 7-etil-4-(4-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-7*H*-imidazo[4,5-*c*]piridazina (90 mg, 0.24 mmol) y 5-bromo-6-(difluorometoxi)-2-metil-2*H*-indazol (66 mg, 0.24 mmol) se utilizaron como materiales de partida para obtener el compuesto del título (47 mg, 49%) como un sólido marrón.

^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) 9.39 (s, 1 H), 8.36 - 8.20 (m, 3 H), 7.96 (s, 1 H), 7.74 (s, 1 H), 7.50 (s, 1 H), 7.36 (t, $J = 9.0$ Hz, 1 H), 6.75 - 6.31 (m, 1 H), 4.58 (q, $J = 7.3$ Hz, 2 H), 4.25 (s, 3 H), 1.69 (s, 3 H). LC-EM: m/z $[M+H]^+ = 439$.

30

35

EJEMPLO 83 y EJEMPLO 84

83-A1: 2-(5-Bromo-6-metoxi-2*H*-indazol-2-il)-1-(pirrolidin-1-il)etan-1-ona

83-A2: 2-(5-Bromo-6-metoxi-1*H*-indazol-1-il)-1-(pirrolidin-1-il)etan-1-ona

5-Bromo-6-(metoxi)-1*H*-benzo[*d*]imidazol (CAS: 1008361-65-6, 300 mg, 1.3 mmol) se disolvió en 10 ml de acetonitrilo, luego se añadieron carbonato de cesio (1 g, 2.6 mmol) y 2-cloro-1-(pirrolidin-1-il)etan-1-ona (200 mg, 1.3 mmol) y la mezcla se agitó a 80°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se filtró para eliminar el sólido, se diluyó con agua y se precipitó un sólido. El residuo se purificó por cromatografía de capa fina preparativa (diclorometano: metanol = 10:1) para obtener el compuesto del título A1 (70 mg, 16%, *R_f* = 0.3) como un sólido blanco y el compuesto del título A2 (270 mg, 60%, *R_f* = 0.4) como un sólido blanco. LC-EM: *m/z* [M+H]⁺ = 338.

83: 2-(5-(5-(7-Etil-7*H*-imidazo[4,5-*c*]piridazin-4-il)-2-fluorofenil)-6-metoxi-2*H*-indazol-2-il)-1-(pirrolidin-1-il)etan-1-ona

Siguiendo el mismo procedimiento experimental que en el ejemplo 1, 7-etil-4-(4-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-7*H*-imidazo[4,5-*c*]piridazina (80 mg, 0.22 mmol) y 2-(5-bromo-6-metoxi-2*H*-indazol-2-il)-1-(pirrolidin-1-il)etan-1-ona (70 mg, 0.22 mmol) se utilizaron como materiales de partida para obtener el compuesto del título (70 mg, 64%) como un sólido marrón.

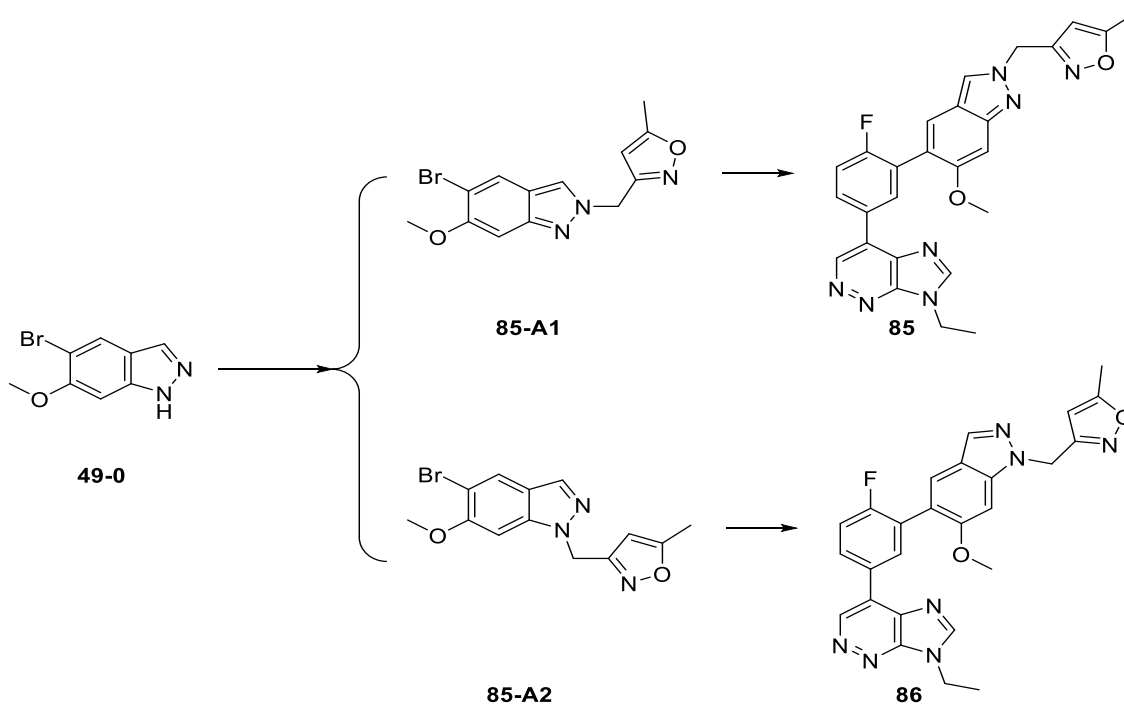
¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) 9.38 (s, 1 H) 8.25 - 8.30 (m, 2 H) 8.23 (dd, *J* = 6.85, 2.45 Hz, 1 H) 8.07 (s, 1 H) 7.63 (s, 1 H) 7.32 (t, *J* = 9.05 Hz, 1 H) 7.07 (s, 1 H) 5.16 (s, 2 H) 4.51 - 4.61 (m, 2 H) 3.85 (s, 3 H) 3.54 (dt, *J* = 14.06, 6.91 Hz, 4 H) 1.97 - 2.05 (m, 2 H) 1.86 - 1.93 (m, 2 H) 1.68 (t, *J* = 7.09 Hz, 3 H). LC-EM: *m/z* [M+H]⁺ = 500.

84: 2-(5-(5-(7-Etil-7H-imidazo[4,5-c]piridazin-4-il)-2-fluorofenil)-6-metoxi-1H-indazol-1-il)-1-(pirrolidin-1-il)etan-1-ona

Seguendo el mismo procedimiento experimental que en el ejemplo 1, 7-etil-4-(4-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-7H-imidazo[4,5-c]piridazina (80 mg, 0.22 mmol) y 2-(5-bromo-6-metoxi-1H-indazol-1-il)-1-(pirrolidin-1-il)etan-1-ona (70 mg, 0.22 mmol) se utilizaron como materiales de partida para obtener el compuesto del título (46 mg, 42%) como un sólido marrón.

¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) 9.38 (s, 1 H) 8.19 - 8.29 (m, 3 H) 7.98 (s, 1 H) 7.68 (s, 1 H) 7.34 (t, *J* = 9.05 Hz, 1 H) 6.99 (s, 1 H) 5.17 (s, 2 H) 4.54 - 4.63 (m, 2 H) 3.90 (s, 3 H) 3.53 (q, *J* = 6.85 Hz, 4 H) 1.99 (quin, *J* = 6.73 Hz, 2 H) 1.84 - 1.92 (m, 2 H) 1.69 (t, *J* = 7.09 Hz, 3 H). LC-EM: *m/z* [M+H]⁺ = 500.

EJEMPLO 85 y EJEMPLO 86



85-A1: 3-((5-Bromo-6-metoxi-2H-indazol-2-il)metil)-5-metilisoxazol

85-A2: 3-((5-Bromo-6-metoxi-1H-indazol-1-il)metil)-5-metilisoxazol

5-Bromo-6-(metoxi)-1H-benzo[*d*]imidazol (CAS: 1008361-65-6, 300 mg, 1.3 mmol) se disolvió en 10 ml de acetonitrilo, luego se añadieron carbonato de cesio (845 mg, 2.6 mmol) y 3-(clorometil)-5-metilisoxazol (180 mg, 1.3 mmol), y la mezcla se calentó a 80°C y se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró para eliminar el sólido y se purificó por cromatografía de capa fina preparativa (éter de petróleo: acetato de etilo = 10:1) para obtener el compuesto del título A1

(110 mg, 26%, $R_f = 0.3$) como un sólido amarillo y el compuesto del título A2 (260 mg, 61%, $R_f = 0.5$) como un sólido amarillo. LC-EM: m/z $[M+H]^+ = 322$.

85: 3-((5-(5-(7-Etil-7H-imidazo[4,5-c]piridazin-4-il)-2-fluorofenil)-6-metoxi-2H-indazol-2-il)metil)-5-metilisoxazol

5 Siguiendo el mismo procedimiento experimental que en el ejemplo 1, 7-etil-4-(4-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-7H-imidazo[4,5-c]piridazina (80 mg, 0.22 mmol) y 3-((5-bromo-6-metoxi-2H-indazol-2-il)metil)-5-metilisoxazol (70 mg, 0.22 mmol) se utilizaron como materiales de partida para obtener el compuesto del título (29 mg, 27%) como un sólido blanco.

^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO- d) 9.37 (s, 1 H) 8.27 (br. s., 2 H) 8.20 (d, $J = 5.38$ Hz, 1 H) 7.96 (s, 1 H) 7.61 (s, 1 H) 7.33 (t, $J = 8.80$ Hz, 1 H) 7.10 (s, 1 H) 5.98 (s, 1 H) 5.60 (s, 2 H) 4.58 (q, $J = 6.85$ Hz, 2 H) 3.87 (s, 3 H) 2.39 (s, 3 H) 1.69 (t, $J = 7.09$ Hz, 3 H). LC-EM: m/z $[M+H]^+ = 484$.

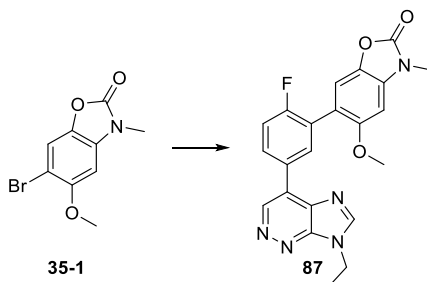
86: 3-((5-(5-(7-Etil-7H-imidazo[4,5-c]piridazin-4-il)-2-fluorofenil)-6-metoxi-1H-indazol-1-il)metil)-5-metilisoxazol

15 Siguiendo el mismo procedimiento experimental que en el ejemplo 1, 7-etil-4-(4-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-7H-imidazo[4,5-c]piridazina (80 mg, 0.22 mmol) y 3-((5-bromo-6-metoxi-1H-indazol-1-il)metil)-5-metilisoxazol (70 mg, 0.22 mmol) se utilizaron como materiales de partida para obtener el compuesto del título (38 mg, 35%) como un sólido marrón.

^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO- d) 9.28 - 9.43 (m, 1 H) 8.24 - 8.31 (m, 2 H) 8.21 (d, $J = 6.85$ Hz, 1 H) 7.98 (s, 1 H) 7.68 (s, 1 H) 7.33 (t, $J = 9.05$ Hz, 1 H) 6.92 (s, 1 H) 5.87 (s, 1 H) 5.61 (s, 2 H) 4.58 (q, $J = 7.34$ Hz, 2 H) 3.87 (s, 3 H) 2.37 (s, 3 H) 1.69 (t, $J = 7.34$ Hz, 3 H). LC-EM: m/z $[M+H]^+ = 484$.

EJEMPLO 87

25



30

87: 6-(5-(7-Etil-7H-imidazo[4,5-c]piridazin-4-il)-2-fluorofenil)-5-metoxi-3-metilbenzo[d]oxazol-2(3H)-ona

35 Siguiendo el mismo procedimiento experimental que en el ejemplo 1, 6-bromo-5-metoxi-3-metilbenzo[d]oxazol-2(3H)-ona (500.0 mg, 1.94 mmol) y ácido 5-(7-etil-7H-imidazo[4,5-c]piridazin-4-il)-2-fluorofenil)borónico (554 mg, 1.94 mmol) se utilizaron como materias primas para

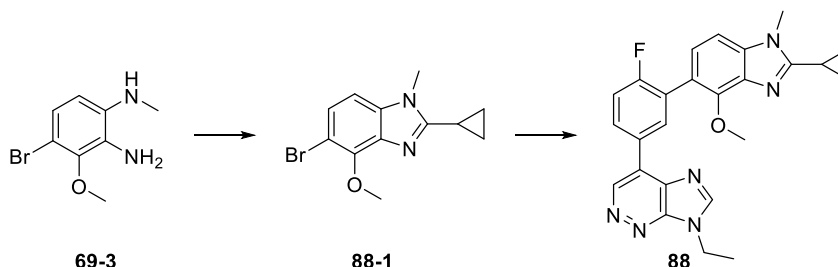
obtener el producto del título (310 mg, sólido blanco) con un rendimiento del 38%.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) 9.55 (s, 1 H), 8.86 (s, 1 H), 8.45 (dd, 2 H), 7.48 (t, 1 H), 7.38 (s, 1 H), 7.21 (s, 1 H), 4.51 (q, 2 H), 3.82 (s, 3 H), 3.42 (s, 3 H), 1.56 (t, 3 H). LC-EM: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 420$.

5

EJEMPLO 88

10



88-1: 5-Bromo-2-ciclopropil-4-metoxi-1-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol

Se añadieron secuencialmente 4-bromo-3-metoxi-N1-metilbenceno-1,2-diamina (200 mg, 0.87 mmol), pirogalol (20 mg, 0.159 mmol) y ciclopropilmetilamina (93 mg, 1.31 mmol) a metanol (5 ml) y la mezcla se agitó a 60°C durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró y se separó mediante cromatografía preparativa en capa fina (éter de petróleo/acetato de etilo = 3/1) para obtener el compuesto del título (120 mg, 49%) en forma de un líquido oleoso de color marrón. LC-EM: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 281, 283$.

20

88: 4-(3-(2-Ciclopropil-4-metoxi-1-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-il)-4-fluorofenil)-7-etil-7*H*-imidazo[4,5-*c*]piridazina

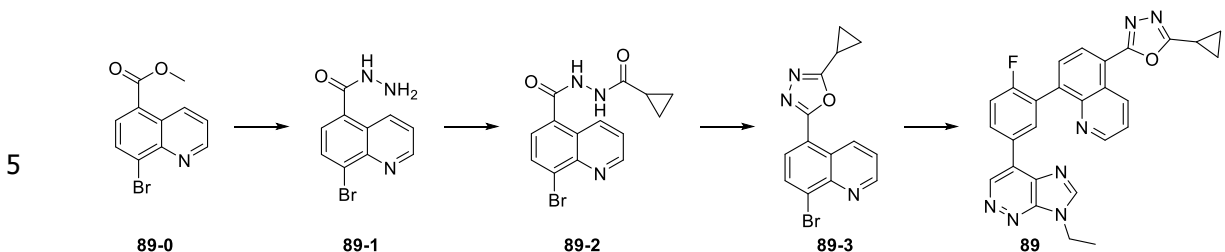
Siguiendo el mismo procedimiento experimental que en el ejemplo 1, 5-bromo-2-ciclopropil-4-metoxi-1-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol (120 mg, 0.43 mmol) y 7-etil-4-(4-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-7*H*-imidazo[4,5-*c*]piridazina (158 mg, 0.43 mmol) se utilizaron como materiales de partida para obtener el compuesto del título (17 mg, 9%) como un sólido blanco.

25

^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) 9.37 (s, 1 H), 8.30 - 8.24 (m, 2 H), 8.21 (dd, $J = 2.0, 6.8$ Hz, 1 H), 7.34 (t, $J = 8.8$ Hz, 1 H), 7.21 (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H), 7.04 (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H), 4.57 (q, $J = 7.0$ Hz, 2 H), 4.29 (s, 3 H), 3.85 (s, 3 H), 2.05 - 1.97 (m, 1 H), 1.68 (t, $J = 7.3$ Hz, 3 H), 1.25 (br. s., 2 H), 1.14 - 1.07 (m, 2 H). LC-EM: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 443$.

30

35

EJEMPLO 89**89-1: 8-Bromoquinolina-5-carbohidrazida**

Se añadieron 8-bromoquinolina-5-carboxilato de metilo (500 mg, 1.88) e hidrato de hidrazina (280 mg, 5.6 mmol) a etanol anhidro (10 ml) y la mezcla se agitó a 50°C durante la noche. La mezcla de reacción se purificó directamente mediante cromatografía de capa fina preparativa (diclorometano/metanol = 15/1) para obtener el compuesto del título (260 mg, 52%).

89-2: 8-Bromo-*N'*-(ciclopropanocarbonil)quinolina-5-carbohidrazida

Se añadieron 8-bromoquinolina-5-carbohidrazida (230 mg, 0.86 mmol), N,N-diisopropiletilamina (223 mg, 1.73 mmol), hexafluorofosfato de 2-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (162 mg, 1.73 mmol) y ácido ciclopropanocarboxílico (150 mg, 1.73 mmol) a diclorometano (6 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se purificó directamente mediante cromatografía de capa fina preparativa (diclorometano/metanol = 20/) para obtener el compuesto del título (150 mg, 52%).

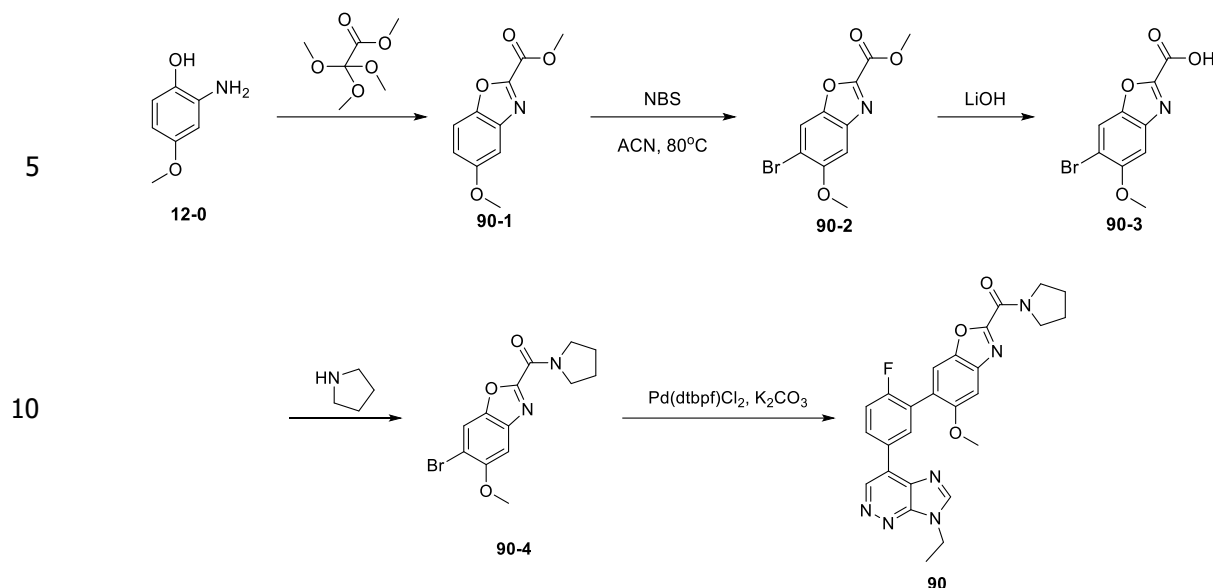
89-3: 2-(8-Bromoquinolin-5-il)-5-ciclopropil-1,3,4-oxadiazol

Se añadieron 8-bromo-*N'*-(ciclopropanocarbonil)quinolina-5-carbohidrazida (150 mg, 0.45 mmol), N,N-diisopropiletilamina (174 mg, 1.35 mmol) y cloruro de p-toluenosulfonilo (256 mg, 1.35 mmol) a diclorometano (6 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se purificó directamente mediante cromatografía de capa fina preparativa (éter de petróleo, acetato de etilo = 11) para obtener el compuesto del título (20 mg, 14.1%).

89: 2-Ciclopropil-5-(8-(5-(7-etil-7*H*-imidazo[4,5-*c*]piridazin-4-il)-2-fluorofenil)quinolin-5-il)-1,3,4-oxadiazol

Seguendo el mismo procedimiento experimental que en el ejemplo 1, 2-(8-bromoquinolin-5-il)-5-ciclopropil-1,3,4-oxadiazol (23 mg, 0.06 mmol) y 7-etil-4-(4-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-7*H*-imidazo[4,5-*c*]piridazina (23 mg, 0.06 mmol) se utilizaron como materiales de partida para obtener el compuesto del título (13 mg, 45%).

¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) 9.77 (d, *J* = 8.8 Hz, 1 H), 9.42 (s, 1 H), 9.00 (br. s., 1 H), 8.40 (d, *J* = 6.4 Hz, 2 H), 8.30 - 8.22 (m, 2 H), 7.92 (d, *J* = 7.8 Hz, 1 H), 7.60 (br. s., 1 H), 7.45 (s, 1 H), 4.58 (d, *J* = 6.8 Hz, 2 H), 2.33 (br. s., 1 H), 1.71 - 1.67 (m, 3 H), 1.32 - 1.30 (m, 4 H).

EJEMPLO 90**90-1: 5-Metoxibenzo[d]oxazol-2-carboxilato de metilo**

Se calentaron 2-amino-4-metoxifenol (1.0 g, 7.19 mmol) y 2,2,2-trimetoxiacetato de metilo (11.8 g, 72 mmol) a 110°C y se hicieron reaccionar durante 3 horas en un reactor de microondas. La mezcla de reacción se concentró y se separó mediante cromatografía en columna (éter de petróleo/acetato de etilo = 10:1 a 5:1) para obtener el compuesto del título (0.46 g, rendimiento: 31%) en forma de un sólido de color marrón rojizo. LC-EM: m/z $[M+H]^+ = 208$.

90-2: 6-Bromo-5-metoxibenzo[d]oxazol-2-carboxilato de metilo

Se añadieron secuencialmente 5-metoxibenzo[d]oxazol-2-carboxilato de metilo (0.4 g, 1.93 mmol) y N-bromosuccinimida (0.376 g, 2.1 mmol) a acetonitrilo (20 ml). A continuación, la mezcla se hizo reaccionar a 50°C durante 4 horas. La mezcla de reacción se concentró y se purificó para obtener el compuesto del título crudo (0.4 g, rendimiento: 72%). LC-EM: m/z $[M+H]^+ = 286$.

90-3: Ácido 6-bromo-5-metoxibenzo[d]oxazol-2-carboxílico

Se añadieron secuencialmente 6-bromo-5-metoxibenzo[d]oxazol-2-carboxilato de metilo (0.4 g, 1.4 mmol) e hidróxido de litio (0.117 g, 2.8 mmol) a una solución (5 ml) de tetrahidrofurano y agua con una relación de 10:1. A continuación, la mezcla se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 4 horas. Se añadió a la mezcla de reacción ácido clorhídrico 1 N para ajustar el pH a 3 o 4 y se extrajo tres veces con acetato de etilo. La fase orgánica se concentró y se purificó para obtener el compuesto del título (300 mg, rendimiento: 79%). LC-EM: m/z $[M+H]^+ = 272$.

90-4: (6-Bromo-5-metoxibenzo[d]oxazol-2-il)(pirrolidin-1-il)metanona

Los materiales de partida ácido 6-bromo-5-metoxibenzo[d]oxazol-2-carboxílico (300 mg, 1.1 mmol), tetrahidropirrol (90 mg, 1.2 mmol), hexafluorofosfato de 2-(7-azabenzotriazol-1-il)-

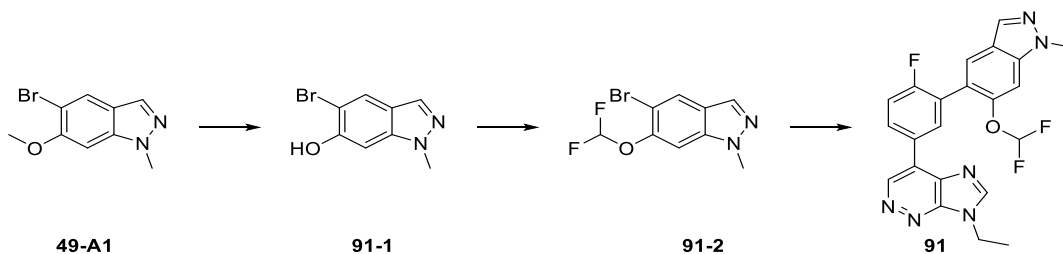
N,N,N',N'-tetrametiluronio (630 mg, 1.6 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (280 mg, 2.2 mmol) se añadieron a N,N-dimetilformamida (10 ml). La mezcla se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante la noche bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se extinguió con agua, se concentró y se separó por cromatografía en columna (diclorometano/metanol = 30:1 a 10:1) para obtener el compuesto del título (200 mg, rendimiento: 56%) como un sólido marrón. LC-EM: m/z [M+H]⁺ = 325.

90: (6-(5-(7-Etil-7H-imidazo[4,5-c]piridazin-4-il)-2-fluorofenil)-5-metoxibenzo[d]oxazol-2-il)(pirrolidin-1-il)metanona

Siguiendo el mismo procedimiento experimental que en el ejemplo 1, (6-bromo-5-metoxibenzo[d]oxazol-2-il)(pirrolidin-1-il)metanona (100 mg, 0.3 mmol) y ácido 5-(7-etil-7H-imidazo[4,5-c]piridazin-4-il)-2-fluorofenil)borónico (124 mg, 0.33 mmol) se utilizaron como materiales de partida para obtener el compuesto del título (80 mg, rendimiento: 54%) como un sólido blanquecino.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 9.38 (s, 1 H), 8.28 (t, 3 H), 7.65 (s, 1 H), 7.42 - 7.32 (m, 2 H), 4.58 (q, 2 H), 4.15 (t, 2 H), 3.89 (s, 3 H), 3.77 (t, 2 H), 2.03 (m, 4 H), 1.69 (t, 3 H).

EJEMPLO 91



91-1: 5-Bromo-1-metil-1H-indazol-6-ol

Se disolvió 5-bromo-6-metoxi-1-metil-1H-indazol (500 mg, 2 mmol) en 10 ml de diclorometano, luego se añadió una solución 1 M de tribromuro de boro en diclorometano (5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante cromatografía preparativa en capa fina (éter de petróleo: acetato de etilo = 1:1) para obtener el compuesto del título (300 mg, 65%) en forma de un líquido amarillo. LC-EM: m/z [M+H]⁺ = 227.

91-2: 5-Bromo-6-(difluorometoxi)-1-metil-1H-indazol

Se disolvió 5-bromo-1-metil-1H-indazol-6-ol (300 mg, 1 mmol) en 10 ml de N,N-dimetilformamida, luego se añadieron carbonato de cesio (700 mg, 1 mmol) y difluorocloroacetato de sodio (230 mg, 1.5 mmol) y la mezcla se calentó a 100°C y se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua, se extrajo con acetato de etilo, se concentró y se purificó por cromatografía preparativa en capa fina (éter de petróleo: acetato de etilo = 3:1) para obtener el

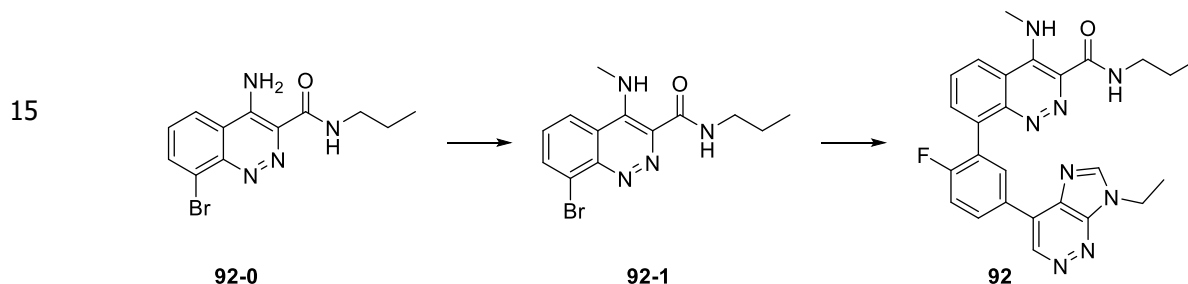
compuesto del título (150 mg, 50%) como un sólido blanco. LC-EM: m/z $[M+H]^+ = 277$.

91: 4-(3-(6-(Difluorometoxi)-1-metil-1*H*-indazol-5-il)-4-fluorofenil)-7-etil-7*H*-imidazo[4,5-*c*]piridazina

Seguendo el mismo procedimiento experimental que en el ejemplo 1, 7-etil-4-(4-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-7*H*-imidazo[4,5-*c*]piridazina (80 mg, 0.22 mmol) y 5-bromo-6-(difluorometoxi)-1-metil-1*H*-indazol (75 mg, 0.22 mmol) se utilizaron como materiales de partida para obtener el compuesto del título (25 mg, 27%) como un sólido marrón.

^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) 9.41 (s, 1 H) 8.30 (s, 3 H) 8.04 (s, 1 H) 7.82 (s, 1 H) 7.34 - 7.42 (m, 1 H) 7.27 (s, 1 H) 6.32 - 6.78 (m, 1 H) 4.59 (d, $J = 7.34$ Hz, 2 H) 4.12 (s, 3 H) 1.70 (t, $J = 7.34$ Hz, 3 H). LC-EM: m/z $[M+H]^+ = 439$.

EJEMPLO 92



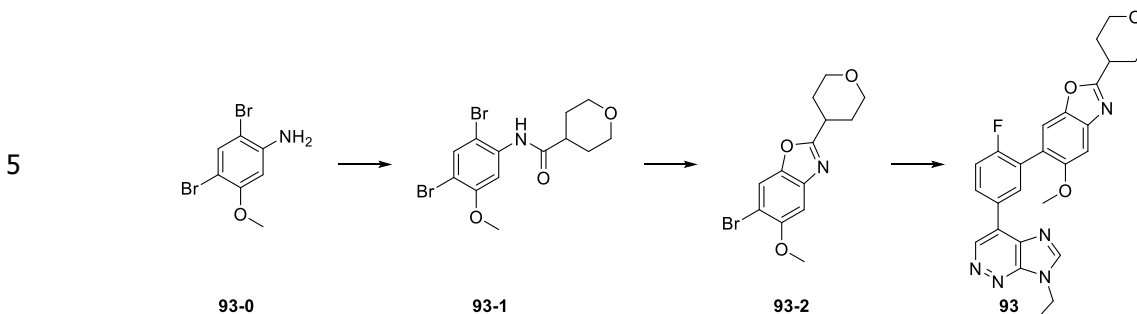
92-1: 8-Bromo-4-(metilamino)-*N*-propilcinolina-3-carboxamida

Se añadieron 4-amino-8-bromo-*N*-propilcinolina-3-carboxamida (400 mg, 1.3 mmol), carbonato de cesio (1300 mg, 3.9 mmol) y yodometano (553 mg, 3.9 mmol) a tetrahidrofurano (10 ml). La mezcla se agitó a 40°C durante 72 horas. La mezcla de reacción se purificó directamente mediante cromatografía de capa fina (diclorometano/metanol = 30/1) para obtener el compuesto del título (200 mg, 48%). LC-EM: m/z $[M+H]^+ = 323$.

92: 8-(5-(7-Etil-7*H*-imidazo[4,5-*c*]piridazin-4-il)-2-fluorofenil)-4-(metilamino)-*N*-propilcinolina-3-carboxamida

Seguendo el mismo procedimiento experimental que en el ejemplo 1, 8-bromo-4-(metilamino)-*N*-propilcinolina-3-carboxamida (53 mg, 0.16 mmol) y 7-etil-4-(4-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-7*H*-imidazo[4,5-*c*]piridazina (50 mg, 0.13 mmol) se utilizaron como materiales de partida para obtener el compuesto del título (26 mg, 40%).

^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) 0.97 (t, $J = 6.36$ Hz, 3 H) 1.63 (br. s., 5 H) 3.40 (d, $J = 5.38$ Hz, 2 H) 3.55 (d, $J = 4.40$ Hz, 3 H) 4.57 (d, $J = 6.85$ Hz, 2 H) 7.41 (t, $J = 8.56$ Hz, 1 H) 7.64 (br. s., 1 H) 7.84 (d, $J = 5.87$ Hz, 1 H) 8.26 (br. s., 1 H) 8.34 (br. s., 2 H) 8.48 (d, $J = 7.83$ Hz, 1 H) 8.60 (br. s., 1 H) 9.39 (br. s., 1 H) 10.54 (br. s., 1 H). LC-EM: m/z $[M+H]^+ = 485$.

EJEMPLO 93**93-1: *N*-(2,4-Dibromo-5-metoxifenil)tetrahydro-2*H*-piran-4-carboxamida**

10 Se añadieron 2,4-dibromo-5-metoxianilina (500 mg, 1.8 mmol), tetrahydro-2*H*-piran-4-carboxilato de metilo (308 mg, 2.1 mmol) y terc-butóxido de potasio (400 mg, 3.6 mmol) a tetrahidrofurano (20 ml). La mezcla se agitó al aire a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla de reacción se añadió directamente con acetato de etilo (200 ml) y se lavó tres veces con agua (100 ml). A continuación, el acetato de etilo se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para obtener el compuesto del título (600 mg, 85.8%). LC-EM: m/z $[M+H]^+ = 394$.

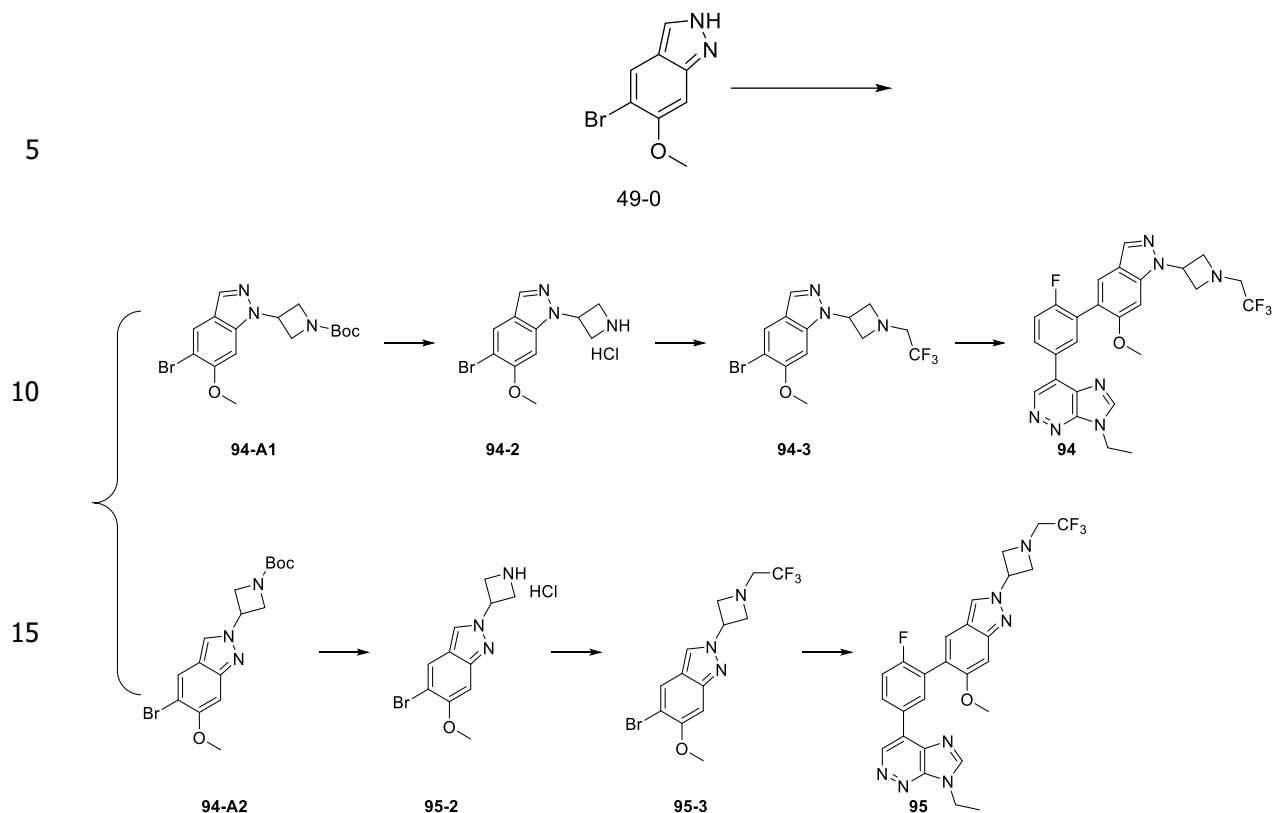
93-2: 6-Bromo-5-metoxi-2-(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)benzo[*d*]oxazol

20 Se añadieron *N*-(2,4-dibromo-5-metoxifenil)tetrahydro-2*H*-piran-4-carboxamida (300 mg, 0.76 mmol), carbonato de potasio (316 mg, 2.3 mmol), polvo de cobre (147 mg, 2.3 mmol) y óxido de aluminio (233 mg, 2.3 mmol) a *N,N*-dimetilformamida (10 ml). La mezcla se agitó a 110°C durante 4 horas. La mezcla de reacción se sometió directamente a cromatografía en columna para obtener el compuesto del título (170 mg, 71.7%). LC-EM: m/z $[M+H]^+ = 312$.

93: 6-(5-(7-Etil-7*H*-imidazo[4,5-*c*]piridazin-4-il)-2-fluorofenil)-5-metoxi-2-(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)benzo[*d*]oxazol

25 Siguiendo el mismo procedimiento experimental que en el ejemplo 1, 6-bromo-5-metoxi-2-(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)benzo[*d*]oxazol (50 mg, 0.16 mmol) y 7-etil-4-(4-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-7*H*-imidazo[4,5-*c*]piridazina (50 mg, 0.13 mmol) se utilizaron como materiales de partida para obtener el compuesto del título (12 mg, 19%).

30 ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) 1.66 - 1.70 (m, 3 H) 2.03 - 2.16 (m, 4 H) 3.23 (br. s., 1 H) 3.59 (t, $J = 10.76$ Hz, 2 H) 3.85 (s, 3 H) 4.08 (d, $J = 11.25$ Hz, 2 H) 4.57 (q, $J = 7.34$ Hz, 2 H) 7.28 - 7.40 (m, 2 H) 7.49 (s, 1 H) 8.22 (d, $J = 6.85$ Hz, 1 H) 8.27 (br. s., 2 H) 9.38 (br. s., 1 H). LC-EM: m/z $[M+H]^+ = 474$.

EJEMPLO 94 y EJEMPLO 95

94-A1: 3-(5-bromo-6-metoxi-1*H*-indazol-1-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo

94-A2: 3-(5-bromo-6-metoxi-2*H*-indazol-2-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo

Se añadió 5-bromo-6-metoxi-1*H*-indazol (2 g, 8,81 mmol) a *N,N*-dimetilformamida anhidra (20 ml), luego se añadió hidruro de sodio (705 mg, 17.62 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0.5 horas. Luego se añadió 3-yodoazetidina-1-carboxilato de terc-butilo (4.19 g, 17.62 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante otras 16 horas. La mezcla de reacción se añadió con sulfato de sodio decahidrato (500 mg), se filtró, se concentró y se separó por cromatografía de capa fina preparativa (éter de petróleo/acetato de etilo = 3/1) para obtener 3-(5-bromo-6-metoxi-2*H*-indazol-2-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (340 mg, 10%, *R*_f = 0.3) y 3-(5-bromo-6-metoxi-1*H*-indazol-1-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (900 mg, 27%, *R*_f = 0.5). LC-EM: *m/z* [*M*+*H*]⁺ = 382, 384.

94-2: Clorhidrato de 1-(azetidin-3-il)-5-bromo-6-metoxi-1*H*-indazol

Se añadió 3-(5-bromo-6-metoxi-1*H*-indazol-1-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (900 mg, 2.36 mmol) a diclorometano (5 ml), luego se añadió una solución de ácido clorhídrico en acetato de etilo (2 ml, 6 M) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. El sólido

precipitado se filtró para obtener el compuesto del título (663 mg, 100%) como un sólido blanco. LC-EM: m/z $[M+H]^+ = 282, 284$.

94-3: 5-Bromo-6-metoxi-1-(1-(2,2,2-trifluoroetil)azetidin-3-il)-1H-indazol

Se añadieron secuencialmente clorhidrato de 1-(azetidin-3-il)-5-bromo-6-metoxi-1H-indazol (80 mg, 0.25 mmol), trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo (116 mg, 0.50 mmol) y trietilamina (126 mg, 1.25 mmol) a diclorometano (2 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró y se separó mediante cromatografía preparativa en capa fina (éter de petróleo/acetato de etilo = 1/1) para obtener el compuesto del título (60 mg, 66%) en forma de un sólido blanco. LC-EM: m/z $[M+H]^+ = 364, 366$.

94: 7-Etil-4-(4-fluoro-3-(6-metoxi-1-(1-(2,2,2-trifluoroetil)azetidin-3-il)-3a,7a-dihidro-1H-indazol-5-il)fenil)-7H-imidazo[4,5-c]piridazina

Siguiendo el mismo procedimiento experimental que en el ejemplo 1, 5-bromo-6-metoxi-1-(1-(2,2,2-trifluoroetil)azetidin-3-il)-1H-indazol (60 mg, 0.16 mmol) y 7-etil-4-(4-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-7H-imidazo[4,5-c]piridazina (59 mg, 0.16 mmol) se utilizaron como materiales de partida para obtener el compuesto del título (35 mg, 42%) como un sólido amarillo.

^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) 9.37 (s, 1 H), 8.26 (s, 2 H), 8.20 (d, $J = 6.8$ Hz, 1 H), 7.99 (s, 1 H), 7.67 (s, 1 H), 7.33 (t, $J = 9.0$ Hz, 1 H), 7.08 (s, 1 H), 5.39 - 5.30 (m, 1 H), 4.57 (q, $J = 7.2$ Hz, 2 H), 4.14 - 4.06 (m, 2 H), 3.99 (t, $J = 7.1$ Hz, 2 H), 3.90 (s, 3 H), 3.24 (q, $J = 9.1$ Hz, 2 H), 1.68 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H). LC-EM: m/z $[M+H]^+ = 526$.

95-2: Clorhidrato de 2-(azetidin-3-il)-5-bromo-6-metoxi-2H-indazol

Siguiendo el mismo método de operación que 94-2, 3-(5-bromo-6-metoxi-2H-indazol-2-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (900 mg, 2.36 mmol) se utilizó como material de partida para obtener el compuesto del título (660 mg, 100%) como un sólido blanco. LC-EM: m/z $[M+H]^+ = 282, 284$.

95-3: 5-Bromo-6-metoxi-2-(1-(2,2,2-trifluoroetil)azetidin-3-il)-2H-indazol

Siguiendo el mismo método de operación que 94-2, clorhidrato de 2-(azetidin-3-il)-5-bromo-6-metoxi-2H-indazol (80 mg, 0.25 mmol) se utilizó como material de partida para obtener el compuesto del título (50 mg, 55%) como un líquido aceitoso de color amarillo claro. LC-EM: m/z $[M+H]^+ = 364, 366$.

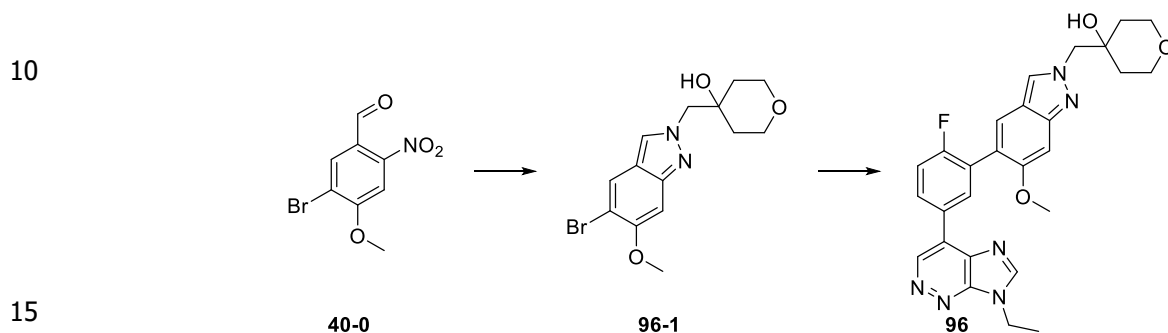
95: 7-Etil-4-(4-fluoro-3-(6-metoxi-2-(1-(2,2,2-trifluoroetil)azetidin-3-il)-2H-indazol-5-il)fenil)-7H-imidazo[4,5-c]piridazina

Siguiendo el mismo procedimiento experimental que en el ejemplo 1, 5-bromo-6-metoxi-2-(1-(2,2,2-trifluoroetil)azetidin-3-il)-2H-indazol (50 mg, 0.14 mmol) y 7-etil-4-(4-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-7H-imidazo[4,5-c]piridazina (52 mg, 0.14 mmol) se

utilizaron como materiales de partida para obtener el compuesto del título (35 mg, 48%) como un sólido amarillo.

^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO- d) 9.37 (s, 1 H), 8.26 (s, 2 H), 8.20 (d, J = 6.4 Hz, 1 H), 8.01 (s, 1 H), 7.60 (s, 1 H), 7.32 (t, J = 8.6 Hz, 1 H), 7.11 (s, 1 H), 5.24 (t, J = 6.4 Hz, 1 H), 4.61 - 4.53 (m, 2 H), 4.13 - 4.06 (m, 2 H), 3.96 (t, J = 6.6 Hz, 2 H), 3.87 (s, 3 H), 3.23 (q, J = 9.1 Hz, 2 H), 1.68 (t, J = 7.1 Hz, 3 H). LC-EM: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 526$.

EJEMPLO 96



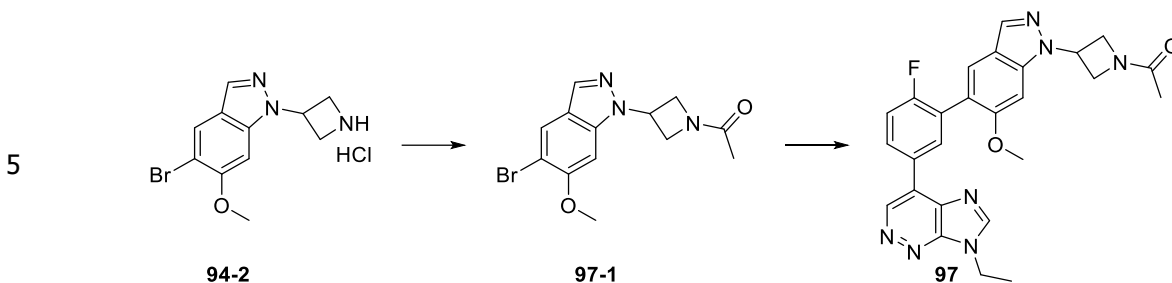
96-1: 4-((5-Bromo-6-metoxi-2H-indazol-2-il)metil)tetrahidro-2H-piran-4-ol

20 Siguiendo el mismo procedimiento experimental que en el método de síntesis de 40-1 y 40-2 en el ejemplo 40, 5-bromo-4-metoxi-2-nitrobenzaldehído (150 mg, 0.58 mmol) y 4-(aminometil)tetrahidro-2H-piran-4-ol (152 mg, 1.16 mmol) se utilizaron como materiales de partida para obtener el compuesto del título (50 mg, 25%) como un líquido aceitoso de color amarillo claro. LC-EM: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 341, 343$.

96: 4-((5-(5-(7-Etil-7H-imidazo[4,5-c]piridazin-4-il)-2-fluorofenil)-6-metoxi-2H-indazol-2-il)metil)tetrahidro-2H-piran-4-ol

25 Siguiendo el mismo procedimiento experimental que en el ejemplo 1, 4-((5-bromo-6-metoxi-2H-indazol-2-il)metil)tetrahidro-2H-piran-4-ol (50 mg, 0.15 mmol) y 7-etil-4-(4-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-7H-imidazo[4,5-c]piridazina (55 mg, 0.15 mmol) se utilizaron como materiales de partida para obtener el compuesto del título (8 mg, 11%) como un sólido amarillo.

30 ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO- d) 9.38 (s, 1 H), 8.28 (s, 2 H), 8.20 (d, J = 6.8 Hz, 1 H), 7.90 (s, 1 H), 7.63 (s, 1 H), 7.36 - 7.30 (m, 1 H), 7.08 (s, 1 H), 4.57 (q, J = 7.3 Hz, 2 H), 4.34 (s, 2 H), 3.87 (s, 3 H), 3.83 - 3.73 (m, 4 H), 2.23 - 2.11 (m, 4 H), 1.70 - 1.67 (m, 3 H). LC-EM: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 503$.

EJEMPLO 97**97-1: 1-(3-(5-Bromo-6-metoxi-1*H*-indazol-1-il)azetidín-1-il)etan-1-ona**

10 Se añadieron secuencialmente clorhidrato de 1-(azetidín-3-il)-5-bromo-6-metoxi-1*H*-indazol (100 mg, 0.31 mmol), anhídrido acético (63 mg, 0.62 mmol) y trietilamina (116 mg, 1.15 mmol) a diclorometano (5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se añadió gota a gota a una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (10 ml) y, tras la separación de fases, la fase orgánica se separó mediante cromatografía preparativa en capa fina (acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (100 mg, 100%) en forma de un líquido aceitoso de color amarillo claro. LC-EM: m/z $[M+H]^+ = 324, 326$.

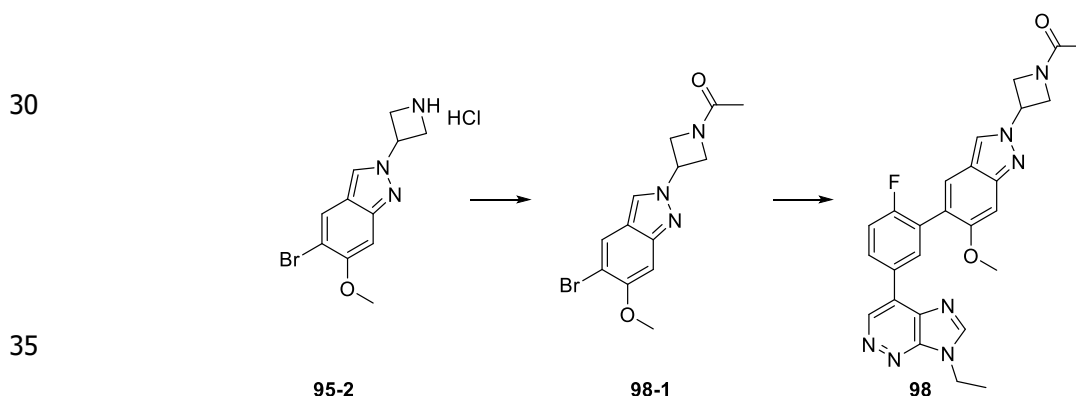
15

97: 1-(3-(5-(5-(7-Etil-7*H*-imidazo[4,5-*c*]piridazín-4-il)-2-fluorofenil)-6-metoxi-3a,7a-dihidro-1*H*-indazol-1-il)azetidín-1-il)etan-1-ona

20 Siguiendo el mismo procedimiento experimental que en el ejemplo 1, 1-(3-(5-bromo-6-metoxi-1*H*-indazol-1-il)azetidín-1-il)etan-1-ona (60 mg, 0.19 mmol) y 7-etil-4-(4-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-7*H*-imidazo[4,5-*c*]piridazina (70 mg, 0.19 mmol) se utilizaron como materiales de partida para obtener el compuesto del título (30 mg, 33%) como un sólido amarillo.

¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) 9.37 (s, 1 H), 8.28 (s, 2 H), 8.20 (d, $J = 6.8$ Hz, 1 H), 8.04 (s, 1 H), 7.70 (s, 1 H), 7.33 (t, $J = 8.8$ Hz, 1 H), 6.84 (s, 1 H), 5.42 (d, $J = 6.4$ Hz, 1 H), 4.86 - 4.79 (m, 1 H), 4.66 (t, $J = 8.3$ Hz, 1 H), 4.60 - 4.54 (m, 4 H), 3.89 (s, 3 H), 1.99 (s, 3 H), 1.68 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H). LC-EM: m/z $[M+H]^+ = 486$.

25

EJEMPLO 98

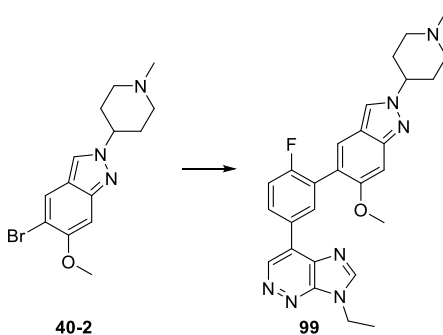
98-1: 1-(3-(5-Bromo-6-metoxi-2H-indazol-2-il)azetidín-1-il)etan-1-ona

Se añadieron secuencialmente clorhidrato de 2-(azetidín-3-il)-5-bromo-6-metoxi-2H-indazol (100 mg, 0.31 mmol), anhídrido acético (63 mg, 0.62 mmol) y trietilamina (116 mg, 1.15 mmol) a diclorometano (5 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se añadió gota a gota a una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (10 ml) y, tras la separación de fases, la fase orgánica se separó mediante cromatografía preparativa en capa fina (acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (50 mg, 50%) en forma de un líquido aceitoso de color amarillo claro. LC-EM: m/z $[M+H]^+ = 324, 326$.

98: 1-(3-(5-(5-(7-Etil-7H-imidazo[4,5-c]piridazin-4-il)-2-fluorofenil)-6-metoxi-2H-indazol-2-il)azetidín-1-il)etan-1-ona

Siguiendo el mismo procedimiento experimental que en el ejemplo 1, 1-(3-(5-bromo-6-metoxi-2H-indazol-2-il)azetidín-1-il)etan-1-ona (50 mg, 0.15 mmol) y 7-etil-4-(4-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-7H-imidazo[4,5-c]piridazina (55 mg, 0.15 mmol) se utilizaron como materiales de partida para obtener el compuesto del título (20 mg, 27%) como un sólido amarillo.

^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO- d) 9.36 (s, 1 H), 8.26 (s, 2 H), 8.19 (d, $J = 6.4$ Hz, 1 H), 7.98 (s, 1 H), 7.59 (s, 1 H), 7.31 (t, $J = 9.0$ Hz, 1 H), 7.11 (s, 1 H), 5.36 - 5.27 (m, 1 H), 4.80 - 4.73 (m, 1 H), 4.65 (t, $J = 8.3$ Hz, 1 H), 4.59 - 4.52 (m, 4 H), 3.86 (s, 3 H), 1.96 (s, 3 H), 1.66 (t, $J = 7.3$ Hz, 3 H). LC-EM: m/z $[M+H]^+ = 486$.

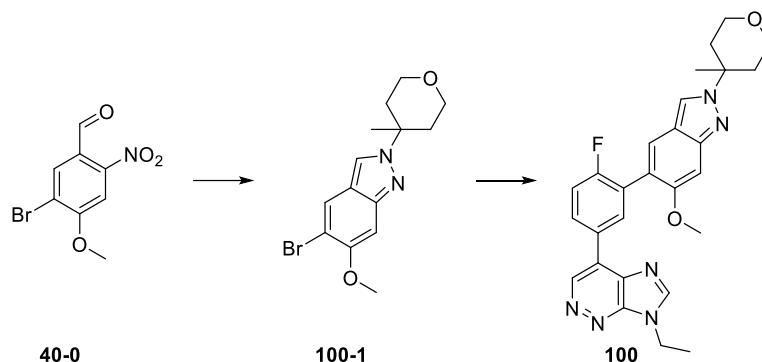
EJEMPLO 99**99: 7-Etil-4-(4-fluoro-3-(6-metoxi-2-(1-metilpiperidín-4-il)-2H-indazol-5-il)fenil)-7H-imidazo[4,5-c]piridazina**

Siguiendo el mismo procedimiento experimental que en el ejemplo 1, 5-bromo-6-metoxi-2-(1-metilpiperidín-4-il)-2H-indazol (200 mg, 0.62 mmol) y 7-etil-4-(4-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-7H-imidazo[4,5-c]piridazina (228 mg, 0.62 mmol) se utilizaron como materiales de partida para obtener el compuesto del título (160 mg, 53%) como un sólido blanco.

^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO- d) 9.38 (s, 1 H), 8.27 (br. s., 2 H), 8.20 (d, $J = 5.9$ Hz, 1 H), 7.95 (s, 1 H), 7.62 (s, 1 H), 7.33 (t, $J = 8.8$ Hz, 1 H), 7.10 (s, 1 H), 4.63 - 4.53 (m, 2 H),

4.47 (br. s., 1 H), 3.87 (s, 3 H), 3.17 (br. s., 2 H), 2.52 - 2.26 (m, 9 H), 1.69 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H). LC-EM: m/z $[M+H]^+ = 486$.

EJEMPLO 100



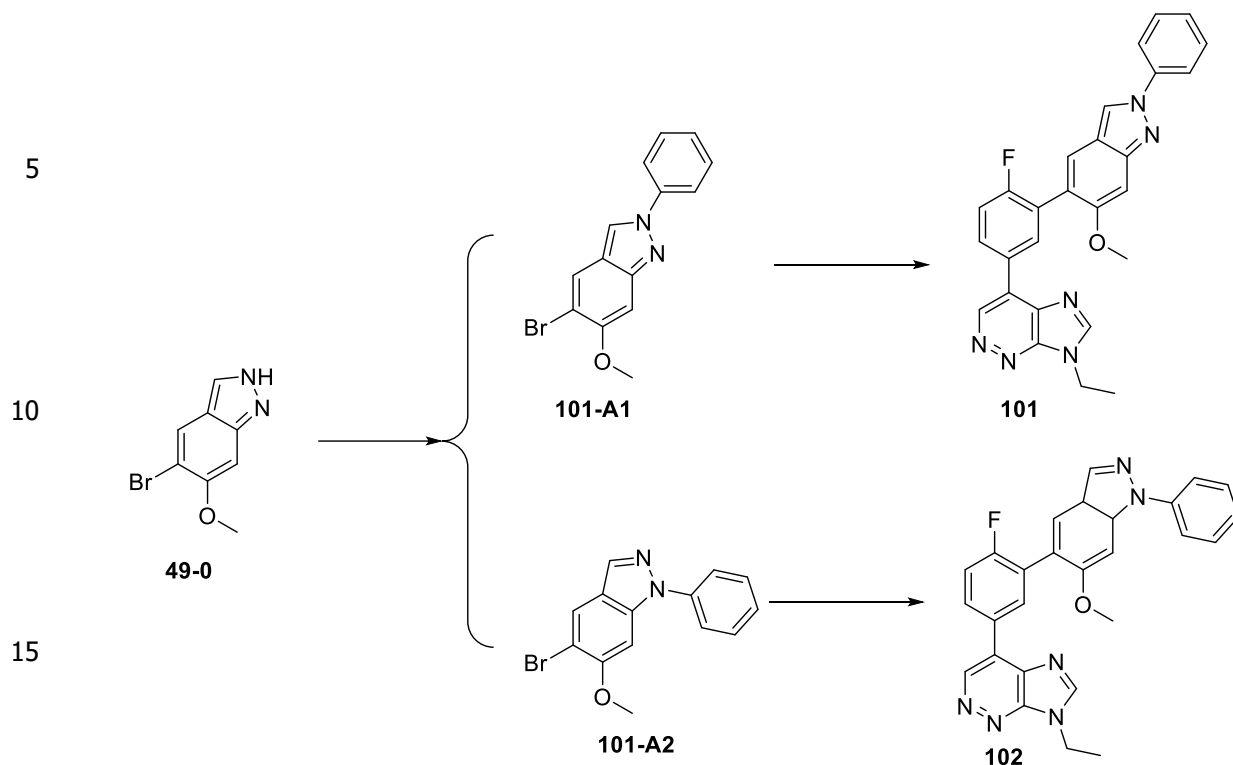
100-1: 5-Bromo-6-metoxi-2-(4-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-2H-indazol

Siguiendo el mismo procedimiento experimental que en el método de síntesis de 40-1 y 40-2 en el ejemplo 40, 5-bromo-4-metoxi-2-nitrobenzaldehído (150 mg, 0.58 mmol) y tetrahidro-4-metil-2H-piran-4-amina (132 mg, 1.16 mmol) se utilizaron como materiales de partida para obtener el compuesto del título (80 mg, 43%) como un líquido aceitoso de color amarillo claro. LC-EM: m/z $[M+H]^+ = 325, 327$.

100: 7-Etil-4-(4-fluoro-3-(6-metoxi-2-(4-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-2H-indazol-5-il)fenil)-7H-imidazo[4,5-c]piridazina

Siguiendo el mismo procedimiento experimental que en el ejemplo 1, 5-bromo-6-metoxi-2-(4-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-2H-indazol (80 mg, 0.25 mmol) y 7-etil-4-(4-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-7H-imidazo[4,5-c]piridazina (92 mg, 0.25 mmol) se utilizaron como materiales de partida para obtener el compuesto del título (25 mg, 21%) como un sólido amarillo.

^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO- d) 9.37 (s, 1 H), 8.31 - 8.24 (m, 2 H), 8.20 (dd, $J = 2.0, 6.8$ Hz, 1 H), 8.01 (s, 1 H), 7.62 (s, 1 H), 7.32 (t, $J = 9.0$ Hz, 1 H), 7.14 (s, 1 H), 4.56 (q, $J = 7.3$ Hz, 2 H), 3.90 - 3.79 (m, 5 H), 3.74 - 3.66 (m, 2 H), 2.65 - 2.56 (m, 2 H), 2.17 - 2.08 (m, 2 H), 1.71 - 1.61 (m, 6 H). LC-EM: m/z $[M+H]^+ = 487$.

EJEMPLO 101 y EJEMPLO 102

101-A1: 5-Bromo-6-metoxi-2-fenil-2*H*-indazol

101-A2: 5-Bromo-6-metoxi-1-fenil-1*H*-indazol

Se disolvió 5-bromo-6-metoxi-1H-indazol (200 mg, 0.88 mmol) en N,N-dimetilformamida (4 ml), luego se añadieron secuencialmente yodobenceno (359 mg, 1.76 mmol), yoduro cuproso (17 mg, 0.088 mmol), N,N-dimetiletilendiamina (8 mg, 0.088 mmol) y fosfato de potasio (560 mg, 2.64 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se separó mediante cromatografía de capa fina preparativa (éter de petróleo/acetato de etilo = 5/1) para obtener 5-bromo-6-metoxi-2-fenil-2H-indazol (20 mg, 8%, R_f = 0.3) y 5-bromo-6-metoxi-1-fenil-1H-indazol (120 mg, 45%, R_f = 0.5). LC-EM: m/z $[M+H]^+$ = 303, 305.

EJEMPLO 101 7-Etil-4-(4-fluoro-3-(6-metoxi-2-fenil-2*H*-indazol-5-il)fenil)-7*H*-imidazo[4,5-*c*]piridazina

Siguiendo el mismo procedimiento experimental que en el ejemplo 1, 5-bromo-6-metoxi-2-fenil-2H-indazol (20 mg, 0.07 mmol) y 7-etil-4-(4-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-7H-imidazo[4,5-*c*]piridazina (37 mg, 0.07 mmol) se utilizaron como materiales de partida para obtener el compuesto del título (8 mg, 25%) como un sólido amarillo.

^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) 9.43 (s, 1 H), 8.39 (s, 1 H), 8.34 - 8.23 (m, 3 H), 7.91 (s, 1 H), 7.89 (s, 1 H), 7.69 (s, 1 H), 7.56 - 7.51 (m, 2 H), 7.42 - 7.34 (m, 2 H), 7.17 (s, 1

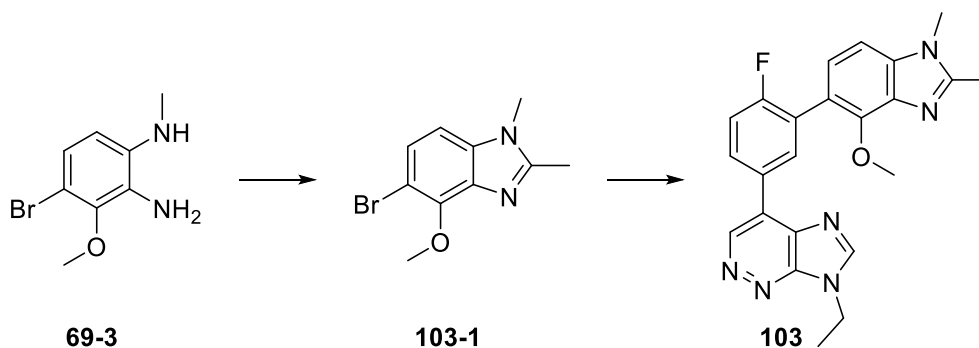
H), 4.62 - 4.55 (m, 2 H), 3.90 (s, 3 H), 1.70 (d, $J = 6.4$ Hz, 3 H). LC-EM: m/z $[M+H]^+ = 465$.

EJEMPLO 102 7-Etil-4-(4-fluoro-3-(6-metoxi-1-fenil-3a,7a-dihidro-1H-indazol-5-il)fenil)-7H-imidazo[4,5-c]piridazina

Seguendo el mismo procedimiento experimental que en el ejemplo 1, 5-bromo-6-metoxi-1-fenil-1H-indazol (60 mg, 0.20 mmol) y 7-etil-4-(4-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-7H-imidazo[4,5-c]piridazina (74 mg, 0.20 mmol) se utilizaron como materiales de partida para obtener el compuesto del título (35 mg, 38%) como un sólido amarillo.

^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO- d) 9.40 (s, 1 H), 8.32 - 8.23 (m, 3 H), 8.16 (s, 1 H), 7.79 - 7.74 (m, 3 H), 7.59 (t, $J = 7.8$ Hz, 2 H), 7.44 - 7.32 (m, 2 H), 7.20 (s, 1 H), 4.62 - 4.55 (m, 2 H), 3.88 (s, 3 H), 1.72 - 1.66 (m, 3 H). LC-EM: m/z $[M+H]^+ = 465$.

EJEMPLO 103



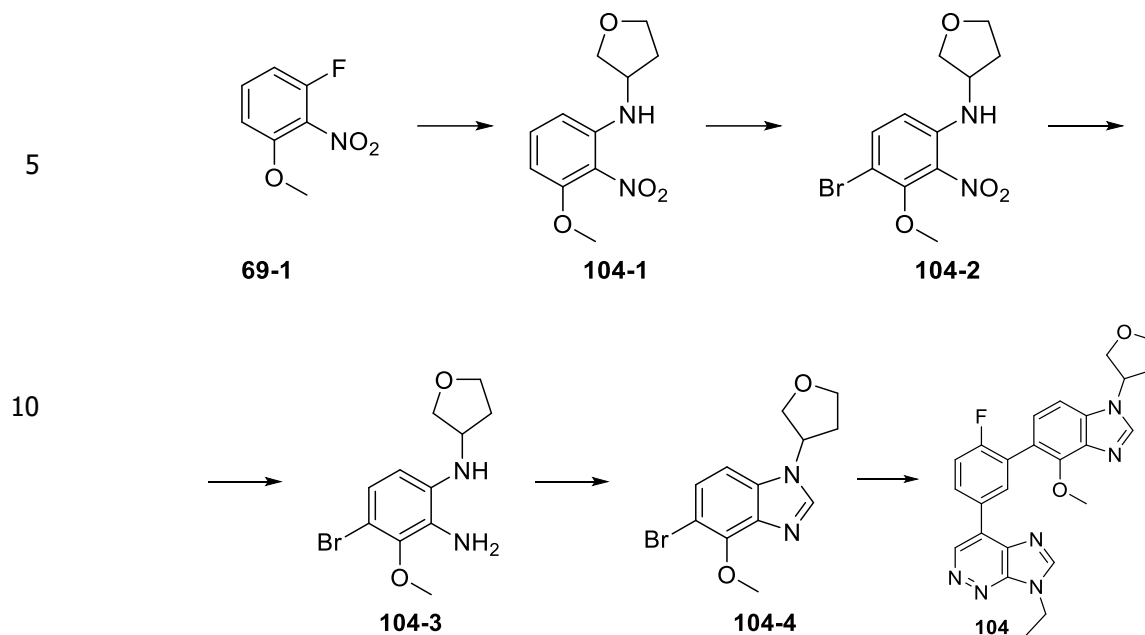
103-1: 5-Bromo-4-metoxi-1,2-dimetil-1H-benzo[d]imidazol

Se añadió 4-bromo-3-metoxi-N1-metilbenceno-1,2-diamina (200 mg, 0.87 mmol) a ortoacetato de trietilo (5 ml). La mezcla se agitó a 90°C durante la noche. La mezcla de reacción se sometió directamente a cromatografía de capa fina (diclorometano/metanol = 40/1) para obtener el compuesto del título (200 mg, 90%). LC-EM: m/z $[M+H]^+ = 255$.

103: 7-Etil-4-(4-fluoro-3-(4-metoxi-1,2-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)fenil)-7H-imidazo[4,5-c]piridazina

Seguendo el mismo procedimiento experimental que en el ejemplo 1, 5-bromo-4-metoxi-1,2-dimetil-1H-benzo[d]imidazol (42 mg, 0.16 mmol) y 7-etil-4-(4-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-7H-imidazo[4,5-c]piridazina (50 mg, 0.13 mmol) se utilizaron como materiales de partida para obtener el compuesto del título (25 mg, 44%).

^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO- d) 1.63 - 1.72 (m, 3 H) 2.63 (br. s., 3 H) 3.73 (br. s., 3 H) 4.29 (br. s., 3 H) 4.56 (d, $J = 7.34$ Hz, 2 H) 7.05 (d, $J = 7.83$ Hz, 1 H) 7.22 (br. s., 1 H) 7.34 (t, $J = 8.07$ Hz, 1 H) 8.16 - 8.32 (m, 3 H) 9.37 (br. s., 1 H). LC-EM: m/z $[M+H]^+ = 417$.

EJEMPLO 104**104-1: *N*-(3-Metoxi-2-nitrofenil)tetrahidrofuran-3-amina**

Siguiendo el mismo procedimiento experimental que en el método de síntesis de 57-1 en el ejemplo 57, 1-fluoro-3-metoxi-2-nitrobenceno (500 mg, 2.9 mmol) y tetrahidrofuran-3-amina (508 mg, 5.8 mmol) se utilizaron como materiales de partida para obtener el compuesto del título (700 mg, 100%). LC-EM: m/z $[M+H]^+ = 239$.

104-2: *N*-(4-Bromo-3-metoxi-2-nitrofenil)tetrahidrofuran-3-amina

Siguiendo el mismo procedimiento experimental que en el método de síntesis de 57-2 en el ejemplo 57, *N*-(3-metoxi-2-nitrofenil)tetrahidrofuran-3-amina (700 mg, 2.94 mmol) se utilizó como material de partida para obtener el compuesto del título (1000 mg, 100%). LC-EM: m/z $[M+H]^+ = 317$.

104-3: 4-Bromo-3-metoxi-*N*-(tetrahidrofuran-3-il)benceno-1,2-diamina

Siguiendo el mismo procedimiento experimental que en el método de síntesis de 57-3 en el ejemplo 57, *N*-(4-bromo-3-metoxi-2-nitrofenil)tetrahidrofuran-3-amina (1000 mg, 3.2 mmol) se utilizó como material de partida para obtener el compuesto del título (700 mg, 77%). LC-EM: m/z $[M+H]^+ = 287$.

104-4: 5-Bromo-4-metoxi-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol

Se añadió 4-bromo-3-metoxi-*N*1-(tetrahidrofuran-3-il)benceno-1,2-diamina (200 mg, 1.75 mmol) a ortoformiato de trietilo (10 ml). La mezcla se agitó a 90°C durante la noche. La mezcla de reacción se sometió directamente a cromatografía de capa fina (diclorometano/metanol = 30/1) para obtener el compuesto del título (140 mg, 68%). LC-EM: m/z $[M+H]^+ = 297$.

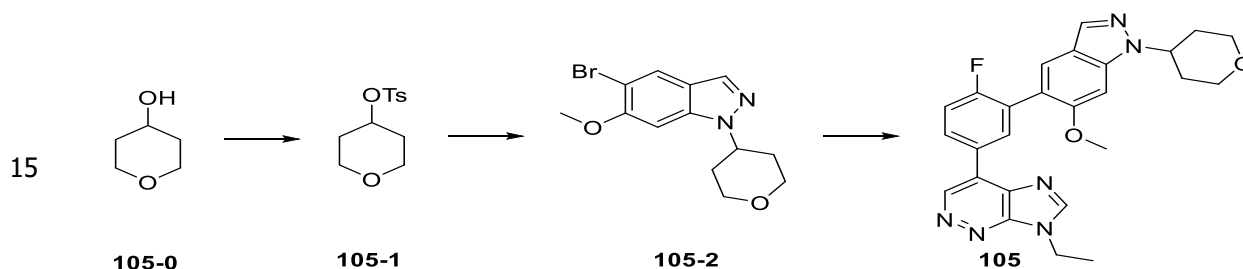
104: 7-Etil-4-(4-fluoro-3-(4-metoxi-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1*H*-

benzo[*d*]imidazol-5-il)fenil)-7*H*-imidazo[4,5-*c*]piridazina

Siguiendo el mismo procedimiento experimental que en el ejemplo 1, 5-bromo-4-metoxi-1-(tetrahydrofuran-3-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol (85 mg, 0.16 mmol) y 7-etil-4-(4-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-7*H*-imidazo[4,5-*c*]piridazina (50 mg, 0.13 mmol) se utilizaron como materiales de partida para obtener el compuesto del título (14 mg, 23%).

¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) 1.68 (br. s., 3 H) 2.32 (br. s., 1 H) 2.60 (dd, *J* = 13.69, 6.36 Hz, 1 H) 3.95 - 4.04 (m, 1 H) 4.11 (dd, *J* = 10.03, 6.11 Hz, 1 H) 4.21 - 4.28 (m, 2 H) 4.37 (br. s., 3 H) 4.55 - 4.60 (m, 2 H) 5.07 (br. s., 1 H) 7.22 (br. s., 1 H) 7.29 - 7.39 (m, 2 H) 8.01 (br. s., 1 H) 8.22 (d, *J* = 5.87 Hz, 1 H) 8.26 (s, 2 H) 9.37 (s, 1 H). LC-EM: *m/z* [M+H]⁺ = 459.

EJEMPLO 105



105-1: Tetrahidro-2*H*-piran-4-il 4-metilbencenosulfonato

Tetrahidropiran-4-ol (CAS: 2081-44-9, 500 mg, 5 mmol) se disolvió en 10 ml de diclorometano, luego se añadieron cloruro de *p*-toluenosulfonilo (1 g, 5.3 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (2 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de amonio, se concentró y se purificó por cromatografía de capa fina preparativa (éter de petróleo: acetato de etilo = 20:1) para obtener el compuesto del título (400 mg, 30%) en forma de un sólido blanco. LC-EM: *m/z* [M+H]⁺ = 257.

105-2: 5-Bromo-6-metoxi-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-indazol

5-Bromo-6-(metoxi)-1*H*-benzo[*d*]imidazol (CAS: 1008361-65-6, 354 mg, 1.5 mmol) se disolvió en 10 ml de acetonitrilo, luego se añadieron carbonato de cesio (1 g, 3 mmol) y 4-metilbencenosulfonato de tetrahidro-2*H*-piran-4-ilo (400 mg, 1.5 mmol), y la mezcla se calentó a 60°C y se agitó durante 3 horas. La mezcla de reacción se filtró para eliminar el sólido, se concentró y se purificó mediante cromatografía de capa fina preparativa (éter de petróleo: acetato de etilo = 5:1) para obtener el compuesto del título (300 mg, 62%) en forma de un sólido blanco. LC-EM: *m/z* [M+H]⁺ = 311.

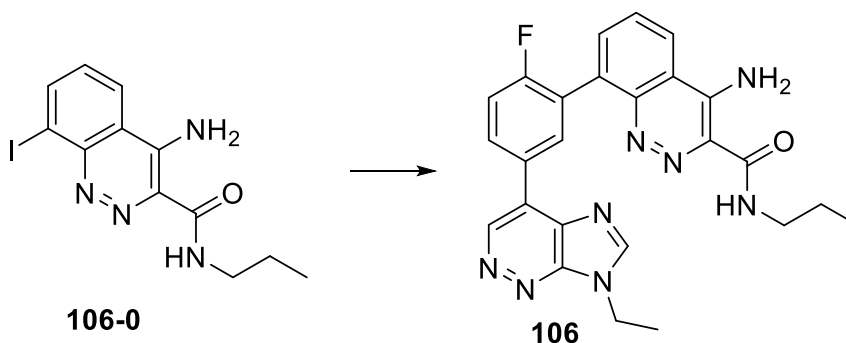
105: 7-Etil-4-(4-fluoro-3-(6-metoxi-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-indazol-5-il)fenil)-7*H*-imidazo[4,5-*c*]piridazina

Siguiendo el mismo procedimiento experimental que en el ejemplo 1, 7-etil-4-(4-

fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-7*H*-imidazo[4,5-*c*]piridazina (60 mg, 0.16 mmol) y 5-bromo-6-metoxi-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-indazol (50 mg, 0.16 mmol) se utilizaron como materiales de partida para obtener el compuesto del título (36 mg, 48%) como un sólido blanco.

¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) 9.40 (s, 1 H) 8.28 (s, 2 H) 8.23 (d, *J* = 6.36 Hz, 1 H) 7.98 (s, 1 H) 7.70 (s, 1 H) 7.35 (t, *J* = 9.05 Hz, 1 H) 6.89 (s, 1 H) 4.54 - 4.68 (m, 3 H) 4.22 (d, *J* = 11.74 Hz, 2 H) 3.93 (s, 3 H) 3.68 (t, *J* = 11.74 Hz, 2 H) 2.40 - 2.54 (m, 2 H) 2.04 (d, *J* = 11.74 Hz, 2 H) 1.68 - 1.71 (m, 3 H). LC-EM: *m/z* [M+H]⁺ = 473.

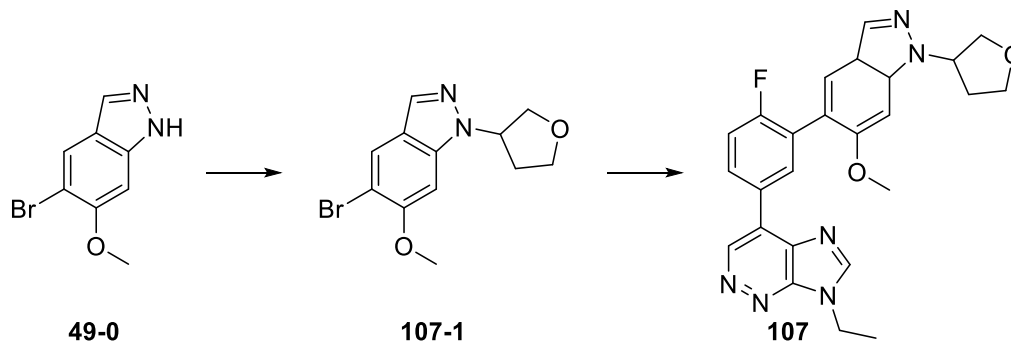
EJEMPLO 106



106: 4-Amino-8-(5-(7-etil-7*H*-imidazo[4,5-*c*]piridazin-4-il)-2-fluorofenil)-*N*-propilcinolina-3-carboxamida

Se añadieron 4-amino-8-yodo-*N*-propilcinolina-3-carboxamida (40 mg, 0.11 mmol), 7-etil-4-(4-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-7*H*-imidazo[4,5-*c*]piridazina (40 mg, 0.11 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio(II) (9 mg, 0.011 mmol), carbonato de cesio (108 mg, 0.33 mmol) y agua (0.4 ml) a 1,4-dioxano (4 ml). Después de sustituir el gas del sistema por nitrógeno, la mezcla se agitó a 100°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró, se concentró y se separó mediante cromatografía de capa fina preparativa (diclorometano/metanol = 20/1) para obtener el compuesto del título (30 mg, 58%) como un sólido marrón.

¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) 9.39 (s, 1 H), 8.52 (br. s., 1 H), 8.42 - 8.30 (m, 2 H), 8.26 (s, 1 H), 7.99 (d, *J* = 7.8 Hz, 1 H), 7.86 (d, *J* = 6.8 Hz, 1 H), 7.72 (t, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 7.62 - 7.53 (m, 1 H), 7.48 - 7.36 (m, 2 H), 4.56 (q, *J* = 7.3 Hz, 2 H), 3.43 (q, *J* = 6.4 Hz, 2 H), 1.69 - 1.59 (m, 5 H), 0.97 (t, *J* = 7.3 Hz, 3 H). LC-EM: *m/z* [M+H]⁺ = 471.

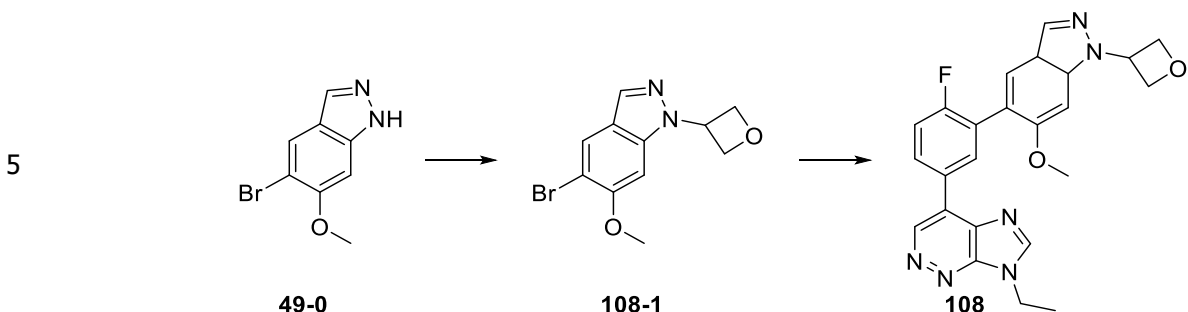
EJEMPLO 107**107-1: 5-Bromo-6-metoxi-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-indazol**

Se disolvió 5-bromo-6-metoxi-1H-indazol (200 mg, 0.88 mmol) en N,N-dimetilformamida (4 ml), luego se añadió hidruro de sodio (70 mg, 1.76 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0.5 horas. Luego se añadió 3-yodo-tetrahidrofurano (349 mg, 1.76 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante otras 16 horas. La mezcla de reacción se añadió con sulfato de sodio decahidratado (100 mg), se filtró, se concentró y se separó por cromatografía preparativa en capa fina (éter de petróleo/acetato de etilo = 3/1) para obtener el compuesto del título (90 mg, 35%) como un sólido de color amarillo claro. LC-EM: m/z $[M+H]^+ = 297, 299$.

107: 7-Etil-4-(4-fluoro-3-(6-metoxi-1-(tetrahidrofuran-3-il)-3a,7a-dihidro-1H-indazol-5-il)fenil)-7H-imidazo[4,5-c]piridazina

Siguiendo el mismo procedimiento experimental que en el ejemplo 1, 5-bromo-6-metoxi-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-indazol (55 mg, 0.19 mmol) y 7-etil-4-(4-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-7H-imidazo[4,5-c]piridazina (70 mg, 0.19 mmol) se utilizaron como materiales de partida para obtener el compuesto del título (40 mg, 46%) como un sólido amarillo.

^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO- d) $\delta = 9.38$ (br. s., 1 H), 8.35 - 8.14 (m, 3 H), 7.96 (s, 1 H), 7.68 (s, 1 H), 7.33 (t, $J = 8.8$ Hz, 1 H), 6.97 (s, 1 H), 5.29 (br. s., 1 H), 4.57 (q, $J = 7.0$ Hz, 2 H), 4.34 - 4.17 (m, 3 H), 4.06 - 3.99 (m, 1 H), 3.90 (s, 3 H), 2.53 (d, $J = 6.8$ Hz, 2 H), 1.68 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H). LC-EM: m/z $[M+H]^+ = 461$.

EJEMPLO 108**108-1: 5-Bromo-6-metoxi-1-(oxetan-3-il)-1H-indazol**

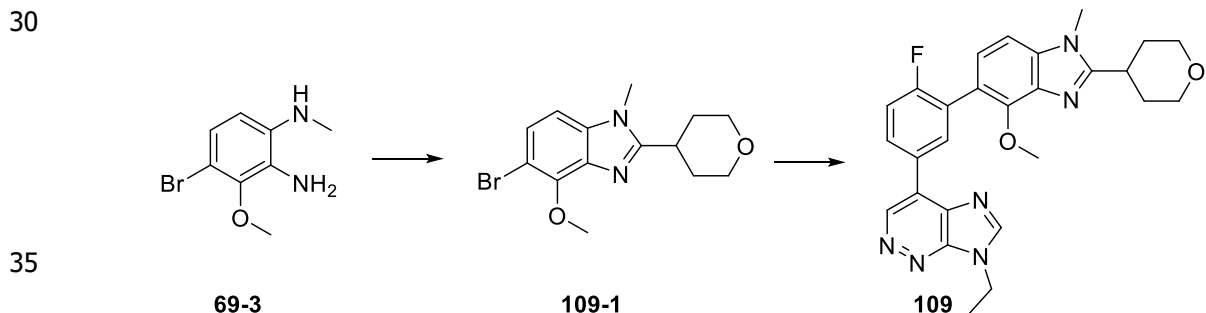
10 Se disolvió 5-bromo-6-metoxi-1H-indazol (1000 mg, 4.40 mmol) en N,N-dimetilformamida (8 ml), luego se añadió hidruro de sodio (176 mg, 4.40 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0.5 horas. Luego se añadió 3-yodo-oxetano (1619 mg, 8.80 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante otras 16 horas. La mezcla de reacción se añadió con sulfato de sodio decahidratado (500 mg), se filtró, se concentró

15 y se separó por cromatografía preparativa en capa fina (éter de petróleo/acetato de etilo = 3/1) para obtener el compuesto del título (310 mg, 25%) como un sólido de color amarillo claro. LC-EM: m/z [M+H]⁺ = 283, 285.

108: 7-Etil-4-(4-fluoro-3-(6-metoxi-1-(oxetan-3-il)-3a,7a-dihidro-1H-indazol-5-il)fenil)-7H-imidazo[4,5-c]piridazina

20 Siguiendo el mismo procedimiento experimental que en el ejemplo 1, 5-bromo-6-metoxi-1-(oxetan-3-il)-1H-indazol (50 mg, 0.18 mmol) y 7-etil-4-(4-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-7H-imidazo[4,5-c]piridazina (66 mg, 0.18 mmol) se utilizaron como materiales de partida para obtener el compuesto del título (40 mg, 50%) como un sólido amarillo.

25 ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) 9.38 (br. s., 1 H), 8.27 (s, 2 H), 8.21 (d, *J* = 6.8 Hz, 1 H), 8.04 (s, 1 H), 7.70 (s, 1 H), 7.34 (t, *J* = 9.0 Hz, 1 H), 7.00 (s, 1 H), 5.79 (quin, *J* = 6.8 Hz, 1 H), 5.34 (t, *J* = 6.4 Hz, 2 H), 5.18 (t, *J* = 7.1 Hz, 2 H), 4.57 (q, *J* = 7.3 Hz, 2 H), 3.91 (s, 3 H), 1.68 (t, *J* = 7.1 Hz, 3 H). LC-EM: m/z [M+H]⁺ = 447.

EJEMPLO 109

109-1: 5-Bromo-4-metoxi-1-metil-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-benzo[d]imidazol

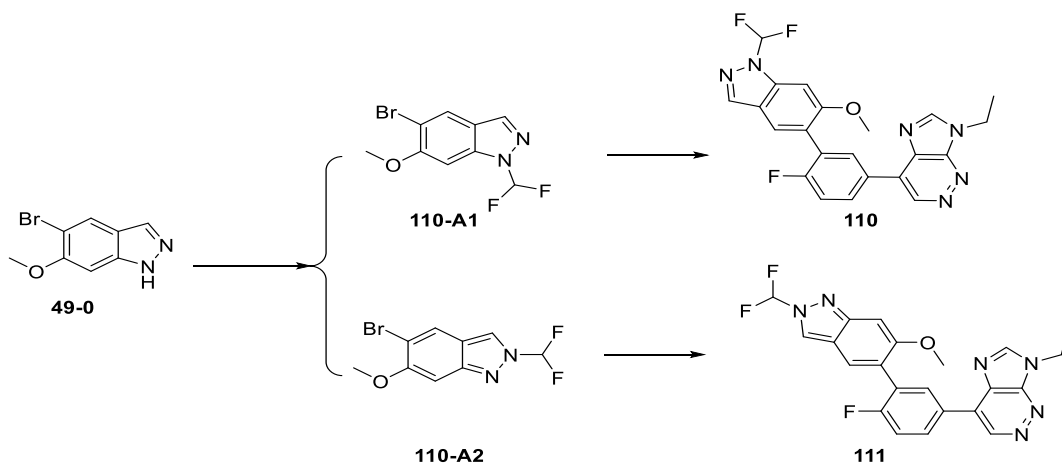
Se añadieron 4-bromo-3-metoxi-N¹-metilbenceno-1,2-diamina (200 mg, 0.87 mmol) y tetrahidropiran-4-carbaldehído (100 mg, 0.87 mmol) a tetrahidrofurano (10 ml) y ácido acético (0.5 ml). La mezcla se agitó a 65°C durante la noche en una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se sometió directamente a cromatografía de capa fina para obtener el compuesto del título (100 mg, 36%). LC-EM: m/z [M+H]⁺ = 325.

109: 7-Etil-4-(4-fluoro-3-(4-metoxi-1-metil-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)fenil)-7H-imidazo[4,5-c]piridazina

Siguiendo el mismo procedimiento experimental que en el ejemplo 1, 5-bromo-4-metoxi-1-metil-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-benzo[d]imidazol (85 mg, 0.26 mmol) y 7-etil-4-(4-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-7H-imidazo[4,5-c]piridazina (50 mg, 0.13 mmol) se utilizaron como materiales de partida para obtener el compuesto del título (24 mg, 36.3%).

¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) 1.70 (br. s., 3 H) 1.92 (d, *J* = 11.74 Hz, 2 H) 2.21 (br. s., 2 H) 3.15 (br. s., 1 H) 3.62 (t, *J* = 10.03 Hz, 2 H) 3.78 (br. s., 3 H) 4.15 (d, *J* = 10.76 Hz, 2 H) 4.37 (s, 3 H) 4.57 (d, *J* = 6.85 Hz, 2 H) 7.05 (d, *J* = 6.85 Hz, 1 H) 7.20 - 7.23 (m, 1 H) 7.31 - 7.38 (m, 1 H) 8.19 - 8.29 (m, 3 H) 9.37 (br. s., 1 H). LC-EM: m/z [M+H]⁺ = 487.

EJEMPLO 110 y EJEMPLO 111



110-A1: 5-Bromo-1-(difluorometil)-6-metoxi-1H-indazol

110-A2: 5-Bromo-2-(difluorometil)-6-metoxi-2H-indazol

5-Bromo-6-(metoxi)-1H-benzo[d]imidazol (CAS: 1008361-65-6, 440 mg, 1.9 mmol) se disolvió en 10 ml de N,N-dimetilformamida, luego se añadieron carbonato de cesio (2 g, 5.8 mmol), fluoruro de potasio (1 g, 5.8 mmol) y difluorocloroacetato de sodio (589 mg, 3.8 mmol) y la mezcla se calentó a 100°C y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se filtró para eliminar el sólido y

se purificó por cromatografía de capa fina preparativa (éter de petróleo: acetato de etilo = 3:1) para obtener el compuesto del título A1 (80 mg, 15%, solvente de desarrollo: éter de petróleo: acetato de etilo = 3:1, R_f = 0.7) como un sólido blanco de polaridad relativamente pequeña y el compuesto del título A2 (200 mg, 38%, solvente de desarrollo: éter de petróleo: acetato de etilo = 3:1, R_f = 0.5) como un sólido amarillo de polaridad relativamente grande. LC-EM: m/z $[M+H]^+ = 277$.

110: 4-(3-(1-(Difluorometil)-6-metoxi-1*H*-indazol-5-il)-4-fluorofenil)-7-etil-7*H*-imidazo[4,5-*c*]piridazina

Siguiendo el mismo procedimiento experimental que en el ejemplo 1, 7-etil-4-(4-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-7*H*-imidazo[4,5-*c*]piridazina (60 mg, 0.16 mmol) y 5-bromo-1-(difluorometil)-6-metoxi-1*H*-indazol (50 mg, 0.16 mmol) se utilizaron como materiales de partida para obtener el compuesto del título (36 mg, 51%) como un sólido blanco.

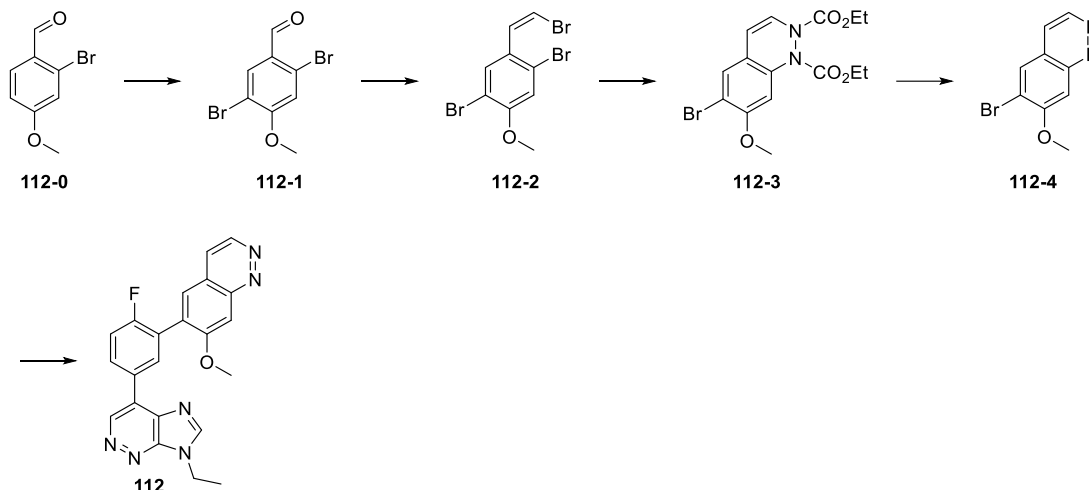
^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ 9.38 (s, 1 H) 8.28 (s, 2 H) 8.23 (d, J = 6.85 Hz, 1 H) 8.04 (s, 1 H) 7.72 (s, 1 H) 7.33 - 7.65 (m, 2 H) 7.27 (s, 1 H) 4.58 (q, J = 7.34 Hz, 2 H) 3.93 (s, 3 H) 1.69 (t, J = 7.34 Hz, 3 H). LC-EM: m/z $[M+H]^+ = 439$.

111: 4-(3-(2-(Difluorometil)-6-metoxi-2*H*-indazol-5-il)-4-fluorofenil)-7-etil-7*H*-imidazo[4,5-*c*]piridazina

Siguiendo el mismo procedimiento experimental que en el ejemplo 1, 7-etil-4-(4-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-7*H*-imidazo[4,5-*c*]piridazina (60 mg, 0.16 mmol) y 5-bromo-2-(difluorometil)-6-metoxi-2*H*-indazol (50 mg, 0.16 mmol) se utilizaron como materiales de partida para obtener el compuesto del título (32 mg, 46%) como un sólido amarillo.

^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) 9.40 (s, 1 H) 8.30 (d, J = 5.87 Hz, 3 H) 8.23 (d, J = 6.85 Hz, 1 H) 7.67 (s, 1 H) 7.28 - 7.61 (m, 2 H) 7.06 (s, 1 H) 4.59 (q, J = 7.17 Hz, 2 H) 3.89 (s, 3 H) 1.70 (s, 3 H). LC-EM: m/z $[M+H]^+ = 439$.

EJEMPLO 112



112-1: 2,5-Dibromo-4-metoxibenzaldehído

Se añadieron 2-bromo-4-metoxibenzaldehído (5000 mg, 23.26 mmol) y tribromuro de piridinio (14886 mg, 46.52 mmol) a metanol (50 ml) y la mezcla se agitó a 35°C durante 16 horas. La mezcla de reacción se añadió gota a gota a una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (100 ml) y se filtró para obtener el compuesto del título (6000 mg, 88%) en forma de un sólido blanco. LC-EM: m/z [M+H]⁺ = 293, 295.

112-2: (Z)-1,4-Dibromo-2-(2-bromovinil)-5-metoxibenceno

Se disolvió bromuro de (bromometil)trifenilfosfonio (8000 mg, 18.35 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml), luego se añadió gota a gota una solución de terc-butoxido de potasio (3394 mg, 30.30 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) a la mezcla de reacción a -78°C, y la mezcla se agitó a -78°C durante 2 horas. Luego se añadió 2,5-dibromo-4-metoxibenzaldehído (4000 mg, 15.15 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante otras 16 horas. La mezcla de reacción se concentró y se separó por cromatografía en columna (éter de petróleo) para obtener el compuesto del título (1500 mg, 27%) como un sólido blanco. LC-EM: m/z [M+H]⁺ = 369, 371.

112-3: 6-Bromo-7-metoxicinolina-1,2-dicarboxilato de dietilo

Se añadieron (Z)-1,4-dibromo-2-(2-bromovinil)-5-metoxibenceno (1500 mg, 4.05 mmol), hidrazina-1,2-dicarboxilato de dietilo (1426 mg, 8.10 mmol), carbonato de potasio (1397 mg, 10.13 mmol), yoduro cuproso (77 mg, 0.405 mmol) y N,N-dimetiletilendiamina (179 mg, 2.03 mmol) a 1,4-dioxano (10 ml). Después de sustituir el gas del sistema por nitrógeno, la mezcla se agitó a 90°C durante 16 horas. La mezcla de reacción se añadió con agua (40 ml), se extrajo con acetato de etilo (30 ml × 3) y la fase orgánica se separó por cromatografía en columna (éter de petróleo/acetato de etilo = 10/1) para obtener el compuesto del título (950 mg, 61%) como un líquido aceitoso amarillo. LC-EM: m/z [M+H]⁺ = 385, 387.

112-4: 6-Bromo-7-metoxicinolina

Se añadieron 6-bromo-7-metoxicinolina-1,2-dicarboxilato de dietilo (950 mg, 2.47 mmol) e hidróxido de sodio (99 mg, 2.47 mmol) a etanol (20 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El etanol se concentró hasta sequedad y el residuo se separó mediante cromatografía preparativa en capa fina (éter de petróleo/acetato de etilo = 1/1) para obtener el compuesto del título (300 mg, 51%) en forma de un sólido amarillo. LC-EM: m/z [M+H]⁺ = 239, 241.

112: 6-(5-(7-Etil-7H-imidazo[4,5-c]piridazin-4-il)-2-fluorofenil)-7-metoxicinolina

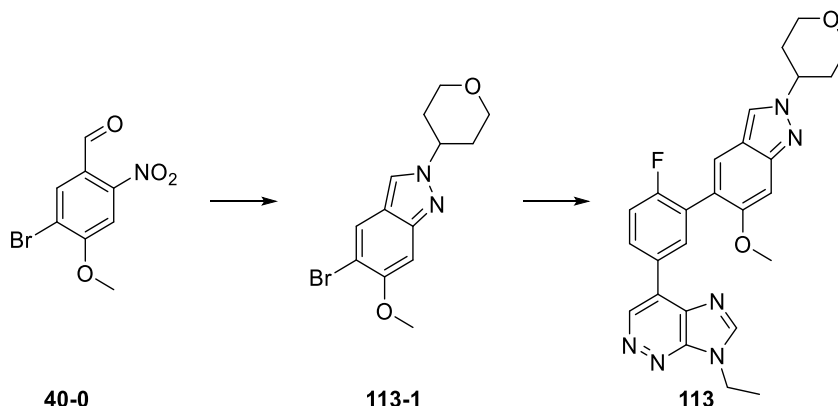
Siguiendo el mismo procedimiento experimental que en el ejemplo 1, 6-bromo-7-metoxicinolina (200 mg, 0.84 mmol) y 7-etil-4-(4-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-7H-imidazo[4,5-c]piridazina (309 mg, 0.84 mmol) se utilizaron como materiales de partida para obtener el compuesto del título (135 mg, 27%) como un sólido blanco.

^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) 9.39 (s, 1 H), 9.27 (d, $J = 5.4$ Hz, 1 H), 8.39 - 8.26 (m, 3 H), 7.92 (s, 1 H), 7.88 - 7.80 (m, 2 H), 7.45 - 7.36 (m, 1 H), 4.59 (q, $J = 7.0$ Hz, 2 H), 4.05 (s, 3 H), 1.69 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H). LC-EM: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 401$.

5

EJEMPLO 113

10



15

113-1: 5-Bromo-6-metoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-2H-indazol

20

Siguiendo el mismo procedimiento experimental que en el método de síntesis de 40-1 y 40-2 en el ejemplo 40. 5-bromo-4-metoxi-2-nitrobenzaldehído (500 mg, 1.92 mmol) y tetrahidro-2H-piran-4-amina (388 mg, 3.84 mmol) se utilizaron como materiales de partida para obtener el compuesto del título (500 mg, 84%) como un líquido aceitoso de color amarillo claro. LC-EM: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 311, 313$.

113: 7-Etil-4-(4-fluoro-3-(6-metoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-2H-indazol-5-il)fenil)-7H-imidazo[4,5-c]piridazina

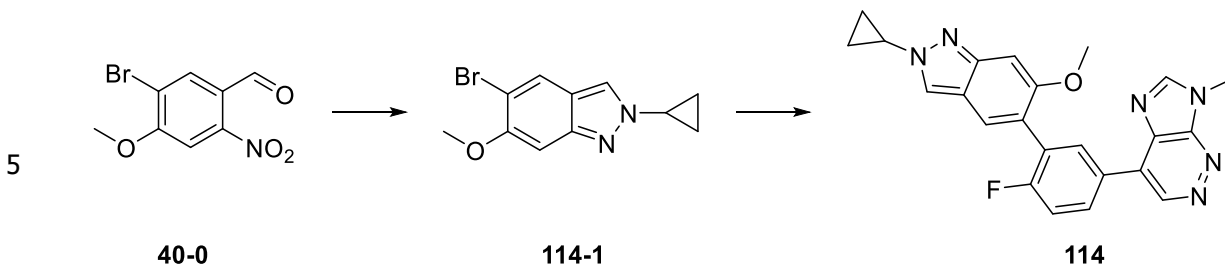
25

Siguiendo el mismo procedimiento experimental que en el ejemplo 1, 5-bromo-6-metoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-2H-indazol (200 mg, 0.64 mmol) y 7-etil-4-(4-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-7H-imidazo[4,5-c]piridazina (236 mg, 0.64 mmol) se utilizaron como materiales de partida para obtener el compuesto del título (140 mg, 46%) como un sólido amarillo.

30

^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) 9.36 (s, 1 H), 8.25 (s, 2 H), 8.19 (d, $J = 6.8$ Hz, 1 H), 7.92 (s, 1 H), 7.61 (s, 1 H), 7.31 (t, $J = 9.0$ Hz, 1 H), 7.10 (s, 1 H), 4.56 (td, $J = 7.5, 14.8$ Hz, 3 H), 4.15 (d, $J = 11.2$ Hz, 2 H), 3.85 (s, 3 H), 3.64 - 3.54 (m, 2 H), 2.23 (br. s., 4 H), 1.66 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H). LC-EM: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 473$.

35

EJEMPLO 114**114-1: 5-Bromo-2-ciclopropil-6-metoxi-2H-indazol**

10 Siguiendo el mismo procedimiento experimental que en el método de síntesis de 40-1 y 40-2 en el ejemplo 40, 5-bromo-4-metoxi-2-nitrobenzaldehído (100 mg, 0.38 mmol) y ciclopropilamina (43 mg, 0.76 mmol) se utilizaron como materiales de partida para obtener el compuesto del título (70 mg, 69%) como un líquido aceitoso de color amarillo claro. LC-EM: m/z [M+H]⁺ = 267, 269.

15 **114: 4-(3-(2-Ciclopropil-6-metoxi-2H-indazol-5-il)-4-fluorofenil)-7-etil-7H-imidazo[4,5-c]piridazina**

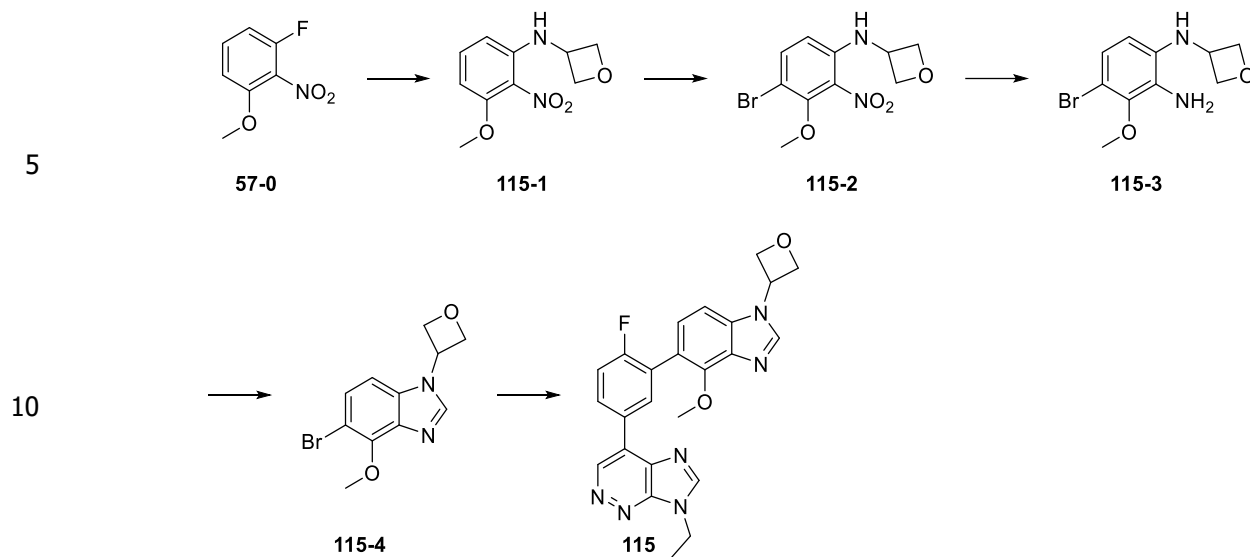
Siguiendo el mismo procedimiento experimental que en el ejemplo 1, 5-bromo-2-ciclopropil-6-metoxi-2H-indazol (70 mg, 0.26 mmol) y 7-etil-4-(4-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-7H-imidazo[4,5-c]piridazina (96 mg, 0.26 mmol) se utilizaron como materiales de partida para obtener el compuesto del título (15 mg, 13%) como un sólido amarillo.

20 ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ = 9.35 (br. s., 1 H), 8.24 (br. s., 2 H), 8.17 (d, *J* = 5.9 Hz, 1 H), 7.93 (s, 1 H), 7.56 (s, 1 H), 7.30 (t, *J* = 8.8 Hz, 1 H), 7.05 (br. s., 1 H), 4.55 (d, *J* = 7.3 Hz, 2 H), 3.89 (br. s., 1 H), 3.83 (s, 3 H), 1.66 (t, *J* = 7.1 Hz, 3 H), 1.31 (br. s., 2 H), 1.14 (d, *J* = 6.4 Hz, 2 H). LC-EM: m/z [M+H]⁺ = 429.

25

30

35

EJEMPLO 115**115-1: *N*-(3-Metoxi-2-nitrofenil)oxetan-3-amina**

15 Siguiendo el mismo procedimiento experimental que en el método de síntesis de 57-1 en el ejemplo 57, 1-fluoro-3-metoxi-2-nitrobenceno (500 mg, 2.9 mmol) se utilizó como material de partida para obtener el compuesto del título (400 mg, 62%) como un aceite amarillo. LC-EM: m/z $[M+H]^+ = 225$.

115-2: *N*-(4-Bromo-3-metoxi-2-nitrofenil)oxetan-3-amina

20 Siguiendo el mismo procedimiento experimental que en el método de síntesis de 57-2 en el ejemplo 57, *N*-(3-metoxi-2-nitrofenil)oxetan-3-amina (400 mg, 1.79 mmol) se utilizó como material de partida para obtener el compuesto del título (400 mg, 74%) como un aceite amarillo. LC-EM: m/z $[M+H]^+ = 303$.

115-3: 4-Bromo-3-metoxi-*N*-(oxetan-3-il)benceno-1,2-diamina

25 Siguiendo el mismo procedimiento experimental que en el método de síntesis de 57-3 en el ejemplo 57, *N*-(4-bromo-3-metoxi-2-nitrofenil)oxetan-3-amina (400 mg, 1.32 mmol) se utilizó como material de partida para obtener el compuesto del título (300 mg, 84%) como un aceite rojo. LC-EM: m/z $[M+H]^+ = 273$.

115-4: 5-Bromo-4-metoxi-1-(oxetan-3-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol

30 Siguiendo el mismo procedimiento experimental que en el método de síntesis de 57-4 en el ejemplo 57, 4-bromo-3-metoxi-*N*-(oxetan-3-il)benceno-1,2-diamina (300 mg, 1.1 mmol) se utilizó como material de partida para obtener el compuesto del título (140 mg, 45%) como un aceite rojo. LC-EM: m/z $[M+H]^+ = 283$.

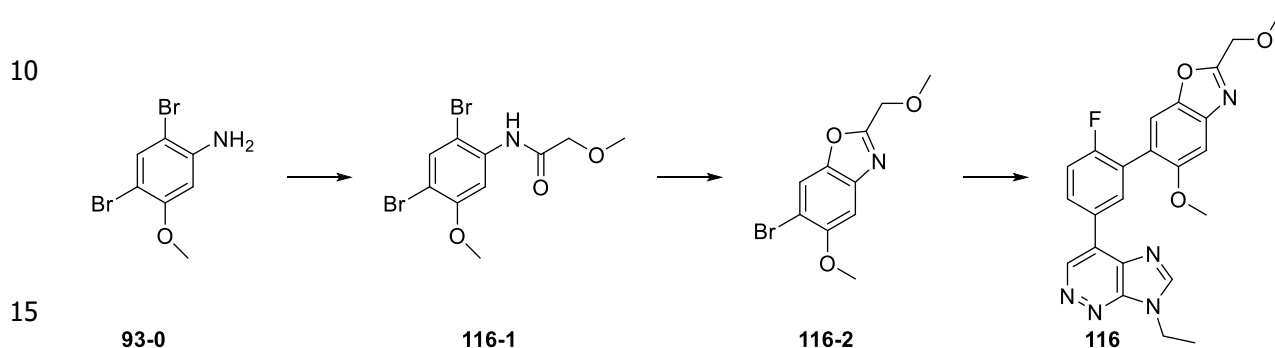
35 **115: 7-Etil-4-(4-fluoro-3-(4-metoxi-1-(oxetan-3-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-il)fenil)-7*H*-imidazo[4,5-*c*]piridazina**

Siguiendo el mismo procedimiento experimental que en el ejemplo 1, 7-etil-4-(4-

fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-7*H*-imidazo[4,5-*c*]piridazina (50 mg, 0.136 mmol) y 5-bromo-4-metoxi-1-(oxetan-3-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol (60 mg, 0.21 mmol) se utilizaron como materiales de partida para obtener el compuesto del título (13 mg, 22%).

¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) 9.37 (br. s., 1 H) 8.19 - 8.32 (m, 3 H) 8.03 (br. s., 1 H) 7.45 (d, *J* = 7.83 Hz, 1 H) 7.31 - 7.39 (m, 2 H) 5.56 (br. s., 1 H) 5.14 - 5.27 (m, 4 H) 4.56 (d, *J* = 7.34 Hz, 2 H) 4.36 (br. s., 3 H) 1.66 - 1.69 (m, 3 H). LC-EM: *m/z* [M+H]⁺ = 445.

EJEMPLO 116



116-1: *N*-(2,4-Dibromo-5-metoxifenil)-2-metoxiacetamida

Se añadieron 2,4-dibromo-5-metoxianilina (200 mg, 0.71 mmol), trietilamina (36 mg, 0.35 mmol) y cloruro de 2-metoxiacetilo (154 mg, 1.42 mmol) a diclorometano (4 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró y se purificó directamente mediante cromatografía de capa fina preparativa (éter de petróleo/acetato de etilo = 3/1) para obtener el compuesto del título (300 mg, 80%). LC-EM: *m/z* [M+H]⁺ = 354.

116-2: 6-Bromo-5-metoxi-2-(metoximetil)benzo[*d*]oxazol

Se añadieron *N*-(2,4-dibromo-5-metoxifenil)-2-metoxiacetamida (300 mg, 0.85 mmol), carbonato de potasio (293 mg, 2.12 mmol), yoduro cuproso (16 mg, 0.09 mmol) y *N,N*-dimetiletilendiamina (37.4 mg, 0.43 mmol) a tolueno (6 ml) y la mezcla se agitó a 110°C durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró y se purificó directamente mediante cromatografía de capa fina preparativa (éter de petróleo/acetato de etilo = 3/1) para obtener el compuesto del título (60 mg, 26%). LC-EM: *m/z* [M+H]⁺ = 272, 274.

116: 6-(5-(7-Etil-7*H*-imidazo[4,5-*c*]piridazin-4-il)-2-fluorofenil)-5-metoxi-2-(metoximetil)benzo[*d*]oxazol

Siguiendo el mismo procedimiento experimental que en el ejemplo 1, 6-bromo-5-metoxi-2-(metoximetil)benzoxazol (60 mg, 0.22 mmol) y 7-etil-4-(4-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-7*H*-imidazo[4,5-*c*]piridazina (68 mg, 0.17 mmol) se utilizaron como materiales de partida para obtener el compuesto del título (10 mg, 11%).

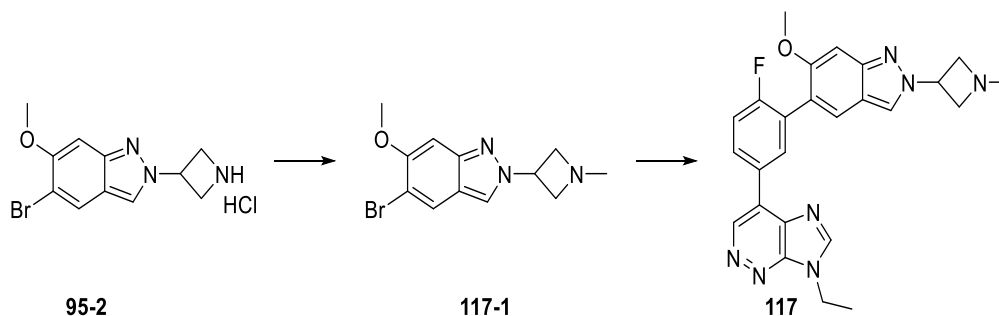
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 9.38 (br. s., 1 H), 8.32 - 8.20 (m, 3 H), 7.54 (s, 1 H), 7.38

- 7.34 (m, 1 H), 7.32 (s, 1 H), 4.72 (s, 2 H), 4.57 (q, $J = 7.0$ Hz, 2 H), 3.92 - 3.83 (m, 3 H), 3.54 (s, 3 H), 1.72 - 1.67 (m, 3 H). LC-EM: m/z $[M+H]^+ = 434$.

EJEMPLO 117

5

10



117-1: 5-Bromo-6-metoxi-2-(1-metilazetidín-3-il)-2H-indazol

Se disolvió 2-(azetidín-3-il)-5-bromo-6-metoxi-2H-indazol (150 mg, 0.5 mmol) en 20 ml de metanol, luego se añadió una solución acuosa de formaldehído al 37% (1 ml) y cianoborohidruro de sodio (620 mg, 10 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró y se disolvió en diclorometano. La mezcla resultante se filtró para eliminar la materia insoluble, se concentró y se purificó mediante cromatografía de capa fina preparativa (diclorometano: metanol = 10:1) para obtener el compuesto del título (100 mg, 64%) como un sólido blanco. LC-EM: m/z $[M+H]^+ = 296$.

20

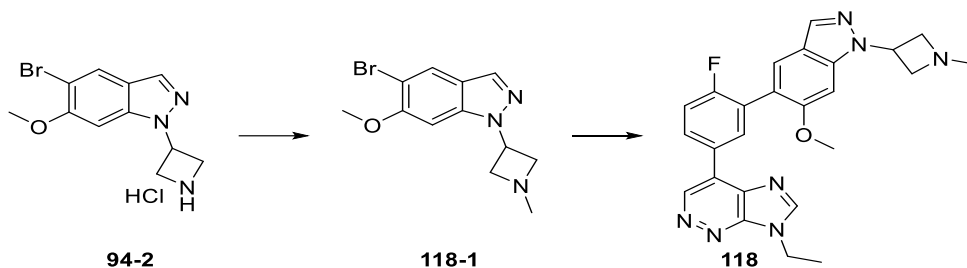
117: 7-Etil-4-(4-fluoro-3-(6-metoxi-2-(1-metilazetidín-3-il)-2H-indol-5-il)fenil)-7H-imidazo[4,5-c]piridazina

Siguiendo el mismo procedimiento experimental que en el ejemplo 1, 7-etil-4-(4-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-7H-imidazo[4,5-c]piridazina (60 mg, 0.16 mmol) y 5-bromo-6-metoxi-2-(1-metilazetidín-3-il)-2H-indazol (50 mg, 0.16 mmol) se utilizaron como materiales de partida para obtener el compuesto del título (20 mg, 27%) como un sólido amarillo.

^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ 9.38 (s, 1 H), 8.27 (s, 2 H), 8.21 (d, $J = 6.4$ Hz, 1 H), 8.03 (s, 1 H), 7.62 (s, 1 H), 7.34 (t, $J = 9.0$ Hz, 1 H), 7.12 (s, 1 H), 5.28 (d, $J = 17.1$ Hz, 1 H), 4.58 (q, $J = 7.2$ Hz, 2 H), 4.17 (br. s., 2 H), 3.88 (br. s., 5 H), 2.67 (br. s., 3 H), 1.71 - 1.68 (m, 3 H). LC-EM: m/z $[M+H]^+ = 458$.

30

35

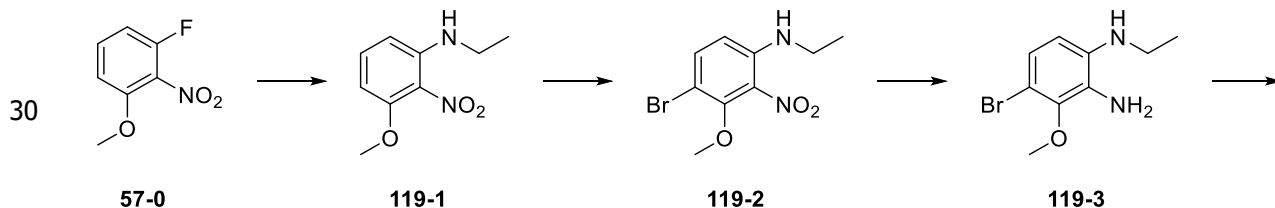
EJEMPLO 118**118-1: 5-Bromo-6-metoxi-1-(1-metilazetidin-3-il)-1H-indazol**

Se disolvió 1-(azetidin-3-il)-5-bromo-6-metoxi-1H-indazol (150 mg, 0.5 mmol) en 20 ml de metanol, luego se añadió una solución acuosa de formaldehído al 37% (1 ml) y cianoborohidruro de sodio (620 mg, 10 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró y se disolvió en diclorometano. La mezcla resultante se filtró para eliminar la materia insoluble, se concentró y se purificó mediante cromatografía de capa fina preparativa (diclorometano: metanol = 10:1) para obtener el compuesto del título (100 mg, 64%) como un sólido blanco. LC-EM: m/z [M+H]⁺ = 296.

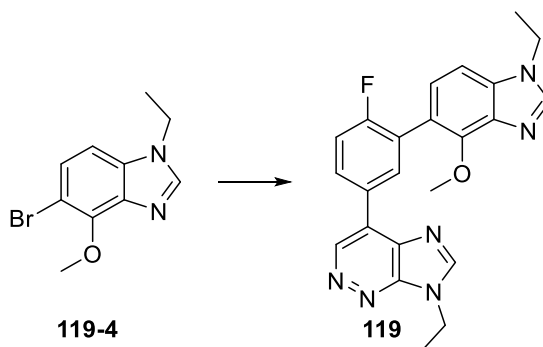
118: 7-Etil-4-(4-fluoro-3-(6-metoxi-1-(1-metilazetidin-3-il)-1H-indazol-5-il)fenil)-7H-imidazo[4,5-c]piridazina

Seguendo el mismo procedimiento experimental que en el ejemplo 1, 7-etil-4-(4-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-7H-imidazo[4,5-c]piridazina (60 mg, 0.16 mmol) y 5-bromo-6-metoxi-1-(1-metilazetidin-3-il)-1H-indazol (50 mg, 0.16 mmol) se utilizaron como materiales de partida para obtener el compuesto del título (20 mg, 27%) como un sólido amarillo.

¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ 9.38 (s, 1 H) 8.28 (s, 2 H) 8.20 (d, *J* = 5.87 Hz, 1 H) 8.05 (s, 1 H) 7.68 (s, 1 H) 7.34 (t, *J* = 8.80 Hz, 1 H) 6.93 (s, 1 H) 5.50 (br. s., 1 H) 4.58 (q, *J* = 7.34 Hz, 2 H) 4.51 (t, *J* = 7.58 Hz, 2 H) 4.13 (t, *J* = 7.83 Hz, 2 H) 3.92 (s, 3 H) 2.85 (s, 3 H) 1.69 (t, *J* = 7.34 Hz, 3 H). LC-EM: m/z [M+H]⁺ = 458.

EJEMPLO 119

5



119-1: *N*-Etil-3-metoxi-2-nitroanilina

10

Siguiendo el mismo procedimiento experimental que en el método de síntesis de 57-1 en el ejemplo 57, 1-fluoro-3-metoxi-2-nitrobenceno (500 mg, 2.9 mmol) se utilizó como material de partida para obtener el compuesto del título (450 mg, 79%) como un aceite amarillo. LC-EM: m/z $[M+H]^+ = 197$.

119-2: 4-Bromo-*N*-etil-3-metoxi-2-nitroanilina

15

Siguiendo el mismo procedimiento experimental que en el método de síntesis de 57-2 en el ejemplo 57, *N*-etil-3-metoxi-2-nitroanilina (400 mg, 2.04 mmol) se utilizó como material de partida para obtener el compuesto del título (350 mg, 62.6%) como un aceite amarillo. LC-EM: m/z $[M+H]^+ = 275$.

119-3: 4-Bromo-*N*⁴-etil-3-metoxibenceno-1,2-diamina

20

Siguiendo el mismo procedimiento experimental que en el método de síntesis de 57-3 en el ejemplo 57, 4-bromo-*N*-etil-3-metoxi-2-nitroanilina (350 mg, 1.28 mmol) se utilizó como material de partida para obtener el compuesto del título amarillo (300 mg, 96%). LC-EM: m/z $[M+H]^+ = 245$.

119-4: 5-Bromo-1-etil-4-metoxi-1*H*-benzo[*d*]imidazol

25

Siguiendo el mismo procedimiento experimental que en el método de síntesis de 57-4 en el ejemplo 57, 4-bromo-*N*⁴-etil-3-metoxibenceno-1,2-diamina (300 mg, 1.2 mmol) se utilizó como material de partida para obtener el compuesto del título (200 mg, 66%) como un sólido amarillo. LC-EM: m/z $[M+H]^+ = 255$.

119: 7-Etil-4-(3-(1-etil-4-metoxi-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-il)-4-fluorofenil)-7*H*-imidazo[4,5-*c*]piridazina

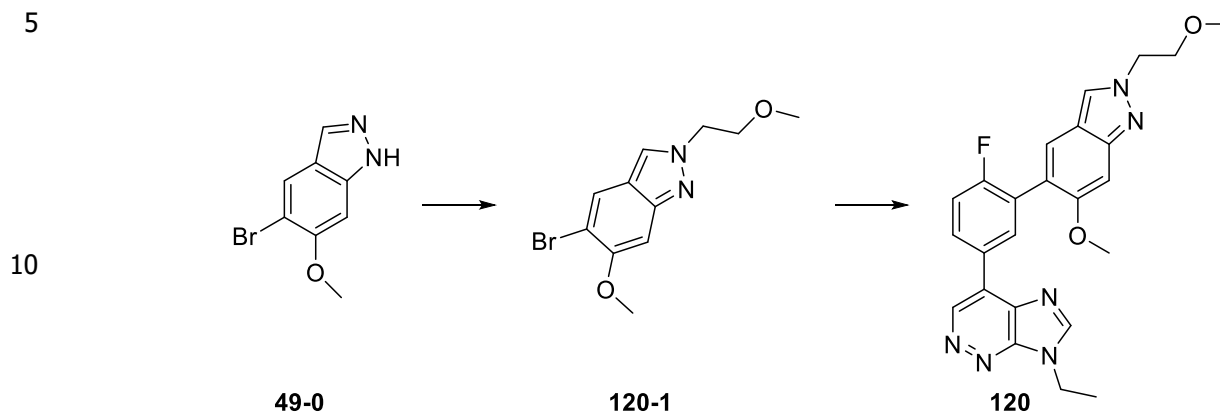
30

Siguiendo el mismo procedimiento experimental que en el ejemplo 1, 7-etil-4-(4-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-7*H*-imidazo[4,5-*c*]piridazina (50 mg, 0.136 mmol) y 5-bromo-1-etil-4-metoxi-1*H*-benzo[*d*]imidazol (69 mg, 0.27 mmol) se utilizaron como materiales de partida para obtener el compuesto del título (48 mg, 85%).

¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) 9.37 (s, 1 H) 8.26 (s, 2 H) 8.22 (d, $J = 5.87$ Hz, 1 H), 7.93 (br. s., 1 H) 7.28 - 7.39 (m, 2 H) 7.16 (d, $J = 8.31$ Hz, 1 H) 4.57 (q, $J = 7.01$ Hz, 2 H) 4.37

(br. s., 3 H) 4.26 (q, $J = 7.01$ Hz, 2 H) 1.68 (t, $J = 7.34$ Hz, 3 H) 1.58 (t, $J = 7.09$ Hz, 3 H). LC-EM: m/z $[M+H]^+ = 417$.

EJEMPLO 120



120-1: 5-Bromo-6-metoxi-2-(2-metoxietil)-2H-indazol

15 Se añadieron 5-bromo-6-metoxi-1H-indazol (200 mg, 0.9 mmol), hidruro de sodio (108 mg, 4.5 mmol) y 1-bromo-2-metoxietano (187 mg, 1.4 mmol) a N,N-dimetilformamida anhidra (8 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se concentró y se purificó mediante cromatografía de capa fina preparativa (acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (80 mg, 31.3%). LC-EM: m/z $[M+H]^+ = 285, 287$.

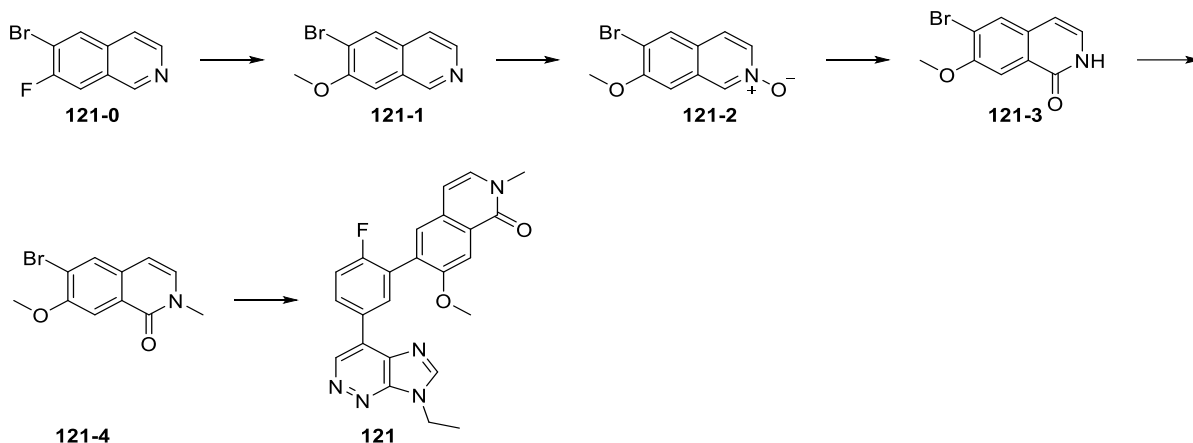
20

120: 7-Etil-4-(4-fluoro-3-(6-metoxi-2-(2-metoxietil)-2H-indazol-5-il)fenil)-7H-imidazo[4,5-c]piridazina

25 Siguiendo el mismo procedimiento experimental que en el ejemplo 1, 5-bromo-6-metoxi-2-(2-metoxietil)-2H-indazol (80 mg, 0.28 mmol) y 7-etil-4-(4-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-7H-imidazo[4,5-c]piridazina (87 mg, 0.28 mmol) se utilizaron como materiales de partida para obtener el compuesto del título (60 mg, 61%).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 9.37 (s, 1 H), 8.30 - 8.24 (m, 2 H), 8.23 - 8.18 (m, 1 H), 7.97 (s, 1 H), 7.61 (s, 1 H), 7.32 (t, $J = 9.0$ Hz, 1 H), 7.09 (s, 1 H), 4.59 - 4.52 (m, 4 H), 3.90 - 3.86 (m, 2 H), 3.85 (s, 3 H), 3.34 (s, 3 H), 1.71 - 1.66 (m, 3 H). LC-EM: m/z $[M+H]^+ = 447$.

30

EJEMPLO 121**121-1: 6-Bromo-7-metoxiisoquinolina**

6-Bromo-7-fluoroisoquinolina (CAS: 1258833-80-5, 130 mg, 0.5 mmol) y una solución 4 M de metóxido de sodio en metanol (2 ml) se disolvieron secuencialmente en 10 ml de metanol, y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se añadió con agua, se neutralizó con ácido clorhídrico 1 M, se extrajo con diclorometano, se secó y se concentró para obtener el compuesto del título (800 mg, 76%) como un sólido blanco. LC-EM: m/z $[M+H]^+ = 238$.

121-2: 2-Óxido de 6-bromo-7-metoxiisoquinolina

Se disolvió 6-bromo-7-metoxiisoquinolina (700 mg, 3.4 mmol) en 10 ml de diclorometano, luego se añadió ácido m-cloroperoxibenzoico (1.1 g, 6.8 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante cromatografía de capa fina preparativa (diclorometano: metanol = 20:1) para obtener el compuesto del título (600 mg, 80%) en forma de un sólido blanco. LC-EM: m/z $[M+H]^+ = 254$.

121-3: 6-Bromo-7-metoxiisoquinolin-1(2H)-ona

Se disolvió 2-óxido de 6-bromo-7-metoxiisoquinolina (600 mg, 2.3 mmol) en anhídrido acético (50 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas. Después de enfriar a 100°C, se añadieron 50 ml de agua y la mezcla se calentó a reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo, se concentró y se purificó mediante cromatografía de capa fina preparativa (diclorometano: metanol = 20:1) para obtener el compuesto del título (200 mg, 33%) en forma de un sólido amarillo. LC-EM: m/z $[M+H]^+ = 254$.

121-4: 6-Bromo-7-metoxi-2-metilisoquinolin-1(2H)-ona

Se disolvieron secuencialmente 6-bromo-7-metoxiisoquinolin-1(2H)-ona (200 mg, 0.78 mmol), carbonato de potasio (500 mg, 1.6 mmol) y yodometano (0.5 ml) en 10 ml de metanol y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante cromatografía de capa fina preparativa (diclorometano: metanol = 20:1) para obtener el compuesto del título (110 mg, 52%) en forma de un sólido blanco. LC-EM: m/z $[M+H]^+ =$

Seguindo el mismo procedimiento experimental que en el ejemplo 1, 7-etil-4-(4-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-7*H*-imidazo[4,5-*c*]piridazina (70 mg, 0.2 mmol) y 6-bromo-7-metoxi-2-metilisoquinolin-1(2*H*)-ona (60 mg, 0.2 mmol) se utilizaron como materiales de partida para obtener el compuesto del título (48 mg, 58%) como un sólido blanco.

10

15



25

mediante cromatografía preparativa en capa fina (éter de petróleo/acetato de etilo = 3/1) para obtener el compuesto del título (40 mg, 15%). LC-EM: m/z $[M+H]^+ = 297, 299$.

30

35

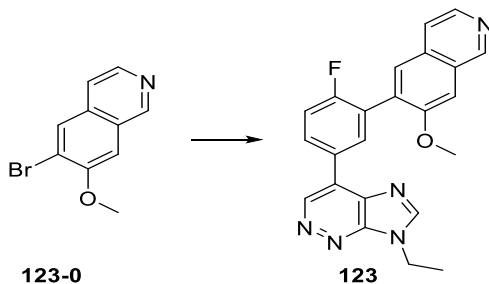
¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) 9.37 (s, 1 H), 8.31 - 8.24 (m, 2 H), 8.22 - 8.17

(m, 1 H), 7.98 (s, 1 H), 7.60 (s, 1 H), 7.32 (t, $J = 9.0$ Hz, 1 H), 7.10 (s, 1 H), 5.23 (br. s., 1 H), 4.56 (q, $J = 7.3$ Hz, 2 H), 4.26 - 4.13 (m, 3 H), 4.03 - 3.96 (m, 1 H), 3.85 (s, 3 H), 2.64 - 2.53 (m, 1 H), 2.51 - 2.42 (m, 1 H), 1.67 (t, $J = 7.3$ Hz, 3 H). LC-EM: m/z $[M+H]^+ = 459$.

5

EJEMPLO 123

10



123: **6-(5-(7-Etil-7*H*-imidazo[4,5-*c*]piridazin-4-il)-2-fluorofenil)-7-metoxiisoquinolina**

15

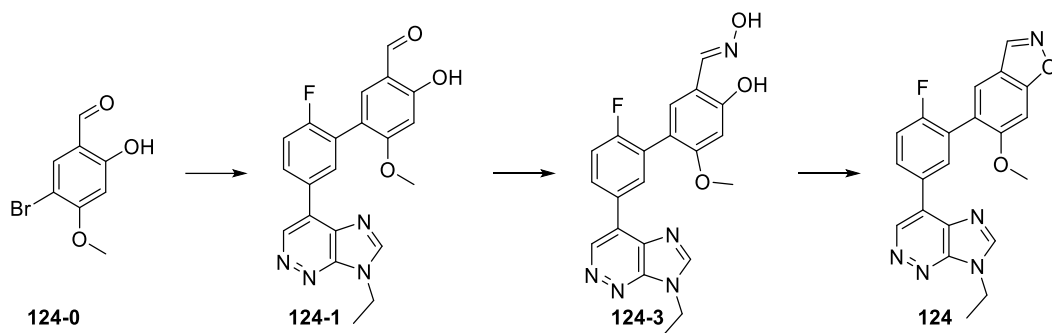
Siguiendo el mismo procedimiento experimental que en el ejemplo 1, 7-etil-4-(4-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-7*H*-imidazo[4,5-*c*]piridazina (50 mg, 0.14 mmol) y 6-bromo-7-metoxiisoquinolina (30 mg, 0.16 mmol) se utilizaron como materiales de partida para obtener el compuesto del título (19 mg, 35%) como un sólido blanco.

20

^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ 9.40 (s, 1 H) 9.25 (s, 1 H) 8.48 (d, $J = 5.38$ Hz, 1 H) 8.25 - 8.37 (m, 3 H) 7.85 (s, 1 H) 7.65 (d, $J = 5.38$ Hz, 1 H) 7.33 - 7.44 (m, 2 H) 4.59 (q, $J = 7.01$ Hz, 2 H) 3.98 (s, 3 H) 1.70 (t, $J = 7.09$ Hz, 3 H). LC-EM: m/z $[M+H]^+ = 400$.

EJEMPLO 124

25



30

124-1: **5'-(7-Etil-7*H*-imidazo[4,5-*c*]piridazin-4-il)-2'-fluoro-4-hidroxi-6-metoxi-[1,1'-bifenil]-3-carbaldehído**

35

Siguiendo el mismo procedimiento experimental que en el ejemplo 1, 5-bromo-2-hidroxi-4-metoxibenzaldehído (70 mg, 0.299 mmol) y 7-etil-4-(4-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-7*H*-imidazo[4,5-*c*]piridazina (100 mg, 0.272 mmol) se utilizaron como materiales de partida para obtener el compuesto del título (66 mg, 62%). LC-EM: m/z $[M+H]^+ = 393$.

124-2: Oxima de 5'-(7-Etil-7H-imidazo[4,5-c]piridazin-4-il)-2'-fluoro-4-hidroxi-6-metoxi-[1,1'-bifenil]-3-carbaldehído

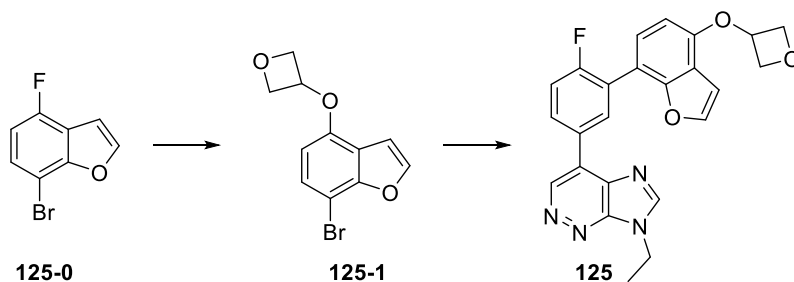
Se añadieron 5'-(7-etil-7H-imidazo[4,5-c]piridazin-4-il)-2'-fluoro-4-hidroxi-6-metoxi-[1,1'-bifenil]-3-carbaldehído (66 mg, 0.168 mmol), clorhidrato de hidroxilamina (35 mg, 0.505 mmol) y carbonato de sodio (53 mg, 0.505 mmol) a etanol (2 ml) y agua (0.2 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se sometió a filtración por succión y se concentró para obtener un producto crudo (48 mg), que se utilizó directamente en el siguiente paso.

124: 5-(5-(7-Etil-7H-imidazo[4,5-c]piridazin-4-il)-2-fluorofenil)-6-metoxibenzo[d]isoxazol

Se añadieron oxima de carbaldehído de 5'-(7-etil-7H-imidazo[4,5-c]piridazin-4-il)-2'-fluoro-4-hidroxi-6-metoxi-[1,1'-bifenil]-3-carbaldehído (48 mg, 0.118 mmol) y trifenilfosfina (31 mg, 0.120 mmol) a acetonitrilo (1 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. A continuación, se disolvió azodicarboxilato de diisopropilo (24 mg, 0.12 mmol) en acetonitrilo (0.5 ml) y se añadió gota a gota a la mezcla de reacción en una atmósfera de Ar. Una vez completada la adición gota a gota, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se sometió a filtración por succión, se concentró y se sometió a cromatografía de capa fina preparativa (éter de petróleo/acetato de etilo = 1/3) para obtener el compuesto del título (1 mg, 2%).

^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ = 9.20 (s, 1 H), 8.31 (s, 1 H), 8.12 - 7.99 (m, 2 H), 7.38 (s, 1 H), 7.26 - 7.23 (m, 2 H), 6.50 (s, 1 H), 4.48 (d, J = 7.8 Hz, 2 H), 3.73 (s, 3 H), 1.59 (t, J = 7.3 Hz, 3 H). LC-EM: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 390$.

EJEMPLO 125



125-1: 7-Bromo-4-(oxetan-3-iloxy)benzofurano

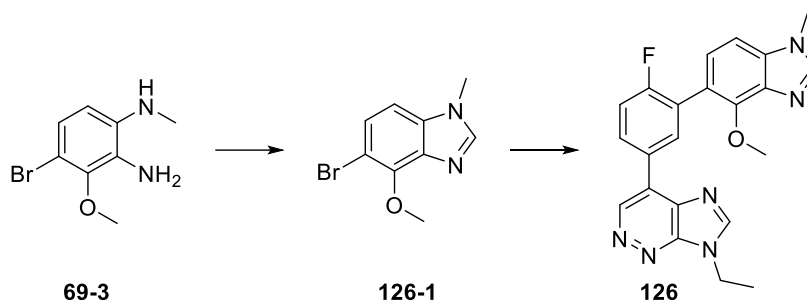
Se añadieron 7-bromo-4-fluorobenzofurano (200 mg, 0.9 mmol), oxetan-3-ol (133 mg, 1.8 mmol) y carbonato de cesio (472 mg, 1.45 mmol) a N,N-dimetilformamida (1 ml) y la mezcla se hizo reaccionar a 80°C durante 6 horas. La mezcla de reacción se sometió a filtración por succión, se concentró y se sometió a cromatografía de capa fina preparativa (éter de petróleo/acetato de etilo = 3/1) para obtener el compuesto del título (188 mg, 77%). LC-EM: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 269$, 271.

125: 7-Etil-4-(4-fluoro-3-(4-(oxetan-3-iloxi)benzofuran-7-il)fenil)-7H-imidazo[4,5-c]piridazina

Seguendo el mismo procedimiento experimental que en el ejemplo 1, 7-bromo-4-(oxetan-3-iloxi)benzofuran (46 mg, 0.163 mmol) y 7-etil-4-(4-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-7H-imidazo[4,5-c]piridazina (60 mg, 0.163 mmol) se utilizaron como materiales de partida para obtener el compuesto del título (33 mg, 47%).

^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) 9.40 (s, 1 H), 8.45 (d, J = 6.8 Hz, 1 H), 8.32 - 8.25 (m, 2 H), 7.62 (s, 1 H), 7.44 - 7.35 (m, 2 H), 6.98 (s, 1 H), 6.35 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 5.41 (t, J = 5.4 Hz, 1 H), 5.07 (t, J = 6.6 Hz, 2 H), 4.89 (t, J = 5.9 Hz, 2 H), 4.58 (q, J = 7.3 Hz, 2 H), 1.71 - 1.67 (m, 3 H). LC-EM: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 431$.

EJEMPLO 126



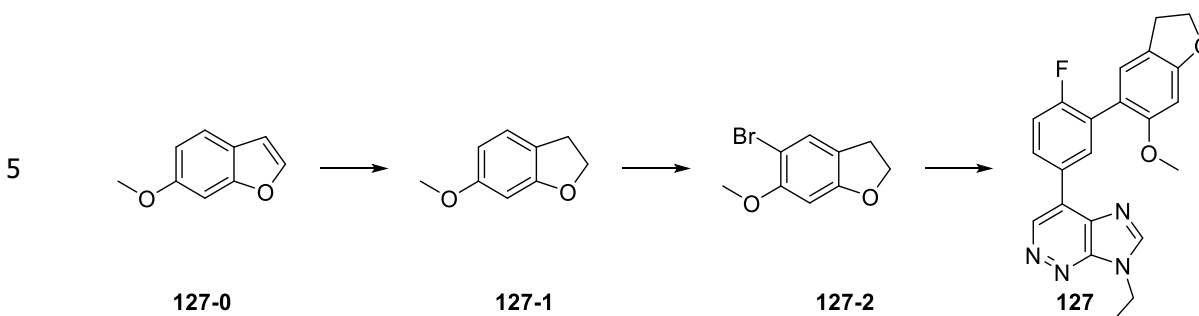
126-1: 5-Bromo-4-metoxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol

Se añadió 4-bromo-3-metoxi-N1-metilbenceno-1,2-diamina (200 mg, 0.87 mmol) a ortoformiato de trietilo (5 ml) y la mezcla se agitó a 80°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró y se separó mediante cromatografía preparativa en capa fina (éter de petróleo/acetato de etilo = 1/1) para obtener el compuesto del título (100 mg, 47%) en forma de un líquido aceitoso de color amarillo claro. LC-EM: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 241$, 243.

126: 7-Etil-4-(4-fluoro-3-(4-metoxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)fenil)-7H-imidazo[4,5-c]piridazina

Seguendo el mismo procedimiento experimental que en el ejemplo 106, 5-bromo-4-metoxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol (50 mg, 0.21 mmol) y 7-etil-4-(4-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-7H-imidazo[4,5-c]piridazina (77 mg, 0.21 mmol) se utilizaron como materiales de partida para obtener el compuesto del título (26 mg, 30%) como un sólido blanco.

^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) 9.38 (s, 1 H), 8.34 - 8.19 (m, 3 H), 7.89 (br. s., 1 H), 7.40 - 7.29 (m, 2 H), 7.14 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 4.57 (q, J = 6.8 Hz, 2 H), 4.39 (s, 3 H), 3.87 (s, 3 H), 1.68 (t, J = 7.1 Hz, 3 H). LC-EM: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 403$.

EJEMPLO 127**127-1: 6-Metoxi-2,3-dihidrobenzofuran**

10 Se añadieron 6-metoxibenzofurano (500 mg, 3.38 mmol) y Pd/C (20 mg) a etanol (5 ml) y la mezcla se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante 4 horas en una atmósfera de H₂. La mezcla de reacción se sometió a filtración por succión y se concentró para obtener un producto crudo (321 mg), que se utilizó directamente en el siguiente paso. LC-EM: m/z [M+H]⁺ = 151.

127-2: 5-Bromo-6-metoxi-2,3-dihidrobenzofuran

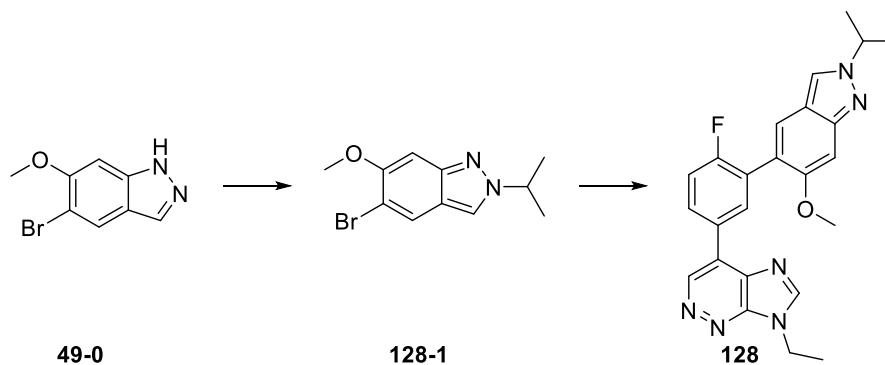
15 Se añadió 6-metoxi-2,3-dihidrobenzofurano (200 mg, 1.333 mmol) a ácido acético (1 ml). Se disolvió bromo líquido (229 mg, 1.466 mmol) en ácido acético (1 ml) y se añadió lentamente gota a gota a la mezcla de reacción. Una vez completada la adición gota a gota, la mezcla se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se vertió en una solución saturada de carbonato de sodio (20 ml), se extrajo con diclorometano, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se concentró y se sometió a cromatografía preparativa en capa fina (éter de petróleo/acetato de etilo = 10/1) para obtener el compuesto del título (126 mg, 41%). LC-EM: m/z [M+H]⁺ = 228, 230.

20

127: 7-Etil-4-(4-fluoro-3-(6-metoxi-2,3-dihidrobenzofuran-5-il)fenil)-7H-imidazo[4,5-c]piridazina

25 Siguiendo el mismo procedimiento experimental que en el ejemplo 1, 5-bromo-6-metoxi-2,3-dihidrobenzofuran (20 mg, 0.088 mmol) y 7-etil-4-(4-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-7H-imidazo[4,5-c]piridazina (32 mg, 0.088 mmol) se utilizaron como materiales de partida para obtener el compuesto del título (6 mg, 18%).

30 ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) 9.39 - 9.33 (m, 1 H), 8.28 - 8.20 (m, 2 H), 8.14 (dd, *J* = 2.2, 7.1 Hz, 1 H), 7.33 - 7.28 (m, 1 H), 7.16 (s, 1 H), 6.53 (s, 1 H), 4.64 (t, *J* = 8.6 Hz, 2 H), 4.59 - 4.55 (m, 2 H), 3.78 (s, 3 H), 3.21 (t, *J* = 8.6 Hz, 2 H), 1.70 - 1.67 (m, 3 H). LC-EM: m/z [M+H]⁺ = 391.

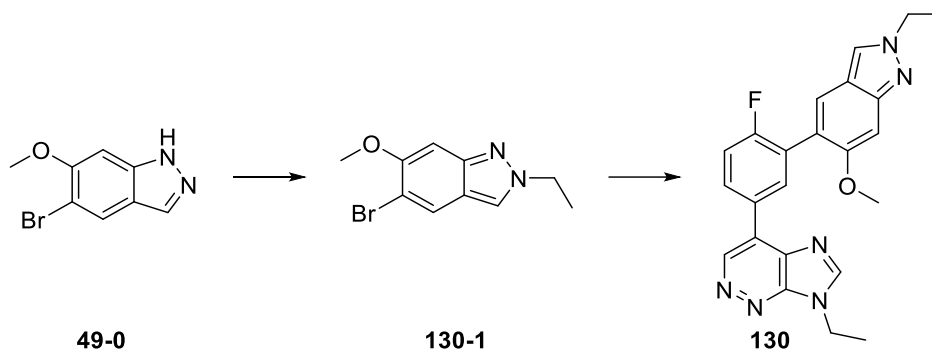
EJEMPLO 128**128-1: 5-Bromo-2-isopropil-6-metoxi-2H-indazol**

Se añadió 5-bromo-6-metoxi-1H-indazol (200 mg, 0.88 mmol) a N,N-dimetilformamida anhidra (5 ml), luego se añadió hidruro de sodio (35 mg, 0.88 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0.5 horas. Luego se añadió 2-yodopropano (300 mg, 1.76 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora más. La mezcla de reacción se añadió con sulfato de sodio decahidratado (100 mg), se filtró, se concentró y se separó mediante cromatografía preparativa en capa fina (éter de petróleo/acetato de etilo = 3/1) para obtener el compuesto del título (50 mg, 19%). LC-EM: m/z $[M+H]^+$ = 269, 271.

128: 7-Etil-4-(4-fluoro-3-(2-isopropil-6-metoxi-2H-indazol-5-il)fenil)-7H-imidazo[4,5-c]piridazina

Siguiendo el mismo procedimiento experimental que en el ejemplo 1, 5-bromo-2-isopropil-6-metoxi-2H-indazol (50 mg, 0.19 mmol) y 7-etil-4-(4-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-7H-imidazo[4,5-c]piridazina (68 mg, 0.19 mmol) se utilizaron como materiales de partida para obtener el compuesto del título (13 mg, 15%) como un sólido marrón.

^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) 9.37 (s, 1 H), 8.30 - 8.24 (m, 2 H), 8.19 (dd, J = 2.0, 6.8 Hz, 1 H), 7.91 (s, 1 H), 7.60 (s, 1 H), 7.31 (t, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.13 (s, 1 H), 4.75 (td, J = 6.5, 13.5 Hz, 1 H), 4.55 (q, J = 7.3 Hz, 2 H), 3.85 (s, 3 H), 1.71 - 1.62 (m, 9 H). LC-EM: m/z $[M+H]^+$ = 431.

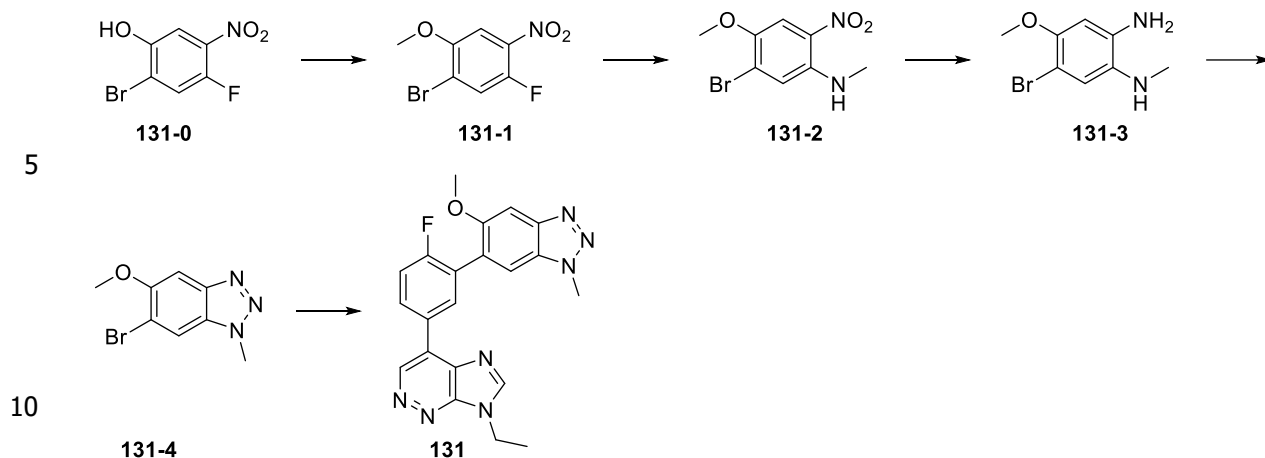
EJEMPLO 130**130-1: 5-Bromo-2-etil-6-metoxi-2H-indazol**

Se añadió 5-bromo-6-metoxi-1H-indazol (100 mg, 0.44 mmol) a N,N-dimetilformamida anhidra (4 ml), luego se añadió hidruro de sodio (18 mg, 0.44 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0.5 horas. Luego se añadió yodoetano (137 mg, 0.88 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora más. La mezcla de reacción se añadió con sulfato de sodio decahidratado (100 mg), se filtró, se concentró y se separó mediante cromatografía preparativa en capa fina (éter de petróleo/acetato de etilo = 3/1) para obtener el compuesto del título (50 mg, 45%). LC-EM: m/z $[M+H]^+ = 255, 257$.

130: 7-Etil-4-(3-(2-etil-6-metoxi-2H-indazol-5-il)-4-fluorofenil)-7H-imidazo[4,5-c]piridazina

Siguiendo el mismo procedimiento experimental que en el ejemplo 1, 5-bromo-2-etil-6-metoxi-2H-indazol (50 mg, 0.20 mmol) y 7-etil-4-(4-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-7H-imidazo[4,5-c]piridazina (74 mg, 0.20 mmol) se utilizaron como materiales de partida para obtener el compuesto del título (2 mg, 2%) como un sólido marrón.

^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO- d) 9.34 (s, 1 H), 8.28 - 8.21 (m, 1 H), 8.18 (dd, $J = 2.0, 6.8$ Hz, 1 H), 7.86 (s, 1 H), 7.58 (s, 1 H), 7.29 (t, $J = 9.0$ Hz, 1 H), 7.08 (s, 1 H), 4.52 (q, $J = 7.3$ Hz, 2 H), 4.41 (q, $J = 7.3$ Hz, 2 H), 3.83 (s, 3 H), 1.69 - 1.55 (m, 6 H). LC-EM: m/z $[M+H]^+ = 417$.

EJEMPLO 131**131-1: 1-Bromo-5-fluoro-2-metoxi-4-nitrobenzeno**

Se añadieron 2-bromo-4-fluoro-5-nitrofenol (1 g, 4.2 mmol), yodometano (5.9 g, 42 mmol) y carbonato de cesio (6.8 g, 21 mmol) a acetonitrilo (10 ml) y la mezcla se agitó a 100°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró y se extrajo con acetato de etilo y agua. La fase orgánica se concentró y se purificó mediante cromatografía de capa fina preparativa (éter de petróleo/acetato de etilo = 5/1) para obtener el compuesto del título (1 g, 95%). LC-EM: m/z $[M+H]^+$ = 250, 252.

131-2: 5-Bromo-4-metoxi-N-metil-2-nitroanilina

Se añadieron 1-bromo-5-fluoro-2-metoxi-4-nitrobenzeno (1 g, 4 mmol) y clorhidrato de metilamina (1.35 g, 20 mmol) a acetonitrilo (10 ml) y la mezcla se agitó a 90°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró y se extrajo con acetato de etilo y agua. La fase orgánica se concentró y se purificó mediante cromatografía de capa fina preparativa (éter de petróleo/acetato de etilo = 5/1) para obtener el compuesto del título (1 g, 96%). LC-EM: m/z $[M+H]^+$ = 261, 263.

131-3: 5-Bromo-4-metoxi-N-metilbenzeno-1,2-diamina

Se añadieron 5-bromo-4-metoxi-N-metil-2-nitroanilina (1 g, 3.83 mmol) y níquel Raney (250 mg) a metanol (20 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0.5 horas en una atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró y se concentró para obtener el compuesto del título crudo (850 mg, 96%). LC-EM: m/z $[M+H]^+$ = 231, 233.

131-4: 6-Bromo-5-metoxi-1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-4-yl

Se añadieron secuencialmente 5-bromo-4-metoxi-N¹-metilbenzeno-1,2-diamina (900 mg, 3.9 mmol), bromuro de hidrógeno (3 ml) y nitrito de sodio (538 mg, 7.8 mmol) a agua (10 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo y agua. La fase orgánica se concentró y se purificó mediante cromatografía de capa fina preparativa (diclorometano/metanol = 20/1) para obtener el compuesto del título (500 mg, 53%).

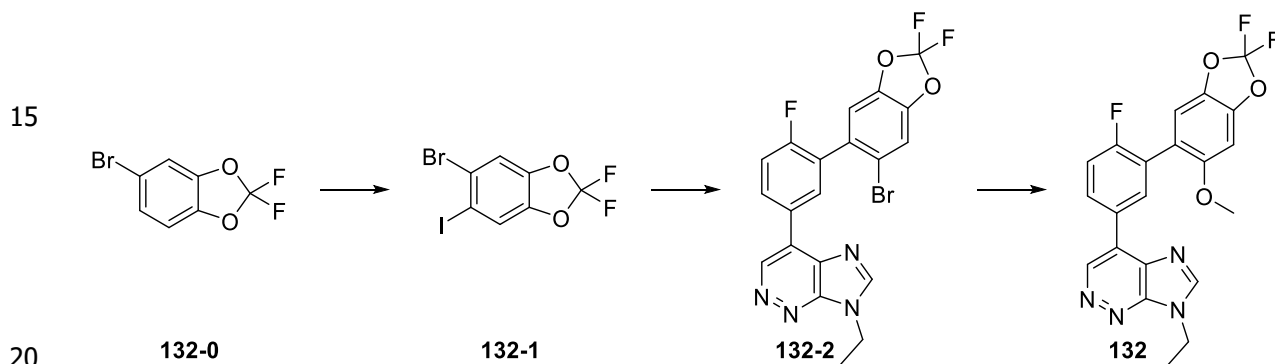
LC-EM: m/z $[M+H]^+ = 242, 244$.

131: 7-Etil-4-(4-fluoro-3-(5-metoxi-1-metil-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-6-il)fenil)-7*H*-imidazo[4,5-*c*]piridazina

Siguiendo el mismo procedimiento experimental que en el ejemplo 1, 6-bromo-5-metoxi-1-metil-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol (22.4 mg, 0.09 mmol) y 7-etil-4-(4-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-7*H*-imidazo[4,5-*c*]piridazina (30 mg, 0.01 mmol) se utilizaron como materiales de partida para obtener el compuesto del título (18 mg, 50%).

^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) 9.39 (s, 1 H), 8.35 - 8.23 (m, 3 H), 7.52 (d, $J = 4.4$ Hz, 2 H), 7.38 (t, $J = 9.0$ Hz, 1 H), 4.59 (q, $J = 7.0$ Hz, 2 H), 4.31 (s, 3 H), 3.92 (s, 3 H), 1.70 (t, $J = 7.3$ Hz, 3 H). LC-EM: m/z $[M+H]^+ = 404$.

EJEMPLO 132



132-1: 5-Bromo-2,2-difluoro-6-yodobenzo[*d*][1,3]dioxol

Se añadieron 5-bromo-2,2-difluorobenzo[*d*][1,3]dioxol (1 g, 4.22 mmol), yodo (2.14 g, 8.44 mmol) y trifluoroacetato de plata (560 mg, 2.53 mmol) a diclorometano (20 ml) y la mezcla se hizo reaccionar a 40°C durante 48 horas. La mezcla de reacción se vertió en una solución de tiosulfato de sodio saturado (30 ml), se extrajo con diclorometano, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se concentró y se sometió a cromatografía en columna (éter de petróleo) para obtener un producto crudo (pureza: 80%).

132-2: 4-(3-(6-Bromo-2,2-difluorobenzo[*d*][1,3]dioxol-5-il)-4-fluorofenil)-7-etil-7*H*-imidazo[4,5-*c*]piridazina

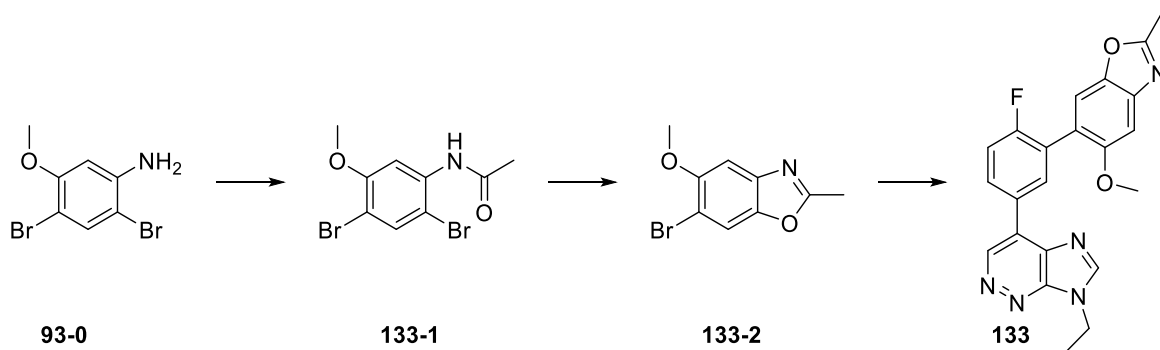
Siguiendo el mismo procedimiento experimental que en el ejemplo 1, producto crudo 5-bromo-2,2-difluoro-6-yodobenzo[*d*][1,3]dioxol (50 mg, 0.168 mmol) y 7-etil-4-(4-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-7*H*-imidazo[4,5-*c*]piridazina (50 mg, 0.168 mmol) se utilizaron como materiales de partida para obtener el compuesto del título (27 mg, 34%). LC-EM: m/z $[M+H]^+ = 477, 479$.

132: 4-(3-(2,2-Difluoro-6-metoxibenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-4-fluorofenil)-7-etil-7H-imidazo[4,5-c]piridazina

Se añadieron 4-(3-(6-bromo-2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-4-fluorofenil)-7-etil-7H-imidazo[4,5-c]piridazina (20 mg, 0.042 mmol), dímero de cloruro de paladio(1-fenilalilo) (2 mg, 0.002 mmol), di-terc-butil(2,4,6-triisopropil-3,6-dimetoxi-[1,1-bifenil]-2-il)fosfina (3 mg, 0.004 mmol), carbonato de cesio (28 mg, 0.084 mmol) y metanol (4 mg, 0.126 mmol) a tolueno (1 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche en una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se sometió a filtración por succión, se concentró y se sometió a cromatografía de capa fina preparativa (diclorometano/metanol = 10/1) para obtener el compuesto del título (12 mg, 67%).

¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) 9.37 (s, 1 H), 8.29 - 8.22 (m, 2 H), 8.19 (d, *J* = 6.8 Hz, 1 H), 7.33 (t, *J* = 9.0 Hz, 1 H), 7.09 (s, 1 H), 6.83 (s, 1 H), 4.65 - 4.48 (m, 2 H), 3.80 (s, 3 H), 1.69 (t, *J* = 7.3 Hz, 3 H). LC-EM: *m/z* [M+H]⁺ = 429.

EJEMPLO 133



133-1: N-(2,4-Dibromo-5-metoxifenil)acetamida

Se añadieron 2,4-dibromo-5-metoxianilina (300 mg, 1.075 mmol), anhídrido acético (132 mg, 1.290 mmol) y trietilamina (132 mg, 1.290 mmol) a diclorometano (2 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en una solución saturada de cloruro de amonio, se extrajo con diclorometano, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para obtener un producto crudo (317 mg), que se utilizó directamente en el siguiente paso. LC-EM: *m/z* [M+H]⁺ = 322, 324, 326.

133-2: 6-Bromo-5-metoxi-2-metilbenzo[d]oxazol

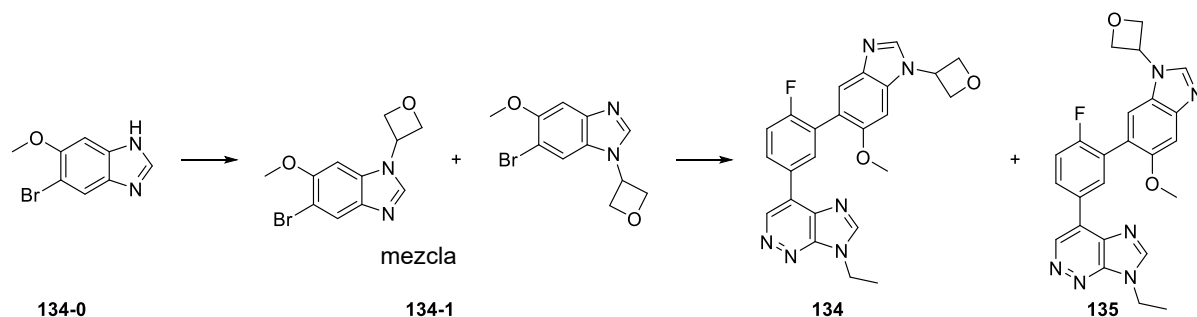
Se añadieron N-(2,4-dibromo-5-metoxifenil)acetamida (300 mg, 0.934 mmol), yoduro cuproso (18 mg, 0.094 mmol), N,N-dimetiletilendiamina (16 mg, 0.187 mmol) y carbonato de potasio (258 mg, 1.872 mmol) a tolueno (2 ml) y la mezcla se hizo reaccionar a 110°C durante la noche en una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se sometió a filtración por succión, se concentró y se sometió a cromatografía de capa fina preparativa (éter de petróleo/acetato de etilo = 1/1) para obtener el compuesto del título (70 mg, 29%). LC-EM: *m/z* [M+H]⁺ = 242, 244.

133: 6-(5-(7-Etil-7H-imidazo[4,5-c]piridazin-4-il)-2-fluorofenil)-5-metoxi-2-metilbenzo[d]oxazol

Se añadieron 6-bromo-5-metoxi-2-metilbenzo[d]oxazol (62 mg, 0.257 mmol), 7-etil-4-(4-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-7H-imidazo[4,5-c]piridazina (95 mg, 0.257 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (30 mg, 0.026) y carbonato de cesio (166 mg, 0.514 mmol) a 1,4-dioxano (2 ml) y la mezcla se hizo reaccionar a 100°C durante 1 hora en una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se sometió a filtración por succión, se concentró y se sometió a cromatografía de capa fina preparativa (diclorometano/metanol = 30/1) para obtener el compuesto del título (50 mg, 48%).

¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) 9.37 (s, 1 H), 8.27 (s, 2 H), 8.23 (d, *J* = 6.8 Hz, 1 H), 7.47 (s, 1 H), 7.35 (t, *J* = 9.0 Hz, 1 H), 7.26 (s, 1 H), 4.58 (q, *J* = 7.3 Hz, 2 H), 3.86 (s, 3 H), 2.66 (s, 3 H), 1.69 (t, *J* = 7.3 Hz, 3 H). LC-EM: *m/z* [M+H]⁺ = 404.

EJEMPLO 134 y EJEMPLO 135



134-1: Una mezcla de 5-bromo-6-metoxi-1-(oxetan-3-il)-1H-benzo[d]imidazol y 6-bromo-5-metoxi-1-(oxetan-3-il)-1H-benzo[d]imidazol

Se añadió 5-bromo-6-metoxi-1H-benzo[d]imidazol (100 mg, 0.44 mmol) a N,N-dimetilformamida anhidra (5 ml), luego se añadió hidruro de sodio (35 mg, 0.88 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0.5 horas. Luego se añadió 3-yodooxetano (162 mg, 0.88 mmol) y la mezcla se agitó a 80°C durante otras 16 horas. La mezcla de reacción se añadió gota a gota a una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (20 ml × 3). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera saturada (30 ml), se concentraron y se separaron mediante cromatografía de capa fina preparativa (diclorometano/metanol = 20/1) para obtener una mezcla de 5-bromo-6-metoxi-1-(oxetan-3-il)-1H-benzo[d]imidazol y 6-bromo-5-metoxi-1-(oxetan-3-il)-1H-benzo[d]imidazol (80 mg, 64%). LC-EM: *m/z* [M+H]⁺ = 283, 285.

134: 7-Etil-4-(4-fluoro-3-(6-metoxi-1-(oxetan-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)fenil)-7H-imidazo[4,5-c]piridazina

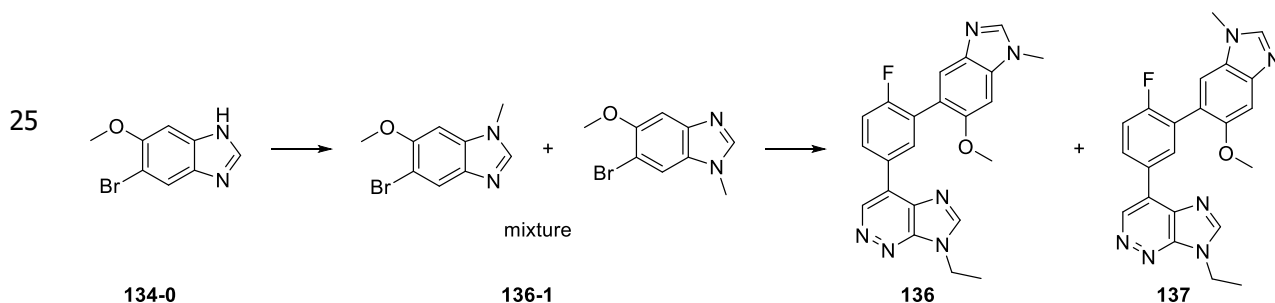
135: 7-Etil-4-(4-fluoro-3-(5-metoxi-1-(oxetan-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)fenil)-7H-imidazo[4,5-c]piridazina

5 Siguiendo el mismo procedimiento experimental que en el ejemplo 106, la mezcla de 5-bromo-6-metoxi-1-(oxetan-3-il)-1H-benzo[d]imidazol y 6-bromo-5-metoxi-1-(oxetan-3-il)-1H-benzo[d]imidazol (80 mg, 0.28 mmol) y 7-etil-4-(4-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-7H-imidazo[4,5-c]piridazina (100 mg, 0.28 mmol) se utilizaron como materiales de partida para obtener 30 mg de un sólido, que se sometió adicionalmente a resolución SFC para obtener (primer pico, ejemplo 134, 12 mg, 9%) y (segundo pico, ejemplo 135, 6 mg, 4%). Método de resolución: instrumento: MG II SFC preparativo (SFC-1); columna: ChiralPak AD, 250 × 30 mm D.I., 10 µm; fase móvil: A para CO₂ y B para isopropanol; gradiente: B 55%; caudal: 80 ml/min; contrapresión: 100 bar; temperatura de la columna: 38°C; longitud de onda: 220 nm.

EJEMPLO 134 ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) 9.39 (s, 1 H), 8.33 - 8.21 (m, 3 H), 8.00 (s, 1 H), 7.83 (s, 1 H), 7.38 - 7.33 (m, 2 H), 5.58 - 5.52 (m, 1 H), 5.33 - 5.25 (m, 2 H), 5.23 - 5.18 (m, 2 H), 4.58 (q, *J* = 7.3 Hz, 2 H), 1.69 (t, *J* = 7.3 Hz, 3 H). LC-EM: *m/z* [M+H]⁺ = 445.

EJEMPLO 135 ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) 9.39 (s, 1 H), 8.34 - 8.21 (m, 3 H), 8.08 (s, 1 H), 7.70 (s, 1 H), 7.45 (s, 1 H), 7.36 (t, *J* = 9.0 Hz, 1 H), 5.59 - 5.50 (m, 1 H), 5.25 - 5.13 (m, 4 H), 4.58 (d, *J* = 7.3 Hz, 2 H), 3.89 (s, 3 H), 1.69 (t, *J* = 7.3 Hz, 3 H). LC-EM: *m/z* [M+H]⁺ = 445.

EJEMPLO 136 y EJEMPLO 137



136-1: Una mezcla de 5-bromo-6-metoxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol y 6-bromo-5-metoxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol

30 Se añadió 5-bromo-6-metoxi-1H-benzo[d]imidazol (250 mg, 1.10 mmol) a N,N-dimetilformamida anhidra (5 ml), luego se añadió hidruro de sodio (67 mg, 1.65 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0.5 horas. Luego se añadió yodometano (391 mg, 2.75 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora más. La mezcla de reacción se añadió gota a gota a una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (20

ml) y se extrajo con acetato de etilo (20 ml $\times$ 3). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera saturada (30 ml), se concentraron y se separaron mediante cromatografía de capa fina preparativa (diclorometano/metanol = 30/1) para obtener una mezcla de 5-bromo-6-metoxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol y 6-bromo-5-metoxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol (130 mg, 49%). LC-EM: m/z [M+H]⁺ = 241, 243.

136: 7-Etil-4-(4-fluoro-3-(5-metoxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-6-il)fenil)-7H-imidazo[4,5-c]piridazina

137: 7-Etil-4-(4-fluoro-3-(6-metoxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)fenil)-7H-imidazo[4,5-c]piridazina

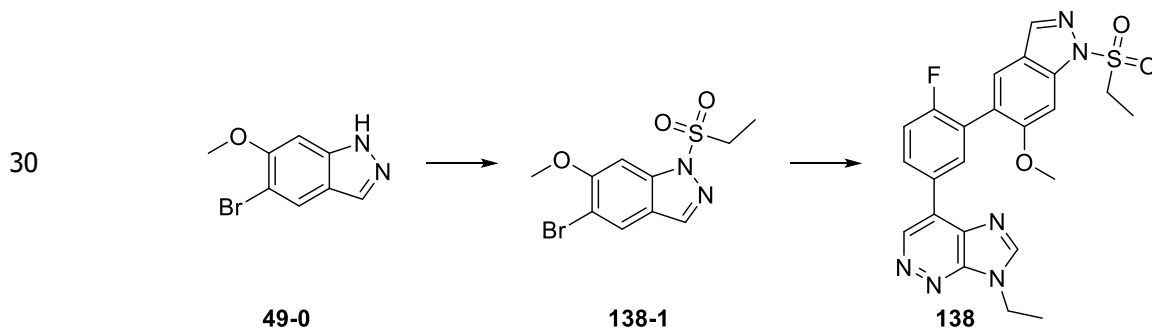
10 Siguiendo el mismo procedimiento experimental que en el ejemplo 1, la mezcla de 5-bromo-6-metoxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol y 6-bromo-5-metoxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol (120 mg, 0.50 mmol) y 7-etil-4-(4-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-7H-imidazo[4,5-c]piridazina (184 mg, 0.50 mmol) se utilizaron como materiales de partida para obtener 80 mg de un sólido, que se sometió adicionalmente a resolución SFC para obtener (primer pico, ejemplo 136, sólido amarillo, 18 mg, 8%) y (segundo pico, ejemplo 137, sólido blanco, 36 mg, 17%). Método de resolución: instrumento: MG II SFC preparativo (SFC-1); columna: ChiralPak AD, 250 $\times$ 30 mm D.I., 10 μ m; fase móvil: A para CO₂ y B para isopropanol; gradiente: B 55%; caudal: 80 ml/min; contrapresión: 100 bar; temperatura de la columna: 38°C; longitud de onda: 220 nm.

20 136: ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) 9.55 (s, 1 H), 8.84 (s, 1 H), 8.50 - 8.41 (m, 2 H), 8.18 (s, 1 H), 7.59 (s, 1 H), 7.52 - 7.45 (m, 1 H), 7.36 (s, 1 H), 4.50 (q, *J* = 7.3 Hz, 2 H), 3.83 (s, 3 H), 3.79 (s, 3 H), 1.54 (t, *J* = 7.3 Hz, 3 H). LC-EM: m/z [M+H]⁺ = 403.

137: ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) 9.55 (s, 1 H), 8.84 (s, 1 H), 8.51 - 8.46 (m, 1 H), 8.45 - 8.39 (m, 1 H), 8.17 (s, 1 H), 7.60 (s, 1 H), 7.51 - 7.44 (m, 1 H), 7.32 (s, 1 H), 4.50 (d, *J* = 7.3 Hz, 2 H), 3.88 (s, 3 H), 3.84 (s, 3 H), 1.54 (t, *J* = 7.3 Hz, 3 H). LC-EM: m/z [M+H]⁺ = 403.

25

EJEMPLO 138



138-1: 5-Bromo-1-(etilsulfonyl)-6-metoxi-1H-indazol

35

Se añadió 5-bromo-6-metoxi-1H-indazol (200 mg, 0.88 mmol) a N,N-dimetilformamida

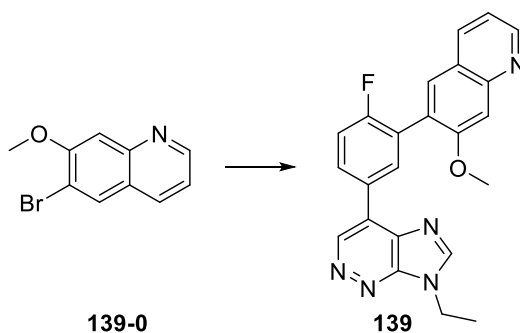
anhidra (5 ml), luego se añadió hidruro de sodio (53 mg, 1.32 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0.5 horas. Luego se añadió cloruro de etilsulfonilo (170 mg, 1.32 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora más. La mezcla de reacción se añadió gota a gota a una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (20 ml × 3). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera saturada (30 ml), se concentraron y se separaron mediante cromatografía preparativa en capa fina (éter de petróleo/acetato de etilo = 5/1) para obtener el compuesto del título (210 mg, 78%) como un sólido amarillo. LC-EM: m/z $[M+H]^+ = 319, 321$.

138: 7-Etil-4-(3-(1-(etilsulfonil)-6-metoxi-1*H*-indazol-5-il)-4-fluorofenil)-7*H*-imidazo[4,5-*c*]piridazina

Siguiendo el mismo procedimiento experimental que en el ejemplo 1, 5-Bromo-1-(etilsulfonil)-6-metoxi-1*H*-indazol (35 mg, 0.11 mmol) y 7-etil-4-(4-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-7*H*-imidazo[4,5-*c*]piridazina (40 mg, 0.11 mmol) se utilizaron como materiales de partida para obtener el compuesto del título (25 mg, 47%) como un sólido amarillo.

^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) 9.37 (s, 1 H), 8.28 (s, 2 H), 8.25 - 8.19 (m, 2 H), 7.71 (s, 1 H), 7.63 (s, 1 H), 7.35 (t, $J = 9.0$ Hz, 1 H), 4.58 (q, $J = 7.2$ Hz, 2 H), 3.92 (s, 3 H), 3.52 (q, $J = 7.3$ Hz, 2 H), 1.68 (t, $J = 7.3$ Hz, 3 H), 1.30 (t, $J = 7.3$ Hz, 3 H). LC-EM: m/z $[M+H]^+ = 481$.

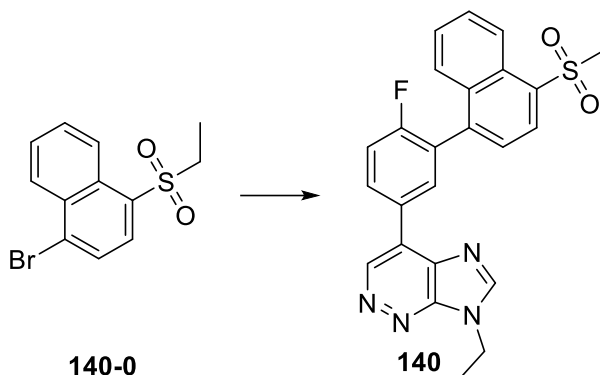
EJEMPLO 139



139: 6-(5-(7-Etil-7*H*-imidazo[4,5-*c*]piridazin-4-il)-2-fluorofenil)-7-metoxiquinolina

Siguiendo el mismo procedimiento experimental que en el ejemplo 1, 6-bromo-7-metoxiquinolina (26 mg, 0.11 mmol) y 7-etil-4-(4-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-7*H*-imidazo[4,5-*c*]piridazina (40 mg, 0.11 mmol) se utilizaron como materiales de partida para obtener el compuesto del título (17 mg, 38%) como un sólido amarillo.

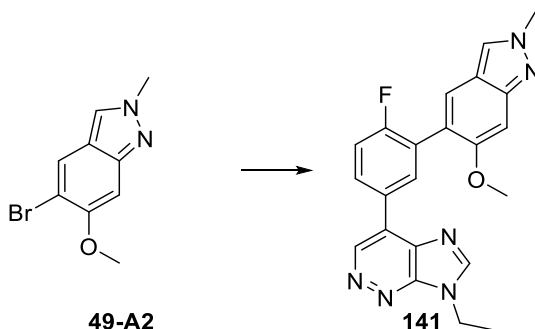
^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) 9.37 (s, 1 H), 8.86 (d, $J = 2.4$ Hz, 1 H), 8.33 - 8.23 (m, 3 H), 8.11 (d, $J = 7.8$ Hz, 1 H), 7.79 (s, 1 H), 7.55 (s, 1 H), 7.39 - 7.27 (m, 2 H), 4.55 (q, $J = 7.0$ Hz, 2 H), 3.96 (s, 3 H), 1.66 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H). LC-EM: m/z $[M+H]^+ = 400$.

EJEMPLO 140

140: 7-Etil-4-(3-(4-(etilsulfonyl)naftalen-1-il)-4-fluorofenil)-7H-imidazo[4,5-c]piridazina

Siguiendo el mismo procedimiento experimental que en el ejemplo 1, bromo-4-(etilsulfonyl)naftaleno (25 mg, 0.084 mmol) y 7-etil-4-(4-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-7H-imidazo[4,5-c]piridazina (31 mg, 0.084 mmol) se utilizaron como materiales de partida para obtener el compuesto del título (12 mg, 29.1%).

^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) 9.39 (s, 1 H), 8.86 (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H), 8.41 (d, $J = 7.8$ Hz, 2 H), 8.31 (d, $J = 4.9$ Hz, 1 H), 8.26 (s, 1 H), 7.87 (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H), 7.78 - 7.65 (m, 2 H), 7.63 - 7.57 (m, 1 H), 7.47 (t, $J = 9.0$ Hz, 1 H), 4.58 (q, $J = 7.7$ Hz, 2 H), 3.39 (q, $J = 7.3$ Hz, 2 H), 1.68 (t, $J = 7.3$ Hz, 3 H), 1.33 (t, $J = 7.6$ Hz, 3 H). LC-EM: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 491$.

EJEMPLO 141

141: 7-Etil-4-(4-fluoro-3-(6-metoxi-2-metil-2H-indazol-5-il)fenil)-7H-imidazo[4,5-c]piridazina

Siguiendo el mismo procedimiento experimental que en el ejemplo 1, 5-bromo-6-metoxi-2-metil-2H-indazol (50 mg, 0.21 mmol) y 7-etil-4-(4-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-7H-imidazo[4,5-c]piridazina (77 mg, 0.21 mmol) se utilizaron como materiales de partida para obtener el compuesto del título (14 mg, 16%) como un sólido amarillo.

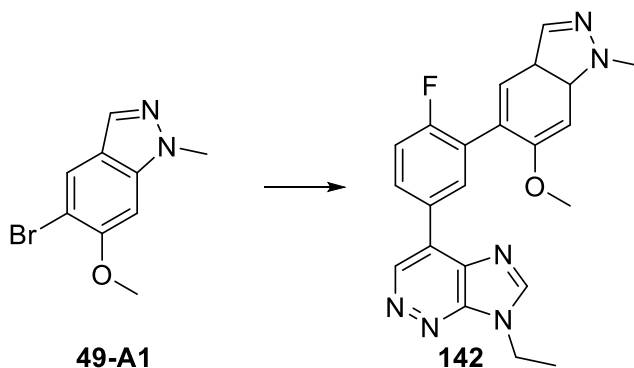
^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) $\delta = 9.37$ (br. s., 1 H), 8.26 (br. s., 2 H), 8.21 (d,

$J = 5.9$ Hz, 1 H), 7.84 (br. s., 1 H), 7.59 (br. s., 1 H), 7.32 (t, $J = 8.6$ Hz, 1 H), 7.08 (br. s., 1 H), 4.55 (d, $J = 7.3$ Hz, 2 H), 4.17 (br. s., 3 H), 3.86 (br. s., 3 H), 1.67 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H). LC-EM: m/z $[M+H]^+ = 403$.

5

EJEMPLO 142

10



15

142: 7-Etil-4-(4-fluoro-3-(6-metoxi-1-metil-1*H*-indazol-5-il)fenil)-7*H*-imidazo[4,5-*c*]piridazina

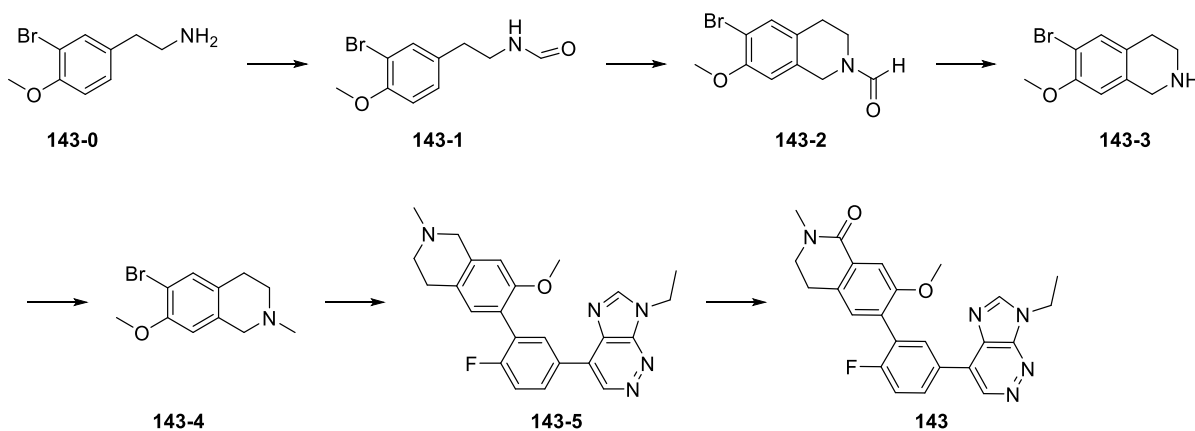
Seguendo el mismo procedimiento experimental que en el ejemplo 1, 5-bromo-6-metoxi-1-metil-1*H*-indazol (50 mg, 0.21 mmol) y 7-etil-4-(4-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-7*H*-imidazo[4,5-*c*]piridazina (77 mg, 0.21 mmol) se utilizaron como materiales de partida para obtener el compuesto del título (35 mg, 41%) como un sólido amarillo.

20

^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) 9.38 (s, 1 H), 8.27 (s, 2 H), 8.22 (d, $J = 5.9$ Hz, 1 H), 7.93 (s, 1 H), 7.68 (s, 1 H), 7.34 (t, $J = 8.8$ Hz, 1 H), 6.83 (s, 1 H), 4.57 (q, $J = 7.3$ Hz, 2 H), 4.08 (s, 3 H), 3.92 (s, 3 H), 1.69 (t, $J = 7.3$ Hz, 3 H). LC-EM: m/z $[M+H]^+ = 403$.

EJEMPLO 143

25



30

143-1: 2-(3-Bromo-4-metoxifenil)formamida

35

Se añadió 2-(3-bromo-4-metoxifenil)etan-1-amina (1 g, 4.3 mmol) a formamida (10

ml) y la mezcla se agitó a 120°C durante 16 horas.

La mezcla de reacción se concentró, se extrajo con diclorometano y agua y se purificó mediante cromatografía preparativa en capa fina (éter de petróleo/acetato de etilo = 3/1) para obtener el compuesto del título (900 mg, 81.8%). LC-EM: m/z $[M+H]^+$ = 258, 260.

5 **143-2: 6-Bromo-7-metoxi-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carbaldehído**

Se añadieron 2-(3-bromo-4-metoxifenetil)formamida (900 mg, 3.48 mmol), paraformaldehído (300 mg) y ácido trifluoroacético (1 ml) a tolueno (6 ml) y la mezcla se agitó a 60°C durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró, se extrajo con diclorometano y agua y se purificó mediante cromatografía de capa fina preparativa (diclorometano/metanol = 12/1) para
10 obtener el compuesto del título (460 mg, 49%). LC-EM: m/z $[M+H]^+$ = 258, 260.

143-3: 6-Bromo-7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina

Se añadieron 6-bromo-7-metoxi-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carbaldehído (200 mg, 0.74 mmol) e hidróxido de sodio (148 mg, 3.7 mmol) a etanol (4 ml) y la mezcla se agitó a 80°C durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante cromatografía de capa
15 fina preparativa (diclorometano/metanol = 12/1) para obtener el compuesto del título (120 mg, 67%). LC-EM: m/z $[M+H]^+$ = 242, 244.

143-4: 6-Bromo-7-metoxi-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina

Se añadieron 6-bromo-7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (100 mg, 0.4 mmol), cianoborohidruro de sodio (75 mg, 1.2 mmol) y paraformaldehído (125 mg, 4 mmol) a metanol (4 ml)
20 y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0.5 horas. La mezcla de reacción se extinguió con metanol, se concentró y se purificó mediante cromatografía de capa fina preparativa (diclorometano/metanol = 12/1) para obtener el compuesto del título (80 mg, 78,4%). LC-EM: m/z $[M+H]^+$ = 256, 258.

25 **143-5: 6-(5-(7-Etil-7H-imidazo[4,5-c]piridazin-4-il)-2-fluorofenil)-7-metoxi-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina**

Siguiendo el mismo procedimiento experimental que en el ejemplo 1, 6-bromo-7-metoxi-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (120 mg, 0.47 mmol) y 7-etil-4-(4-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-7H-imidazo[4,5-c]piridazina (146 mg, 0.4 mmol) se utilizaron como materiales de partida para obtener el compuesto del título (30 mg, 15%). LC-EM: m/z $[M+H]^+$
30 = 418.

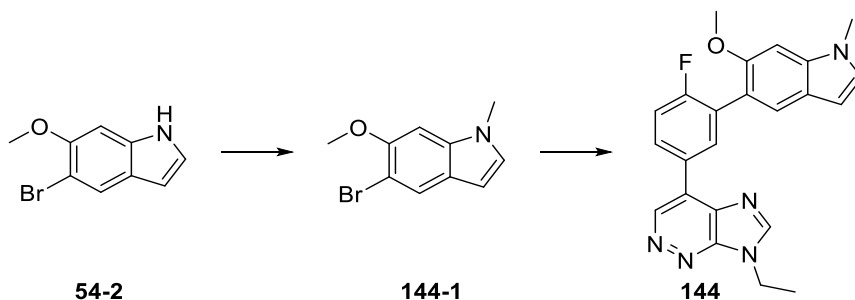
143: 6-(5-(7-Etil-7H-imidazo[4,5-c]piridazin-4-il)-2-fluorofenil)-7-metoxi-2-metil-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona

Se añadieron 6-(5-(7-etil-7H-imidazo[4,5-c]piridazin-4-il)-2-fluorofenil)-7-metoxi-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (30 mg, 0.07 mmol), yodo (137 mg, 0.54 mmol) y bicarbonato de
35 sodio (42 mg, 0.7 mmol) a tetrahidrofurano/agua (2.5/1 ml) y la mezcla se agitó a temperatura

ambiente durante 16 horas. El sistema de reacción se extinguió con solución acuosa de tiosulfato de sodio y se extrajo con acetato de etilo y agua. La fase orgánica se concentró y se purificó mediante cromatografía de capa fina preparativa (diclorometano/metanol = 20/1) para obtener el compuesto del título (30 mg, 99%).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 9.36 (s, 1 H), 8.31 - 8.22 (m, 2 H), 8.18 (d, *J* = 5.4 Hz, 1 H), 7.74 (s, 1 H), 7.33 (t, *J* = 9.0 Hz, 1 H), 7.17 (s, 1 H), 4.57 (q, *J* = 7.3 Hz, 2 H), 3.87 (s, 3 H), 3.60 (t, *J* = 6.6 Hz, 2 H), 3.19 (s, 3 H), 3.00 (t, *J* = 6.6 Hz, 2 H), 1.68 (t, *J* = 7.3 Hz, 3 H). LC-EM: *m/z* [M+H]⁺ = 432.

EJEMPLO 144



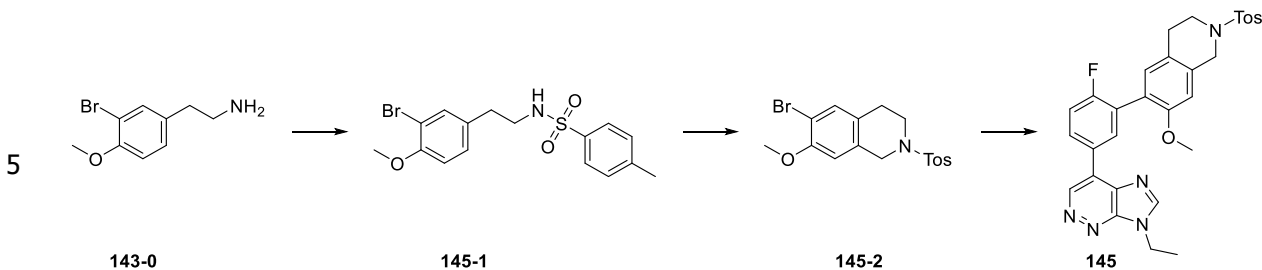
144-1: 5-Bromo-6-metoxi-1-metil-1*H*-indol

5-Bromo-6-metoxi-1*H*-indol (CAS: 177360-11-1, 200 mg, 0.89 mmol), hidruro de sodio (53 mg, 1.3 mmol) y yodometano (150 mg, 1.1 mmol) se añadieron secuencialmente a 10 ml de tetrahidrofurano, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se extinguió con agua, se concentró y se purificó mediante cromatografía de capa fina preparativa (éter de petróleo: acetato de etilo = 10:1) para obtener el compuesto del título (170 mg, 80%) en forma de un sólido amarillo. LC-EM: *m/z* [M+H]⁺ = 240.

144: 7-Etil-4-(4-fluoro-3-(6-metoxi-1-metil-1*H*-indol-5-il)fenil)-7*H*-imidazo[4,5-*c*]piridazina

Siguiendo el mismo procedimiento experimental que en el ejemplo 1, 7-etil-4-(4-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-7*H*-imidazo[4,5-*c*]piridazina (200 mg, 0.54 mmol) y 5-bromo-6-metoxi-1-metil-1*H*-indol (130 mg, 0.54 mmol) se utilizaron como materiales de partida para obtener el compuesto del título (150 mg, 68%) como un sólido amarillo.

¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ 9.39 (s, 1 H) 8.27 (s, 2 H) 8.14 - 8.24 (m, 1 H) 7.59 (s, 1 H) 7.33 (s, 1 H) 7.01 (br. s., 1 H) 6.89 (s, 1 H) 6.48 (br. s., 1 H) 4.58 (d, *J* = 7.34 Hz, 2 H) 3.90 (s, 3 H) 3.82 (s, 3 H) 1.70 (t, *J* = 7.09 Hz, 3 H). LC-EM: *m/z* [M+H]⁺ = 402.

EJEMPLO 145**145-1: *N*-(3-Bromo-4-metoxifenetil)-4-metilbencenosulfonamida**

10 Se añadieron 2-(3-bromo-4-metoxifenil)etan-1-amina (2 g, 8.69 mmol), trietilamina (3.64 g, 26.07 mmol) y cloruro de 4-metilbencenosulfonilo (1.65 g, 8.69 mmol) a diclorometano (20 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua, se extrajo con acetato de etilo y la fase orgánica se concentró para obtener el compuesto del título (2 g, 60%). LC-EM: m/z $[M+H]^+ = 384$.

145-2: 6-Bromo-7-metoxi-2-tosil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina

15 Se añadieron *N*-(3-bromo-4-metoxifenetil)-4-metilbencenosulfonamida (1 g, 2.6 mmol), ácido fosfórico al 85% (5 ml) y dimetoximetano (5 ml) a tolueno (10 ml), y la mezcla se agitó a 60°C durante 16 horas en una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se concentró, se extrajo con acetato de etilo y agua, y se purificó mediante cromatografía de capa fina preparativa (diclorometano/metanol = 20/1) para obtener el compuesto del título (450 mg, 58%). LC-EM: m/z $[M+H]^+ = 396, 398$.

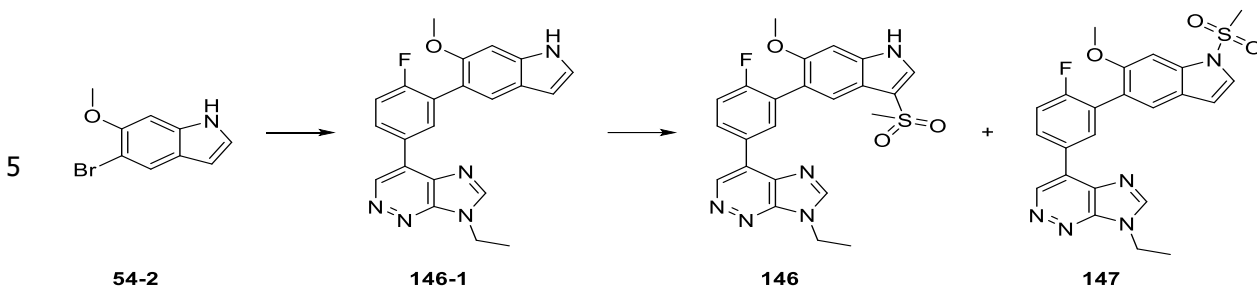
20

145: 6-(5-(7-Etil-7*H*-imidazo[4,5-*c*]piridazin-4-il)-2-fluorofenil)-7-metoxi-2-tosil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina

25 Siguiendo el mismo procedimiento experimental que en el ejemplo 1, 6-bromo-7-metoxi-2-tosil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (100 mg, 0.25 mmol) y 7-etil-4-(4-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-7*H*-imidazo[4,5-*c*]piridazina (97 mg, 0.25 mmol) se utilizaron como materiales de partida para obtener el compuesto del título (30 mg).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 9.33 (s, 1 H), 8.25 (br. s., 2 H), 8.11 (d, $J = 4.9$ Hz, 1 H), 7.74 (d, $J = 7.3$ Hz, 2 H), 7.36 - 7.28 (m, 3 H), 7.06 (s, 1 H), 6.66 (s, 1 H), 4.56 (q, $J = 7.3$ Hz, 2 H), 4.30 (br. s., 2 H), 3.76 (s, 3 H), 3.38 (br. s., 2 H), 2.90 (br. s., 2 H), 2.43 (s, 3 H), 1.32 (br. s., 3 H).

30 LC-EM: m/z $[M+H]^+ = 558$.

EJEMPLO 146 y EJEMPLO 147

146-1: 7-Etil-4-(4-fluoro-3-(6-metoxi-1*H*-indol-5-il)fenil)-7*H*-imidazo[4,5-*c*]piridazina

10 Siguiendo el mismo procedimiento experimental que en el ejemplo 1, 7-etil-4-(4-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-7*H*-imidazo[4,5-*c*]piridazina (81 mg, 0.2 mmol) y 5-bromo-6-metoxi-1*H*-indol (50 mg, 0.2 mmol) se utilizaron como materiales de partida para obtener el compuesto del título (20 mg, 23%) como un sólido amarillo. LC-EM: m/z $[M+H]^+ = 388$.

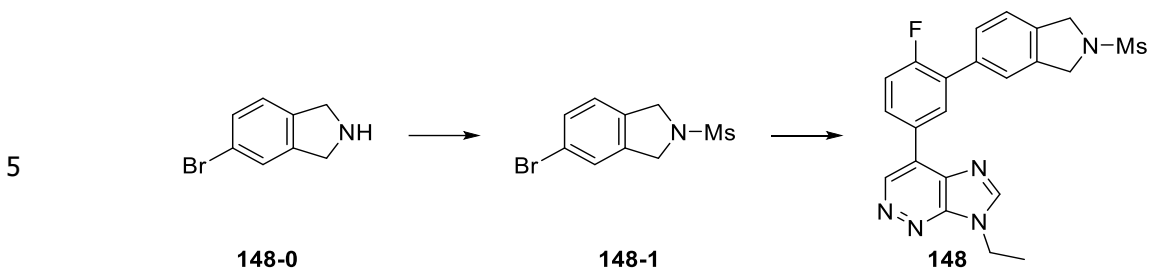
15 **146: 7-Etil-4-(4-fluoro-3-(6-metoxi-3-(metilsulfonil)-1*H*-indol-5-il)fenil)-7*H*-imidazo[4,5-*c*]piridazina**

147: 7-Etil-4-(4-fluoro-3-(6-metoxi-1-(metilsulfonil)-1*H*-indol-5-il)fenil)-7*H*-imidazo[4,5-*c*]piridazina

20 Se añadieron secuencialmente 7-etil-4-(4-fluoro-3-(6-metoxi-1*H*-indol-5-il)fenil)-7*H*-imidazo[4,5-*c*]piridazina (20 mg, 0.05 mmol), MsCl (12 mg, 0.1 mmol) e hidrogenosulfato de tetrabutilamonio (20 mg, 0.01 mmol) a 2 ml de tolueno y 2 ml de solución acuosa de hidróxido de potasio al 50%, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se añadió con agua, se extrajo con diclorometano, se secó, se concentró y se purificó por cromatografía en columna (diclorometano:metanol = 30:1) para obtener los compuestos del título ejemplo 200 (7 mg, 29%) y ejemplo 199 (2 mg, 8%).

25 **146:** ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.98 - 12.16 (m, 1 H) 9.40 - 9.61 (m, 1 H) 8.73 - 8.87 (m, 1 H) 8.35 - 8.55 (m, 2 H) 7.85 - 8.05 (m, 1 H) 7.61 - 7.76 (m, 1 H) 7.39 - 7.52 (m, 1 H) 7.10 - 7.25 (m, 1 H) 4.37 - 4.60 (m, 2 H) 3.78 (br. s., 3 H) 3.16 (br. s., 3 H) 1.52 (br. s., 3 H). LC-EM: m/z $[M+H]^+ = 466$.

30 **147:** ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.56 (br. s., 1 H) 8.85 (br. s., 1 H) 8.48 (d, $J = 9.29$ Hz, 2 H) 7.66 (br. s., 1 H) 7.41 - 7.57 (m, 3 H) 6.82 (br. s., 1 H) 4.51 (d, $J = 5.87$ Hz, 2 H) 3.85 (br. s., 3 H) 3.50 (br. s., 3 H) 1.55 (br. s., 3 H). LC-EM: m/z $[M+H]^+ = 466$.

EJEMPLO 148**148-1: 5-Bromo-2-(metilsulfonyl)isoindolina**

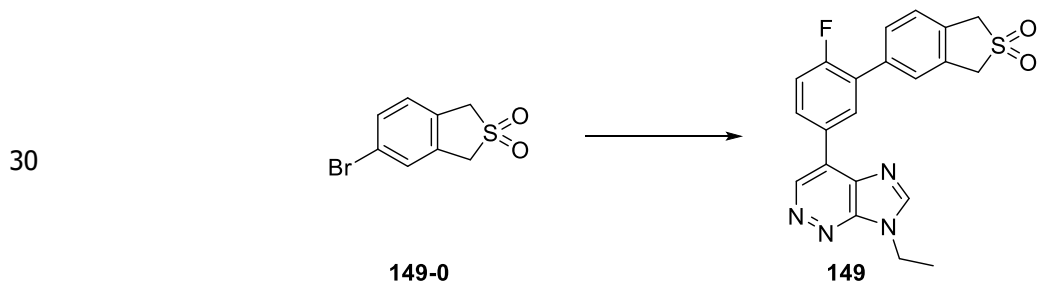
Se añadieron 5-bromoisoindolina (120 mg, 0.61 mmol), cloruro de metilsulfonylo (177 mg, 1.22 mmol) y trietilamina (185 mg, 1.83 mmol) a diclorometano (5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se añadió gota a gota a una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (20 ml) y se extrajo con diclorometano (20 ml $\times$ 3). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera saturada (20 ml), se concentraron y se separaron mediante cromatografía de capa fina preparativa (diclorometano/metanol = 30/1) para obtener el compuesto del título (40 mg, 24%) en forma de un sólido blanco. LC-EM: m/z $[M+H]^+ = 235, 237$.

148: 7-Etil-4-(4-fluoro-3-(2-(metilsulfonyl)isoindol-5-il)fenil)-7H-imidazo[4,5-c]piridazina

Seguendo el mismo procedimiento experimental que en el ejemplo 1, 5-bromo-2-(metilsulfonyl)isoindoline (40 mg, 0.14 mmol) y 7-etil-4-(4-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-7H-imidazo[4,5-c]piridazina (52 mg, 0.14 mmol) se utilizaron como materiales de partida para obtener el compuesto del título (28 mg, 46%) como un sólido marrón.

^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO- d) $\delta = 9.37$ (br. s., 1 H), 8.39 - 8.24 (m, 2 H), 8.20 (br. s., 1 H), 7.58 (d, $J = 7.3$ Hz, 1 H), 7.52 (br. s., 1 H), 7.43 - 7.31 (m, 2 H), 4.78 (br. s., 4 H), 4.58 (d, $J = 6.8$ Hz, 2 H), 2.91 (br. s., 3 H), 1.69 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H). LC-EM: m/z $[M+H]^+ = 438$.

25

EJEMPLO 149**149: 2,2-Dióxido de 5-(5-(7-Etil-7H-imidazo[4,5-c]piridazin-4-il)-2-fluorofenil)-1,3-dihidrobenczo[c]tiofeno**

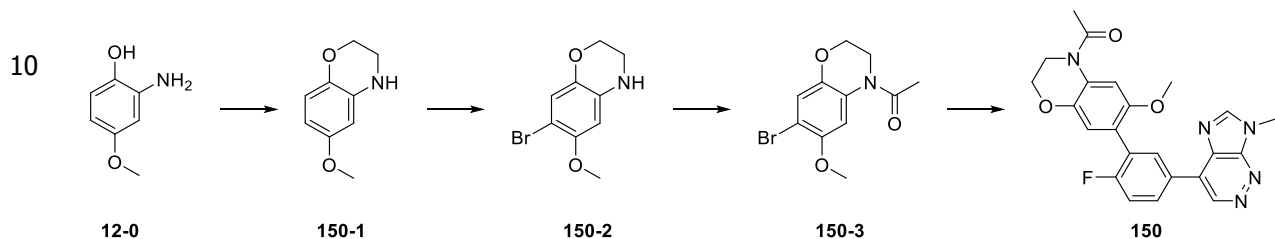
Seguendo el mismo procedimiento experimental que en el ejemplo 1, ácido 5-(7-etil-

35

7*H*-imidazo[4,5-*c*]piridazin-4-il)-2-fluorofenil)borónico (138 mg, 0.48 mmol) y 2,2-dióxido de 5-bromo-1,3-dihidrobenzo[*c*]tiofeno (89 mg, 0.36 mmol) se utilizaron como materiales de partida para obtener el compuesto del título (74 mg, 50%) como un sólido marrón.

¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ = 9.37 (s, 1 H), 8.34 (d, *J* = 5.4 Hz, 1 H), 8.29 (s, 1 H), 8.20 (br. s., 1 H), 7.63 (d, *J* = 7.8 Hz, 1 H), 7.58 (br. s., 1 H), 7.49 - 7.33 (m, 2 H), 4.58 (d, *J* = 6.8 Hz, 2 H), 4.45 (d, *J* = 7.8 Hz, 4 H), 1.69 (br. s., 3 H). LC-EM: *m/z* [M+H]⁺ = 409.

EJEMPLO 150



150-1: 6-Metoxi-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazina

Se añadieron secuencialmente 2-amino-4-metoxifenol (1000 mg, 7.19 mmol), 1,2-dibromoetano (1350 mg, 7.19 mmol) y carbonato de potasio (2980 mg, 21.57 mmol) a N,N-dimetilformamida (10 ml), y la mezcla se agitó a 100°C durante 16 horas. Se añadió agua (60 ml) a la mezcla de reacción y se extrajo con acetato de etilo (40 ml × 3). La fase orgánica se lavó con salmuera saturada (50 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se concentró y se separó mediante cromatografía preparativa en capa fina (éter de petróleo/acetato de etilo = 1/1) para obtener el compuesto del título (300 mg, 25%). LC-EM: *m/z* [M+H]⁺ = 166.

150-2: 7-Bromo-6-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazina

Se añadieron secuencialmente 6-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazina (200 mg, 1.21 mmol) y N-bromosuccinimida (215 mg, 1.21 mmol) a acetonitrilo (5 ml) y la mezcla se agitó a 60°C durante 3 horas.

La mezcla de reacción se separó mediante cromatografía de capa fina preparativa (éter de petróleo/acetato de etilo = 1/1) para obtener el compuesto del título (80 mg, 27%) en forma de un sólido rojo. LC-EM: *m/z* [M+H]⁺ = 244, 246.

150-3: 1-(7-Bromo-6-metoxi-2,3-dihidro-4*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-4-il)etan-1-ona

Se añadieron secuencialmente 7-bromo-6-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazina (100 mg, 0.41 mmol), anhídrido acético (42 mg, 0.41 mmol) y trietilamina (83 mg, 0.82 mmol) a diclorometano (5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se separó mediante cromatografía de capa fina preparativa (éter de petróleo/acetato de etilo = 1/1) para obtener el compuesto del título (50 mg, 43%). LC-EM: *m/z*

$[M+H]^+ = 286, 288.$

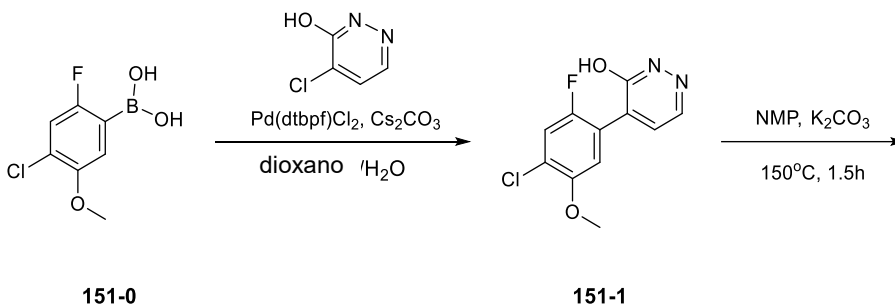
150: 1-(7-(5-(7-Etil-7H-imidazo[4,5-c]piridazin-4-il)-2-fluorofenil)-6-metoxi-2,3-dihidro-4H-benzo[*b*][1,4]oxazin-4-il)etan-1-ona

5 Siguiendo el mismo procedimiento experimental que en el ejemplo 1, 1-(7-bromo-6-metoxi-2,3-dihidro-4H-benzo[*b*][1,4]oxazin-4-il)etan-1-ona (40 mg, 0.14 mmol) y ácido 5-(7-etil-7H-imidazo[4,5-c]piridazin-4-il)-2-fluorofenil)borónico (40 mg, 0.14 mmol) se utilizaron como materiales de partida para obtener el compuesto del título (44 mg, 70%).

^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) $\delta = 9.37$ (s, 1 H), 8.27 (s, 2 H), 8.18 (d, $J = 6.4$ Hz, 1 H), 7.33 (t, $J = 9.3$ Hz, 1 H), 7.27 (s, 1 H), 6.96 (s, 1 H), 4.58 (q, $J = 7.2$ Hz, 2 H), 4.30 (br. s., 2 H), 3.97 (br. s., 2 H), 3.78 (s, 3 H), 2.41 (br. s., 3 H), 1.69 (t, $J = 7.3$ Hz, 3 H). LC-EM: m/z $[M+H]^+ = 448.$

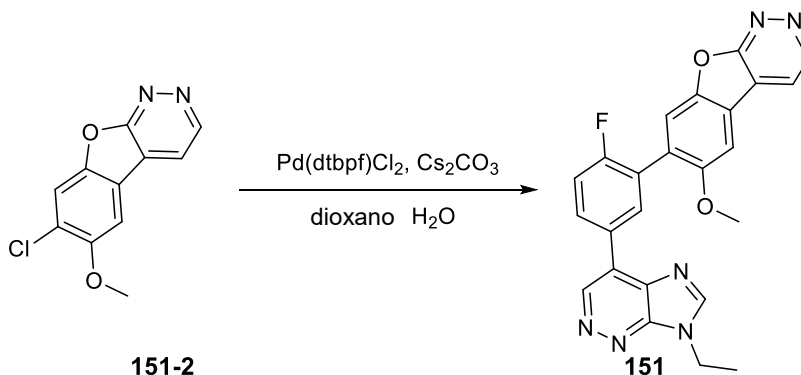
EJEMPLO 151

15



20

25



30

151-1: 4-(4-Cloro-2-fluoro-5-metoxifenil)piridazin-3-ol

Se añadió ácido (4-cloro-2-fluoro-5-metoxifenil)borónico (500 mg, 2.45 mmol) a un solvente mixto de 1,4-dioxano (18 ml) y agua (2 ml) que contenía 4-cloropiridazin-3-ol (350 mg, 2.68 mmol), carbonato de cesio (1.6 g, 4.9 mmol) y [1,1'-bis(di-terc-butilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (162 mg, 0.25 mmol) a 25°C. Después de reemplazar el gas del sistema por nitrógeno, la mezcla se hizo reaccionar bajo irradiación de microondas a 100°C durante

35

3 horas. La mezcla de reacción se purificó por HPLC preparativa y se liofilizó para obtener 4-(4-cloro-2-fluoro-5-metoxifenil)piridazin-3-ol (150 mg, 24%) como un sólido blanquecino. LC-EM: m/z $[M+H]^+ = 255$.

151-2: 7-Cloro-6-metoxibenzofuro[2,3-*c*]piridazina

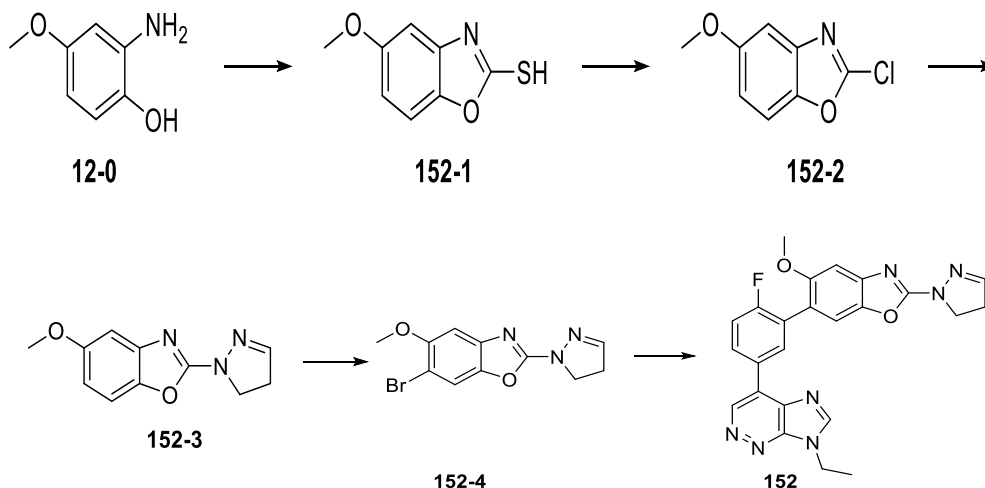
Se disolvió 4-(4-cloro-2-fluoro-5-metoxifenil)piridazin-3-ol (150 mg, 0.59 mmol) en N-metilpirrolidona (4 ml) y se añadió carbonato de potasio (409 mg, 2.95 mmol). Después de reemplazar el gas del sistema con nitrógeno, la mezcla se calentó a 150°C bajo irradiación de microondas y se dejó reaccionar durante 1.5 horas. La mezcla de reacción se purificó por HPLC preparativa para obtener 7-cloro-6-metoxibenzofuro[2,3-*c*]piridazina (80 mg, 57%) como un sólido blanquecino. LC-EM: m/z $[M+H]^+ = 236$.

151: 7-(5-(7-Etil-7*H*-imidazo[4,5-*c*]piridazin-4-il)-2-fluorofenil)-6-metoxibenzofuro[2,3-*c*]piridazina

Seguendo el mismo procedimiento experimental que en el ejemplo 1, 7-cloro-6-metoxibenzofuro[2,3-*c*]piridazina (50 mg, 0.21 mmol) y ácido 5-(7-etil-7*H*-imidazo[4,5-*c*]piridazin-4-il)-2-fluorofenil)borónico (61 mg, 0.21 mmol) se utilizaron como materiales de partida para obtener el compuesto del título (40 mg, 43%) como un sólido blanquecino.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) 9.60 (s, 1 H), 9.38 (d, $J = 5.0$ Hz, 1 H), 8.87 (s, 1 H), 8.56 (t, $J = 5.6$ Hz, 3 H), 8.17 (s, 1 H), 8.00 (s, 1 H), 7.57 (t, $J = 9.3$ Hz, 1 H), 4.52 (q, $J = 7.2$ Hz, 2 H), 3.93 (s, 3 H), 1.56 (t, $J = 7.3$ Hz, 3 H). LC-EM: m/z $[M+H]^+ = 443$.

EJEMPLO 152



152-1: 5-Metoxibenzo[*d*]oxazol-2-tiol

Se disolvió 2-amino-4-metoxifenol (CAS: 20734-76-3, 1 g, 7.2 mmol) en 10 ml de etanol, luego se añadió etilxantato de potasio (1.7 g, 10.8 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró, se añadió agua para disolver el sólido,

se acidificó con ácido clorhídrico 1 M y se precipitó un sólido. El residuo se secó para obtener el compuesto del título (800 mg, 61%) en forma de un sólido gris. LC-EM: m/z $[M+H]^+ = 182$.

152-2: 2-Cloro-5-metoxibenzo[d]oxazol

Se disolvió 5-metoxibenzo[d]oxazol-2-tiol (800 mg, 4,4 mmol) en 10 ml de cloruro de tionilo, luego se añadió una gota de N,N-dimetilformamida y la mezcla se calentó a 80°C y se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante cromatografía preparativa en capa fina (éter de petróleo: acetato de etilo = 3:1) para obtener el compuesto del título (600 mg, 75%) en forma de un sólido blanco. LC-EM: m/z $[M+H]^+ = 184$.

152-3: 2-(4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)-5-metoxibenzo[d]oxazol

Se disolvieron 2-cloro-5-metoxibenzo[d]oxazol (200 mg, 1.1 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (98 mg, 0.1 mmol), 4,5-dihidro-1H-pirazol (150 mg, 2.2 mmol), cloruro de 1,3-bis[2,6-bis(propan-2-il)fenil]imidazol-1-ilio (98 mg, 0.1 mmol) y carbonato de cesio (1 g, 3.3 mmol) en 10 ml de dioxano, y la mezcla se calentó a 90°C y se agitó durante 2 horas.

La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante cromatografía preparativa en capa fina (éter de petróleo: acetato de etilo = 1:1) para obtener el compuesto del título (100 mg, 42%) en forma de un sólido blanco. LC-EM: m/z $[M+H]^+ = 218$.

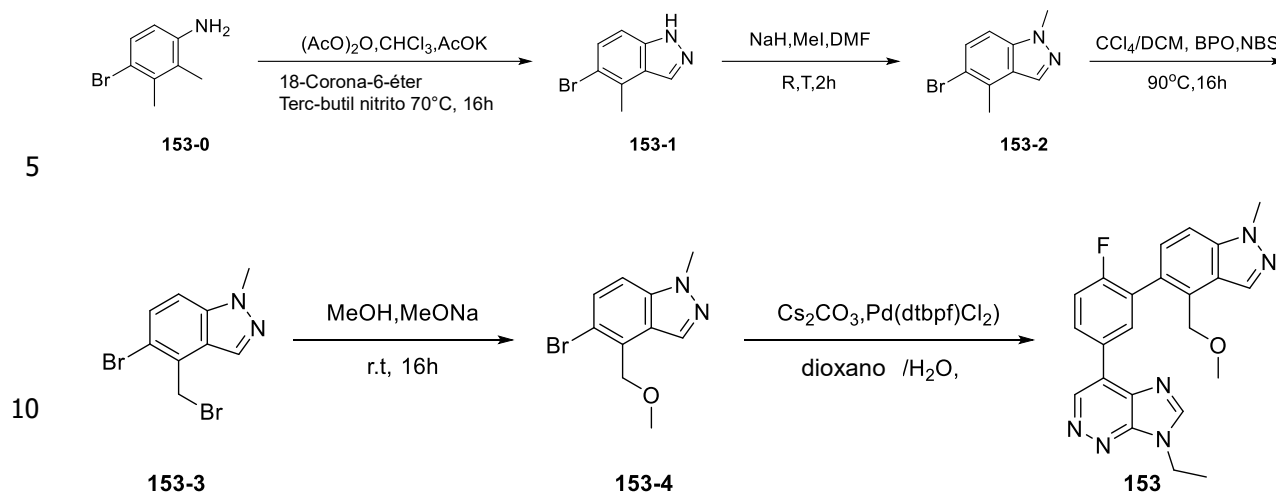
152-4: 6-Bromo-2-(4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)-5-metoxibenzo[d]oxazol

Se disolvió 2-(4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)-5-metoxibenzo[d]oxazol (100 mg, 0.46 mmol) en 10 ml de acetonitrilo, luego se añadió N-bromosuccinimida (82 mg, 0.46 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante cromatografía preparativa en capa fina (éter de petróleo: acetato de etilo = 3:1) para obtener el compuesto del título (100 mg, 73%) en forma de un sólido blanco. LC-EM: m/z $[M+H]^+ = 296$.

152: 2-(4,5-Dihidro-1H-pirazol-1-il)-6-(5-(7-etil-7H-imidazo[4,5-c]piridazin-4-il)-2-fluorofenil)-5-metoxibenzo[d]oxazol

Siguiendo el mismo procedimiento experimental que en el ejemplo 7, 7-etil-4-(4-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-7H-imidazo[4,5-c]piridazina (80 mg, 0.28 mmol) y 6-bromo-2-(4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)-5-metoxibenzo[d]oxazol (83 mg, 0.28 mmol) se utilizaron como materiales de partida para obtener el compuesto del título (29 mg, 23%) como un sólido blanco.

^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ 9.39 (s, 1 H) 8.17 - 8.31 (m, 3 H) 7.39 (s, 1 H) 7.34 (t, $J = 8.56$ Hz, 1 H) 7.13 (d, $J = 14.67$ Hz, 2 H) 4.53 - 4.63 (m, 2 H) 4.10 (t, $J = 10.27$ Hz, 2 H) 3.85 (s, 3 H) 3.12 (t, $J = 10.03$ Hz, 2 H) 1.70 (t, $J = 7.34$ Hz, 3 H). LC-EM: m/z $[M+H]^+ = 458$.

EJEMPLO 153**153-1: 5-Bromo-4-metil-1H-indazol**

Se añadió 4-bromo-2,3-dimetilanilina (2.0 g, 10 mmol) a cloroformo (30 ml), luego la mezcla se enfrió a 0°C y se añadió anhídrido acético (2.04 g, 20 mmol) gota a gota. Después de 5 minutos, se añadieron acetato de potasio (1.03 g, 10.5 mmol) y 18-corona-6 (5 ml). Después de 5 minutos, se añadió nitrito de terc-butilo (2,6 ml) gota a gota y la mezcla se hizo reaccionar a 0°C durante 10 minutos. La mezcla se agitó a 70°C durante 16 horas. La finalización de la reacción se detectó mediante LCEM. La mezcla de reacción se añadió con diclorometano y solución de bicarbonato de sodio para separar la fase orgánica, que se secó y se concentró. El producto crudo se añadió a 10 ml de metanol y 10 ml de ácido clorhídrico, y la mezcla se agitó a 50°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua, se extrajo con acetato de etilo, se evaporó por evaporación rotatoria hasta sequedad y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice en fase normal (éter de petróleo: acetato de etilo = 100:1 a 1:1) para obtener 5-bromo-4-metil-1H-indazol (2.5 g, 100%) como un sólido blanquecino. LC-EM: m/z [M+H]⁺ = 211.

153-2: 5-Bromo-1,4-dimetil-1H-indazol

Se dispersó 5-bromo-4-metil-1H-indazol (1.5 g, 7.1 mmol) en N,N-dimetilformamida (15 ml), luego se añadió NaH (298 mg, 7.1 mmol) en lotes y la mezcla se agitó durante 20 minutos. Luego se añadió gota a gota yodometano (2.9 g, 21 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en agua, se extrajo dos veces con acetato de etilo, se evaporó rotatoriamente hasta sequedad, se concentró y se purificó por cromatografía en fase normal (éter de petróleo: acetato de etilo = 100:1 a 1:10) para obtener 5-bromo-1,4-dimetil-1H-indazol (0.9 g, 56%, polaridad relativamente pequeña) como un aceite amarillo; otro producto, 153-2B: 5-bromo-2,4-dimetil-2H-indazol (0.2 g, 13%, polaridad relativamente grande). LC-EM: m/z [M+H]⁺ = 225.

153-3: 5-Bromo-4-(bromometil)-1-metil-1H-indazol

Se añadió 5-bromo-1,4-dimetil-1H-indazol (0.3 g, 1.33 mmol) a un solvente mixto de

tetracloruro de carbono (10 ml) y diclorometano (4 ml) que contenía N-bromosuccinimida (260 mg, 1.46 mmol) y peróxido de dibenzoilo (240 mg, 1 mmol) a 25°C. La mezcla se agitó a 90°C durante 16 horas. La mezcla de reacción se mezcló directamente con gel de sílice y luego se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo: acetato de etilo = 100:1 a 10:2) para obtener 5-bromo-4-(bromometil)-1-metil-1H-indazol (0.3 g, 75%). LC-EM: m/z $[M+H]^+ = 304$.

153-4: 5-Bromo-4-(metoximetil)-1-metil-1H-indazol

Se dispersó 5-bromo-4-(bromometil)-1-metil-1H-indazol (300 mg, 1.0 mmol) en metanol (8 ml) a 25°C. Se diluyó una solución de metóxido de sodio 5 M (0.2 ml, 1.0 mmol) hasta 2 ml de metanol y luego se agregó gota a gota a la mezcla de reacción. La mezcla se agitó a 25°C durante 16 horas. Después de la detección por LCEM, se agregaron a la mezcla de reacción algunas gotas de agua, se mezcló directamente con polvo de gel de sílice y se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo: acetato de etilo = 100:1 a 5:1) para obtener 5-bromo-4-(metoximetil)-1-metil-1H-indazol (200 mg, 78%) como un sólido amarillo. LC-EM: m/z $[M+H]^+ = 257$.

153: 7-Etil-4-(4-fluoro-3-(4-(metoximetil)-1-metil-1H-indazol-5-il)fenil)-7H-imidazo[4,5-c]piridazina

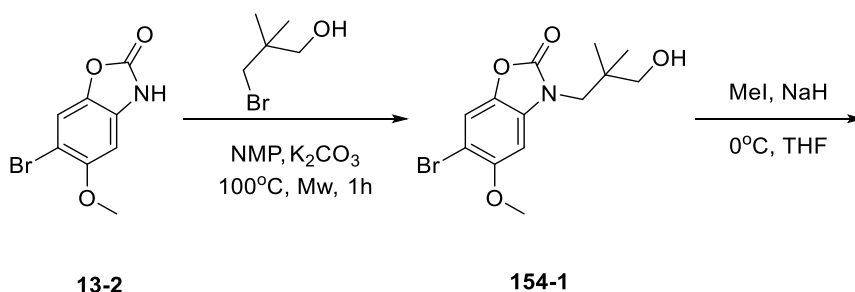
Siguiendo el mismo procedimiento experimental que en el ejemplo 1, 5-bromo-4-(metoximetil)-1-metil-1H-indazol (200 mg, 0.78 mmol) y ácido (5-(7-etil-7H-imidazo[4,5-c]piridazin-4-il)-2-fluorofenil)borónico (223 mg, 0.78 mmol) se utilizaron como materiales de partida para obtener el compuesto del título (95 mg, 30%) como un sólido blanquecino.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) 9.56 (s, 1 H), 8.86 (s, 1 H), 8.52 (dq, $J = 3.8, 2.3$ Hz, 2 H), 8.23 (d, $J = 0.8$ Hz, 1 H), 7.72 (d, $J = 8.6$ Hz, 1 H), 7.57 (t, $J = 9.1$ Hz, 1 H), 7.39 (d, $J = 8.6$ Hz, 1 H), 4.64 (s, 2 H), 4.51 (q, $J = 7.2$ Hz, 2 H), 4.11 (s, 3 H), 3.18 (s, 3 H), 1.55 (t, $J = 7.3$ Hz, 3 H). LC-EM: m/z $[M+H]^+ = 417$.

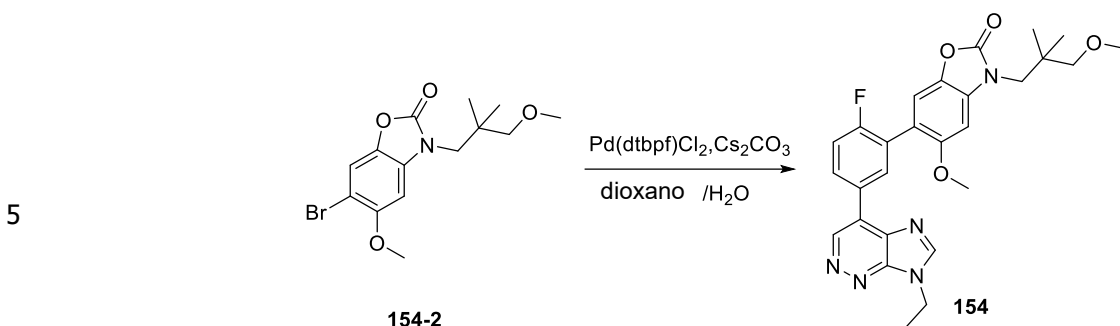
25

EJEMPLO 154

30



35



154-1: 6-Bromo-3-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-5-metoxibenzo[*d*]oxazol-2(3*H*)-ona

10 Se disolvió 6-bromo-5-metoxibenzo[*d*]oxazol-2(3*H*)-ona (2 g, 40 mmol) en NMP (80.0 ml), luego se añadió carbonato de potasio (7 g, 40 mmol) y la mezcla se hizo reaccionar bajo irradiación de microondas a 100°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se extinguió con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (100 ml), se extrajo con diclorometano (100 ml × 3) y se evaporó por evaporación rotatoria hasta sequedad para obtener un producto crudo, que se purificó por

15 cromatografía en columna (éter de petróleo: acetato de etilo = 10:1 a 2:1) para obtener el compuesto del título (100 mg, 8%) como un sólido blanquecino. LC-EM: m/z $[M+1]^+ = 331$.

154-2: 6-Bromo-5-metoxi-3-(3-metoxi-2,2-dimetilpropil)benzo[*d*]oxazol-2(3*H*)-ona

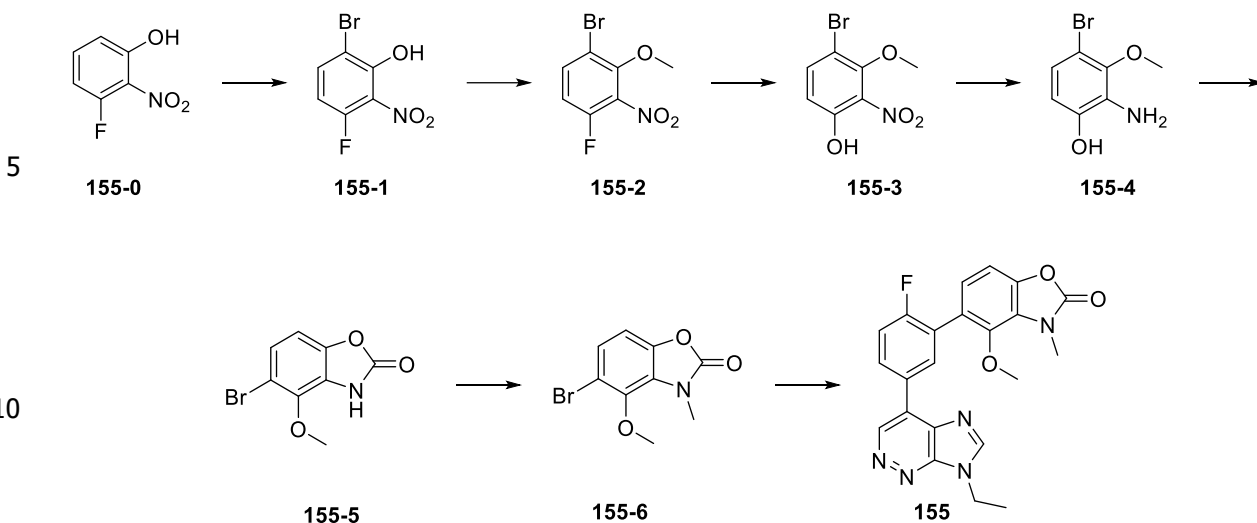
20 Se disolvieron 6-bromo-3-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-5-metoxibenzo[*d*]oxazol-2(3*H*)-ona (26 mg, 0.078 mmol), yodometano (22 mg, 0.156 mmol) e hidruro de sodio (6.4 mg, 0.156 mmol) en una solución de tetrahidrofurano (2.0 ml) y la mezcla se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla de reacción se extinguió con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para obtener el

25 compuesto del título (20 mg, 38%) en forma de un sólido blanquecino. LC-EM: m/z $[M+1]^+ = 345$.

154: 6-(5-(7-Etil-7*H*-imidazo[4,5-*c*]piridazin-4-il)-2-fluorofenil)-5-metoxi-3-(3-metoxi-2,2-dimetilpropil)benzo[*d*]oxazol-2(3*H*)-ona

30 Siguiendo el mismo procedimiento experimental que en el ejemplo 1, 6-bromo-5-metoxi-3-(3-metoxi-2,2-dimetilpropil)benzo[*d*]oxazol-2(3*H*)-ona (10.0 mg, 0.028 mmol) y ácido 5-(7-isopropil-7*H*-imidazo[4,5-*c*]piridazin-4-il)-2-fluorofenilborónico (8 mg, 0.028 mmol) se utilizaron como materias primas para obtener el producto del título (10 mg, 45%) como un sólido blanquecino.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 9.45 (s, 1 H), 8.34 (d, $J = 58.9$ Hz, 3 H), 7.36 (s, 1 H), 7.21 (s, 1 H), 6.97 (s, 1 H), 4.60 (s, 2 H), 3.86 (s, 3 H), 3.76 (s, 2 H), 3.42 (s, 3 H), 3.15 (s, 2 H), 1.72 (s, 3 H), 1.08 (s, 6 H). LC-EM: m/z $[M+1]^+ = 507$.

EJEMPLO 155**155-1: 6-Bromo-3-fluoro-2-nitrofenol**

15 Se añadió 3-fluoro-2-nitrofenol (2000 mg, 12.73 mmol) a ácido acético (10 ml). Se diluyó bromo líquido (2023 mg, 12.73 mmol) con ácido acético (10 ml) y se añadió gota a gota a la mezcla de reacción en un baño de hielo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (50 ml × 3). La fase orgánica se lavó con salmuera saturada (50 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se concentró y se separó mediante cromatografía preparativa en capa fina (éter de petróleo/acetato de etilo = 20/1) para obtener el compuesto del título (1400 mg, 47%). ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ = 7.77 (dd, *J* = 5.4, 8.8 Hz, 1 H), 6.76 (t, *J* = 9.8 Hz, 1 H).

20

155-2: 1-Bromo-4-fluoro-2-metoxi-3-nitrobenzeno

25 Se añadieron secuencialmente 6-bromo-3-fluoro-2-nitrofenol (1400 mg, 5.93 mmol), yodometano (1700 mg, 11.86 mmol) y carbonato de potasio (2460 mg, 14.79 mmol) a acetonitrilo (10 ml) y la mezcla se agitó a 80°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró hasta sequedad para obtener el compuesto del título crudo (1600 mg, producto crudo), que se utilizó directamente en el siguiente paso.

155-3: 4-Bromo-3-metoxi-2-nitrofenol

30 Se añadió 1-bromo-4-fluoro-2-metoxi-3-nitrobenzeno (1400 mg, 5.60 mmol) a dimetilsulfóxido (10 ml), luego se añadió una solución de hidróxido de sodio (448 mg, 11.20 mmol) en agua (5 ml) a la mezcla de reacción y la mezcla resultante se agitó a 80°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (50 ml × 3). La fase orgánica se lavó con salmuera saturada (50 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para obtener el compuesto del título crudo (900 mg, producto crudo), que se utilizó directamente en el siguiente paso.

35

155-4: 2-Amino-4-bromo-3-metoxifenol

Se añadieron 4-bromo-3-metoxi-2-nitrofenol (900 mg, 3.63 mmol) y níquel Raney (426 mg, 7.26 mmol) a metanol (10 ml). Después de sustituir el gas del sistema por hidrógeno, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas en una atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró hasta sequedad y se separó mediante cromatografía de capa fina (éter de petróleo/acetato de etilo = 3/1) para obtener el compuesto del título (700 mg, 88%). LC-EM: m/z $[M+H]^+ = 218, 220$.

155-5: 5-Bromo-4-metoxibenzo[*d*]oxazol-2(3*H*)-ona

Se añadieron 2-amino-4-bromo-3-metoxifenol (300 mg, 1.38 mmol) y trifosgeno (819 mg, 2.76 mmol) a tetrahidrofurano (5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se separó mediante cromatografía de capa fina (éter de petróleo/acetato de etilo = 3/1) para obtener el compuesto del título (280 mg, 83%). LC-EM: m/z $[M+H]^+ = 244, 246$.

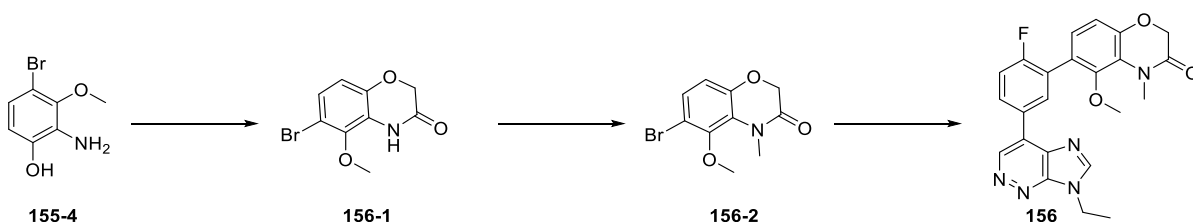
155-6: 5-Bromo-4-metoxi-3-metilbenzo[*d*]oxazol-2(3*H*)-ona

Se añadieron secuencialmente 5-bromo-4-metoxibenzo[*d*]oxazol-2(3*H*)-ona (280 mg, 1.15 mmol), yodometano (329 mg, 2.30 mmol) y carbonato de cesio (1124 mg, 3.45 mmol) a acetonitrilo (5 ml) y la mezcla se agitó a 80°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró hasta sequedad para obtener el compuesto del título crudo (210 mg, producto crudo), que se utilizó directamente en el siguiente paso. LC-EM: m/z $[M+H]^+ = 258, 260$.

155: 5-(5-(7-Etil-7*H*-imidazo[4,5-*c*]piridazin-4-il)-2-fluorofenil)-4-metoxi-3-metilbenzo[*d*]oxazol-2(3*H*)-ona

Siguiendo el mismo procedimiento experimental que en el ejemplo 1, 5-bromo-4-metoxi-3-metilbenzo[*d*]oxazol-2(3*H*)-ona (200 mg, 0.77 mmol) y ácido 5-(7-etil-7*H*-imidazo[4,5-*c*]piridazin-4-il)-2-fluorofenilborónico (220 mg, 0.77 mmol) se utilizaron como materiales de partida para obtener el compuesto del título (109 mg, 34%).

^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) $\delta = 9.38$ (s, 1 H), 8.36 - 8.26 (m, 3 H), 7.39 (t, $J = 8.8$ Hz, 1 H), 7.16 - 7.11 (m, 1 H), 7.10 - 7.06 (m, 1 H), 4.58 (q, $J = 7.2$ Hz, 2 H), 3.64 (s, 3 H), 3.53 (s, 3 H), 1.69 (t, $J = 7.3$ Hz, 3 H). LC-EM: m/z $[M+H]^+ = 420$.

EJEMPLO 156

156-1: 6-Bromo-5-metoxi-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona

Se añadieron 2-amino-4-bromo-3-metoxifenol (300 mg, 1.38 mmol), cloruro de cloroacetilo (236 mg, 2.07 mmol) y carbonato de potasio (572 mg, 4.14 mmol) a acetonitrilo (8 ml) y la mezcla se agitó a 80°C durante 16 horas. La mezcla de reacción se separó mediante cromatografía de capa fina (éter de petróleo/acetato de etilo = 3/1) para obtener el compuesto del título (200 mg, 56%). LC-EM: m/z $[M+H]^+ = 258, 260$.

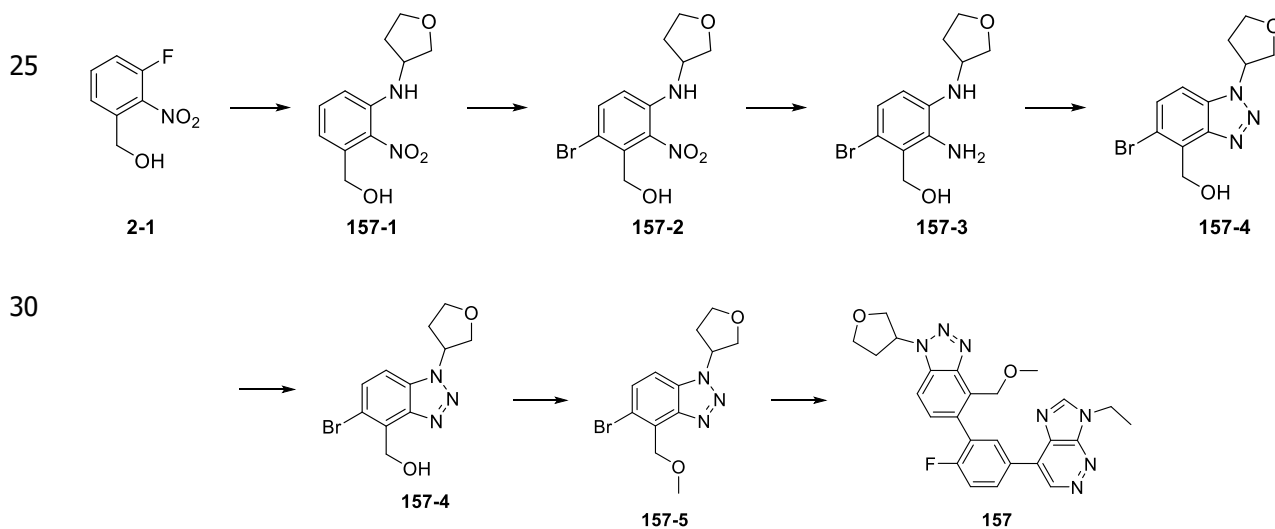
156-2: 6-Bromo-5-metoxi-4-metil-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona

Se añadieron secuencialmente 6-bromo-5-metoxi-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona (190 mg, 0.74 mmol), yodometano (212 mg, 1.48 mmol) y carbonato de cesio (723 mg, 2.22 mmol) a acetonitrilo (5 ml) y la mezcla se agitó a 80°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró hasta sequedad para obtener el compuesto del título crudo (160 mg, producto crudo), que se utilizó directamente en el siguiente paso. LC-EM: m/z $[M+H]^+ = 272, 274$.

156: 6-(5-(7-Etil-7*H*-imidazo[4,5-*c*]piridazin-4-il)-2-fluorofenil)-5-metoxi-4-metil-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona

Seguendo el mismo procedimiento experimental que en el ejemplo 1, 6-bromo-5-metoxi-4-metil-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona (150 mg, 0.55 mmol) y ácido 5-(7-etil-7*H*-imidazo[4,5-*c*]piridazin-4-il)-2-fluorofenilborónico (157 mg, 0.55 mmol) se utilizaron como materiales de partida para obtener el compuesto del título (46 mg, 19%).

^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) $\delta = 9.38$ (s, 1 H), 8.28 (s, 2 H), 8.24 (d, $J = 6.4$ Hz, 1 H), 7.37 (t, $J = 9.0$ Hz, 1 H), 7.09 (d, $J = 7.8$ Hz, 1 H), 6.92 (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H), 4.63 - 4.53 (m, 4 H), 3.53 (s, 3 H), 3.48 (s, 3 H), 1.68 (t, $J = 7.3$ Hz, 3 H). LC-EM: m/z $[M+H]^+ = 434$.

EJEMPLO 157

157-1: (2-Nitro-3-((tetrahydrofuran-3-il)amino)fenil)metanol

Se añadieron (3-fluoro-2-nitrofenil)metanol (500 mg, 2.92 mmol) y tetrahydrofuran-3-
 amina (508 mg, 5.84 mmol) a etanol anhidro (10 ml) y la mezcla se agitó en un recipiente sellado a
 100°C durante la noche. La mezcla de reacción se purificó directamente mediante cromatografía de
 5 capa fina preparativa (éter de petróleo/acetato de etilo = 3/1) para obtener el compuesto del título
 (600 mg, 86%). LC-EM: m/z $[M+H]^+ = 239, 241$.

157-2: (6-Bromo-2-nitro-3-((tetrahydrofuran-3-il)amino)fenil)metanol

Siguiendo el mismo procedimiento experimental que en el método de síntesis de 2-3
 en el ejemplo 2, (2-nitro-3-((tetrahydrofuran-3-il)amino)fenil)metanol (560 mg, 2.35 mmol) se utilizó
 10 como material de partida para obtener el compuesto del título (320 mg, 43%). LC-EM: m/z $[M+H]^+ = 317, 319$.

157-3: (2-Amino-6-bromo-3-((tetrahydrofuran-3-il)amino)fenil)metanol

Siguiendo el mismo procedimiento experimental que en el método de síntesis de 2-4
 en el ejemplo 2, (6-bromo-2-nitro-3-((tetrahydrofuran-3-il)amino)fenil)metanol (300 mg, 1.05 mmol)
 15 se utilizó como material de partida para obtener el compuesto del título (210 mg, 70%). LC-EM: m/z
 $[M+H]^+ = 287, 289$.

157-4: (5-Bromo-1-((tetrahydrofuran-3-il)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-4-il)metanol

Siguiendo el mismo procedimiento experimental que en el método de síntesis de 3-4
 20 en el ejemplo 3, (2-amino-6-bromo-3-((tetrahydrofuran-3-il)amino)fenil)metanol (200 mg, 0.7 mol) se
 utilizó como material de partida para obtener el compuesto del título (180 mg, 86%). LC-EM: m/z
 $[M+H]^+ = 298, 300$.

157-5: 5-Bromo-4-(metoximetil)-1-((tetrahydrofuran-3-il)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol

Siguiendo el mismo procedimiento experimental que en el método de síntesis de 2-6
 en el ejemplo 2, (5-bromo-1-((tetrahydrofuran-3-il)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-4-il)metanol (180 mg, 0.6
 mmol) se utilizó como material de partida para obtener el compuesto del título (135 mg, 73%).

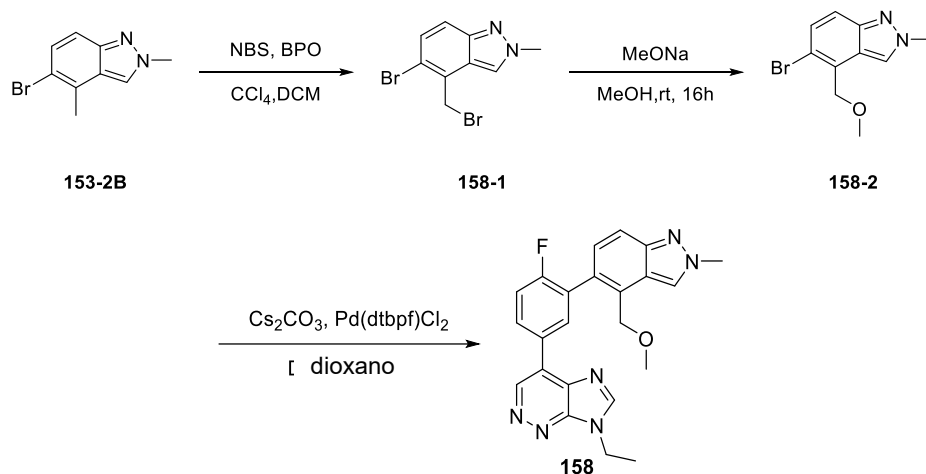
157: 7-Etil-4-(4-fluoro-3-(4-(metoximetil)-1-((tetrahydrofuran-3-il)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)fenil)-7H-imidazo[4,5-c]piridazina

Siguiendo el mismo procedimiento experimental que en el ejemplo 1, 5-bromo-4-
 (metoximetil)-1-((tetrahydrofuran-3-il)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol (65 mg, 0.21 mmol) y ácido (5-(7-etil-
 7H-imidazo[4,5-c]piridazin-4-il)-2-fluorofenil)borónico (60 mg, 0.21 mmol) se utilizaron como
 30 materiales de partida para obtener el compuesto del título (65 mg, 60%).

^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) 9.40 (s, 1 H), 8.42 (d, $J = 4.9$ Hz, 1 H), 8.34 (d,
 35 $J = 6.8$ Hz, 1 H), 8.27 (s, 1 H), 7.74 (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H), 7.55 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H), 7.40 (t, $J = 9.0$

Hz, 1 H), 5.67 (br. s., 1 H), 4.94 (br. s., 2 H), 4.58 (q, $J = 7.0$ Hz, 2 H), 4.40 - 4.31 (m, 2 H), 4.28 - 4.21 (m, 1 H), 4.08 - 3.99 (m, 1 H), 3.39 (s, 3 H), 2.82 - 2.50 (m, 2 H), 1.72 - 1.68 (m, 3 H). LC-EM: m/z $[M+H]^+ = 474$.

5

EJEMPLO 158

10

15

158-1: 5-Bromo-4-(bromometil)-2-metil-2H-indazol

20

Se disolvió 5-bromo-2,4-dimetil-2H-indazol (200 mg, 0.89 mmol) en CCl_4 (20.0 ml), luego se añadieron secuencialmente diclorometano (6 ml), peróxido de dibenzoilo (430 mg, 1.78 mmol) y N-bromosuccinimida (178 mg, 1 mmol), y la mezcla se hizo reaccionar a 90°C durante 16 horas. La mezcla de reacción se mezcló con gel de sílice, se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice en fase normal (acetato de etilo: éter de petróleo = 1:5) y se evaporó por evaporación rotatoria hasta sequedad para obtener 5-bromo-4-(bromometil)-2-metil-2H-indazol (240 mg, 81%) como un sólido amarillo. LC-EM: m/z $[M+H]^+ = 226$.

158-2: 5-Bromo-4-(metoximetil)-2-metil-2H-indazol

25

30

Se añadió 5-bromo-4-(bromometil)-2-metil-2H-indazol (240 mg, 1.061 mmol) a metóxido de sodio (144 mg, 2,122 mmol) y metanol (15 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Una vez completada la reacción, el sistema se vertió en agua, se extrajo con acetato de etilo ($100 \text{ ml} \times 3$), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se sometió a cromatografía en capa fina (acetato de etilo: éter de petróleo = 1:5) y se sometió a cromatografía en columna (acetato de etilo: éter de petróleo = 1:5) para obtener el compuesto del título (200 mg, 76%) en forma de un sólido amarillo. LC-EM: m/z $[M+1]^+ = 257$.

158: 7-Etil-4-(4-fluoro-3-(4-(metoximetil)-2-metil-2H-indazol-5-il)fenil)-7H-imidazo[4,5-c]piridazina

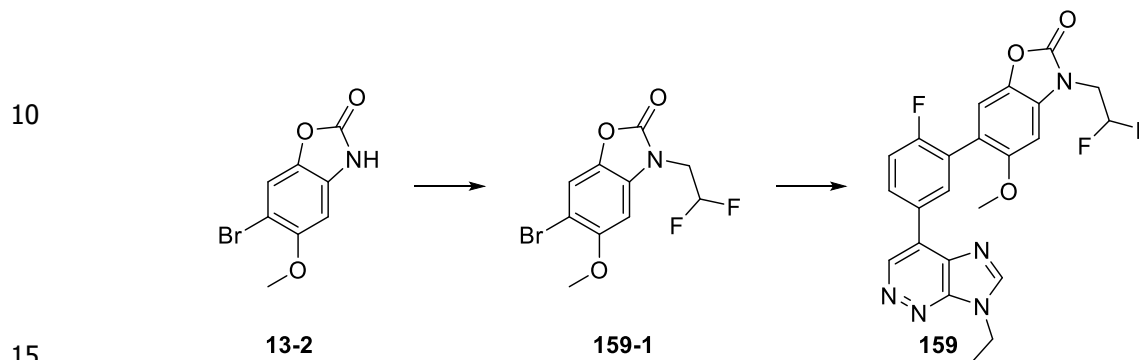
35

Siguiendo el mismo procedimiento experimental que en el ejemplo 1, 5-bromo-4-(metoximetil)-2-metil-2H-indazol (200 mg, 0.78 mmol) y ácido (5-(7-etil-7H-imidazo[4,5-c]piridazin-4-

il)-2-fluorofenil)borónico (223.9 mg, 0.78 mmol) se utilizaron como materiales de partida para obtener el compuesto del título (114 mg, 57%) como un sólido blanquecino.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) 9.56 (s, 1 H), 8.86 (s, 1 H), 8.54 - 8.44 (m, 3 H), 7.65 (d, *J* = 8.8 Hz, 1 H), 7.56 (t, *J* = 9.3 Hz, 1 H), 7.21 (d, *J* = 8.8 Hz, 1 H), 4.57 (s, 2 H), 4.51 (q, *J* = 7.3 Hz, 2 H), 4.22 (s, 3 H), 3.19 (s, 3 H), 1.55 (t, *J* = 7.3 Hz, 3 H). LC-EM: *m/z* [M+1]⁺ = 418.

EJEMPLO 159



159-1: 6-Bromo-3-(2,2-difluoroetil)-5-metoxibenzo[d]oxazol-2(3H)-ona

Se añadieron 6-bromo-5-metoxibenzo[d]oxazol-2(3H)-ona (100 mg, 0.41 mmol), carbonato de cesio (400 mg, 1.2 mmol) y trifluorometanosulfonato de 2,2-difluoroetil (105 mg, 0.49 mmol) a acetonitrilo (6 ml) y la mezcla se agitó a 60°C durante la noche. La mezcla de reacción se purificó directamente mediante cromatografía de capa fina preparativa (éter de petróleo/acetato de etilo = 3/1) para obtener el compuesto del título (60 mg, 48%). LC-EM: *m/z* [M+H]⁺ = 308, 310.

20

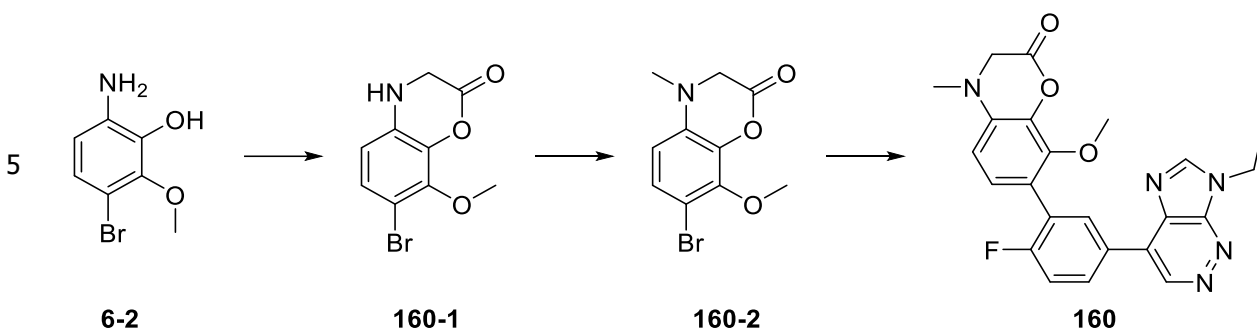
159: 3-(2,2-Difluoroetil)-6-(5-(7-etil-7H-imidazo[4,5-c]piridazin-4-il)-2-fluorofenil)-5-metoxibenzo[d]oxazol-2(3H)-ona

Siguiendo el mismo procedimiento experimental que en el ejemplo 1, 6-bromo-3-(2,2-difluoroetil)-5-metoxibenzo[d]oxazol-2(3H)-ona (50 mg, 0.17 mmol) y ácido 5-(7-etil-7H-imidazo[4,5-c]piridazin-4-il)-2-fluorofenil)borónico (52 mg, 0.17 mmol) se utilizaron como materiales de partida para obtener el compuesto del título (25 mg, 31%).

25

¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) 9.37 (s, 1 H), 8.31 - 8.18 (m, 3 H), 7.34 (t, *J* = 9.0 Hz, 1 H), 7.28 - 7.26 (m, 1 H), 6.76 (s, 1 H), 6.30 - 5.97 (m, 1 H), 4.58 (q, *J* = 7.3 Hz, 2 H), 4.23 (dt, *J* = 3.7, 13.8 Hz, 2 H), 3.85 (s, 3 H), 1.72 - 1.68 (m, 3 H). LC-EM: *m/z* [M+H]⁺ = 470.

30

EJEMPLO 160**160-1: 7-Bromo-8-metoxi-2H-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4H)-ona**

10 Se disolvió 6-amino-3-bromo-2-metoxifenol (100 mg, 0.46 mmol) en 10 ml de acetonitrilo, luego se añadieron cloruro de cloroacetilo (273 mg, 0.92 mmol) y carbonato de potasio (127 mg, 0.92 mmol) y la mezcla se agitó a 80°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró para obtener el compuesto del título (100 mg, 84%) en forma de un sólido blanco. LC-EM: m/z [M+H]⁺ = 258.

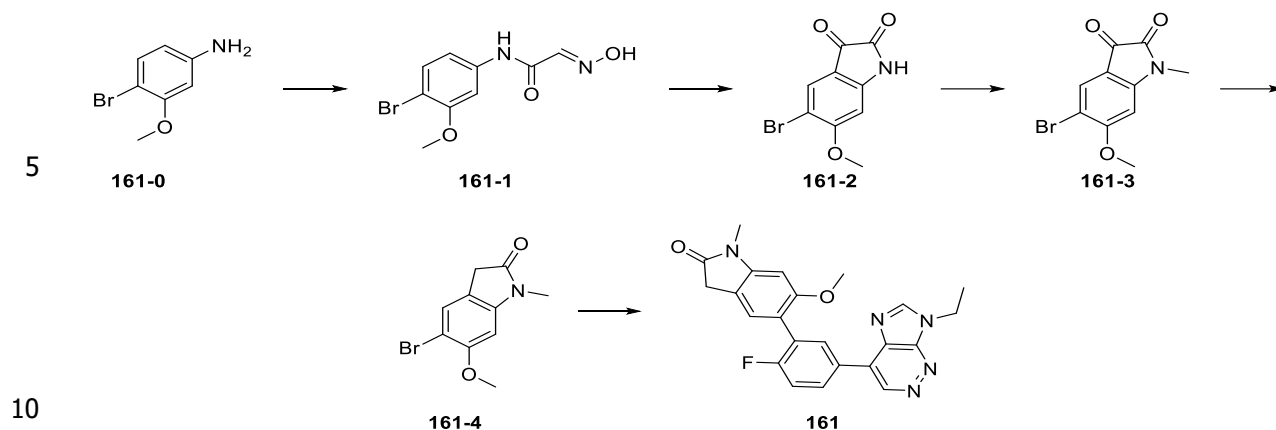
160-2: 7-Bromo-8-metoxi-4-metil-2H-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4H)-ona

15 Se disolvió 7-bromo-8-metoxi-2H-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4H)-ona (100 mg, 0.39 mmol) en 10 ml de acetonitrilo, luego se añadieron yodometano (110 mg, 0.78 mmol) y carbonato de cesio (380 mg, 1.2 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se filtró para eliminar el sólido, se concentró y se purificó mediante cromatografía de capa fina preparativa (éter de petróleo: acetato de etilo = 3:1) para obtener el compuesto del título (80 mg, 75%) como un sólido amarillo. LC-EM: m/z [M+H]⁺ = 272.

160: 7-(5-(7-Etil-7H-imidazo[4,5-*c*]piridazin-4-il)-2-fluorofenil)-8-metoxi-4-metil-2H-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4H)-ona

25 Siguiendo el mismo procedimiento experimental que en el ejemplo 7, 7-etil-4-(4-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-7H-imidazo[4,5-*c*]piridazina (100 mg, 0.35 mmol) y 7-bromo-8-metoxi-4-metil-2H-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4H)-ona (90 mg, 0.35 mmol) se utilizaron como materiales de partida para obtener el compuesto del título (45 mg, 30%) como un sólido amarillo.

30 ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 9.38 (s, 1 H) 8.20 - 8.33 (m, 3 H) 7.34 (t, *J* = 9.05 Hz, 1 H) 7.08 (d, *J* = 8.80 Hz, 1 H) 6.85 (d, *J* = 8.80 Hz, 1 H) 4.55 - 4.77 (m, 4 H) 3.97 (s, 3 H) 2.88 (s, 3 H) 1.68 - 1.73 (m, 3 H). LC-EM: m/z [M+H]⁺ = 434.

EJEMPLO 161**161-1: (*E*)-*N*-(4-Bromo-3-metoxifenil)-2-(hidroxiimino)acetamida**

15 Se disolvieron tricloroacetaldehído (4.4 g, 30 mmol) y sulfato de sodio (35 g, 247 mmol) en una mezcla de ácido clorhídrico (50 ml, 2 M) y agua (75 ml), luego se añadió una solución acuosa (25 ml) de clorhidrato de hidroxilamina (5.2 g, 74 mmol) y la mezcla se calentó a 60°C y se agitó durante 30 minutos. Se añadieron 50 ml de una solución de ácido clorhídrico 2 M de 4-bromo-3-metoxianilina (CAS: 19056-40-7, 5 g, 25 mmol) y la mezcla se calentó a 90°C y se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió, se filtró para obtener el sólido y se secó para obtener el compuesto del título (5 g, 74%) como un sólido marrón. LC-EM: m/z $[M+H]^+ = 273$.

161-2: 5-Bromo-6-metoxiindolina-2,3-diona

20 Se calentaron 50 ml de ácido sulfúrico concentrado a 60°C y se añadió (*E*)-*N*-(4-bromo-3-metoxifenil)-2-(hidroxiimino)acetamida (5 g, 18 mmol). La mezcla se calentó a 90°C, se agitó durante 2 horas, se enfrió, se vertió en agua helada y se filtró para obtener el sólido y obtener el compuesto del título (4 g, 85%) en forma de un sólido rojo. LC-EM: m/z $[M+H]^+ = 256$.

161-3: 5-Bromo-1-metil-6-metoxiindolina-2,3-diona

25 Se disolvió 5-bromo-6-metoxiindolina-2,3-diona (400 mg, 1.56 mmol) en 10 ml de acetonitrilo, luego se añadieron yodoetano (490 mg, 3.14 mmol) y carbonato de cesio (1.5 g, 4.6 mmol), y la mezcla se calentó a 50°C y se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró para eliminar el sólido y se concentró para obtener el compuesto del título (400 mg, 90%) en forma de un sólido amarillo. LC-EM: m/z $[M+H]^+ = 270$.

161-4: 5-Bromo-1-metil-6-metoxiindol-2-ona

30 Se disolvió 5-bromo-1-metil-6-metoxiindolina-2,3-diona (400 mg, 1.4 mmol) en 10 ml de hidrato de hidrazina y la mezcla se calentó a 130°C y se agitó durante 3 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, se extrajo con diclorometano y se concentró para obtener el compuesto del título (230 mg, 60%) en forma de un sólido amarillo. LC-EM: m/z $[M+H]^+ = 256$.

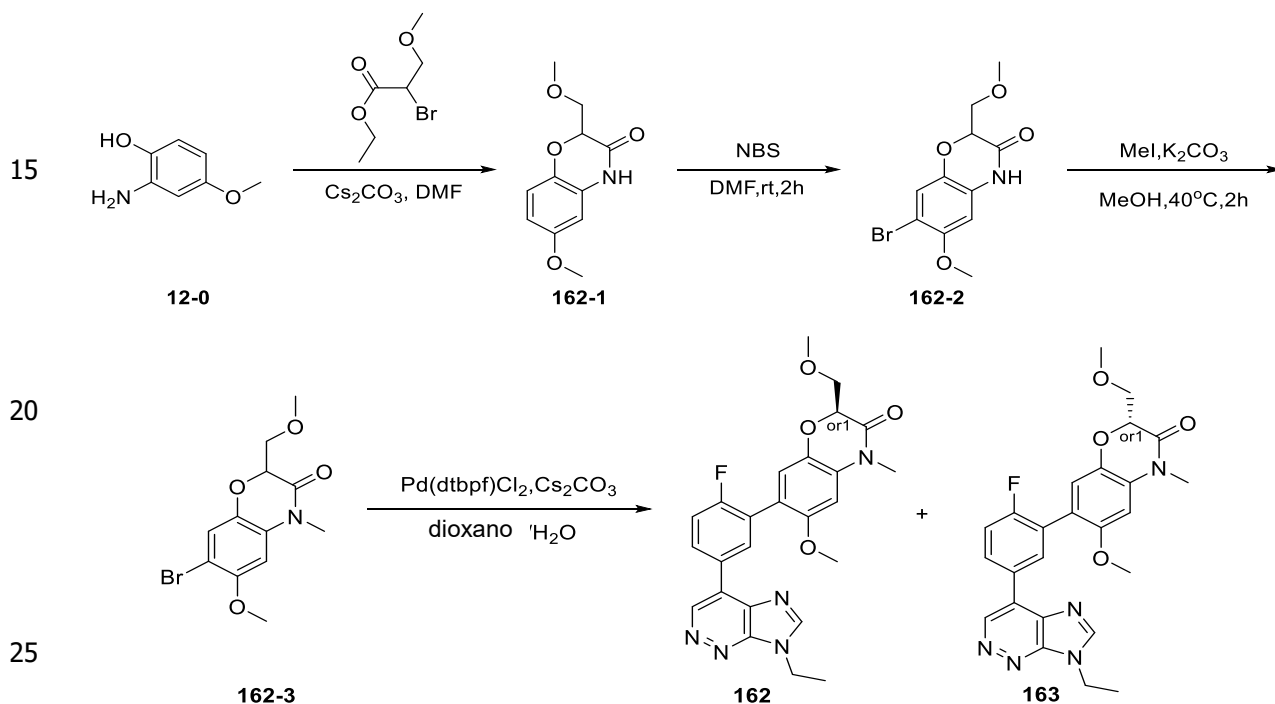
35

161: 5-(5-(7-Etil-7H-imidazo[4,5-c]piridazin-4-il)-2-fluorofenil)-6-metoxi-1-metildihidro-2-ona

Seguendo el mismo procedimiento experimental que en el ejemplo 7, 7-etil-4-(4-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-7H-imidazo[4,5-c]piridazina (80 mg, 0.28 mmol) y 5-bromo-1-metil-6-metoxiindol-2-ona (72 mg, 0.28 mmol) se utilizaron como materiales de partida para obtener el compuesto del título (8 mg, 7%) como un sólido blanco.

^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) 9.37 (s, 1 H) 8.22 - 8.33 (m, 2 H) 8.17 (d, J = 6.85 Hz, 1 H) 7.30 - 7.37 (m, 1 H) 7.24 (s, 1 H) 6.55 (s, 1 H) 4.59 (q, J = 7.34 Hz, 2 H) 3.89 (s, 3 H) 3.55 (s, 2 H) 3.29 (s, 3 H) 1.69 (t, J = 7.34 Hz, 3 H). LC-EM: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 418$.

EJEMPLO 162 y EJEMPLO 163



162-1: 6-Metoxi-2-(metoximetil)-2H-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4H)-ona

Se disolvieron 2-amino-4-metoxifenol (1.9 g, 13.8 mmol) y 2-bromo-3-metoxipropanoato de etilo (3 g, 15.2 mmol) en 20 ml de N,N-dimetilformamida en una atmósfera de nitrógeno, luego se añadió carbonato de cesio (9 g, 27.6 mmol) y la mezcla se hizo reaccionar a 95°C durante 16 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se añadió a 50 ml de agua, se extrajo con acetato de etilo (50 ml $\times$ 3) y se lavó a contracorriente con agua (30 ml $\times$ 3). La fase orgánica se evaporó rotatoriamente hasta sequedad y se sometió a cromatografía en columna (éter de petróleo/acetato de etilo = 5/1) para obtener 6-metoxi-2-(metoximetil)-2H-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4H)-ona (200 mg, 7%) como un sólido blanco. LC-EM: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 224$.

162-2: 7-Bromo-6-metoxi-2-(metoximetil)-2H-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona

Se disolvió 6-metoxi-2-(metoximetil)-2H-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4H)-ona (200 mg, 0.09 mmol) en 1.5 ml de N,N-dimetilformamida bajo una atmósfera de nitrógeno y la mezcla se enfrió a 0°C, temperatura a la que se añadió lentamente N-bromosuccinimida (19 mg, 0.11 mmol). La mezcla se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 2 horas, se añadió a 20 ml de agua helada, se extrajo con acetato de etilo (20 ml × 3) y la fase orgánica se evaporó por evaporación rotatoria hasta sequedad para obtener el compuesto del título (195 mg, 71.8%) como un sólido de color amarillo claro. LC-EM: m/z $[M+H]^+ = 302$.

162-3: 7-Bromo-6-metoxi-2-(metoximetil)-4-metil-2H-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona

Se disolvieron 7-bromo-6-metoxi-2-(metoximetil)-2H-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4H)-ona (175 mg, 0.58 mmol) y carbonato de potasio (166 mg, 1.2 mmol) en metanol en una atmósfera de nitrógeno, luego se añadió yodometano (170 mg, 1.2 mmol) y la mezcla se hizo reaccionar a 40°C durante 2 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se añadió a 20 ml de agua, se extrajo con acetato de etilo (20 ml × 3) y la fase orgánica se evaporó por evaporación rotatoria hasta sequedad para obtener el compuesto del título (85 mg, 47%) como un sólido blanco. LC-EM: m/z $[M+H]^+ = 317$.

162: *rel*-(*S*)-7-(5-(7-Etil-7*H*-imidazo[4,5-*c*]piridazin-4-il)-2-fluorofenil)-6-metoxi-2-(metoximetil)-4-metil-2H-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona

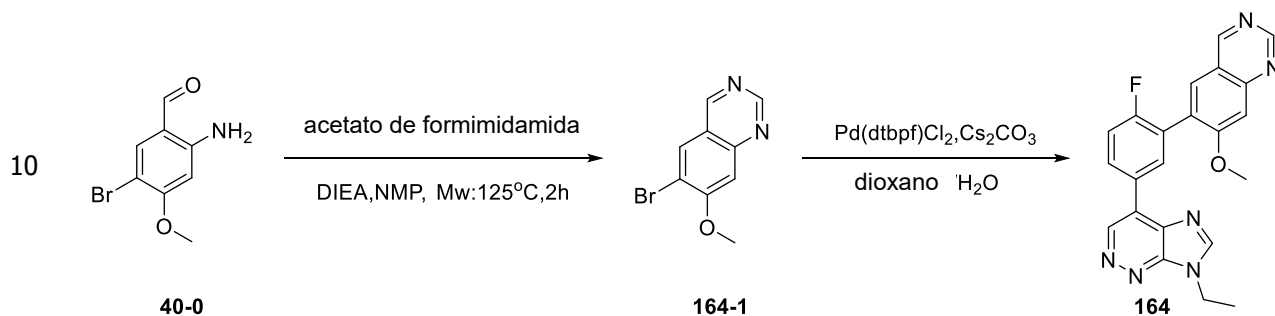
163: *rel*-(*R*)-7-(5-(7-Etil-7*H*-imidazo[4,5-*c*]piridazin-4-il)-2-fluorofenil)-6-metoxi-2-(metoximetil)-4-metil-2H-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona

Siguiendo el mismo procedimiento experimental que en el ejemplo 1, se utilizaron 7-bromo-6-metoxi-2-(metoximetil)-4-metil-2H-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4H)-ona (75 mg, 0.24 mmol) y ácido (5-(7-etil-7H-imidazo[4,5-*c*]piridazin-4-il)-2-fluorofenil)borónico (69 mg, 0.24 mmol) como materiales de partida para obtener una mezcla de los dos compuestos del título (40 mg, 40%) en forma de un sólido blanco. La mezcla se sometió además a resolución quiral para obtener los compuestos del ejemplo 162 (primer pico) y del ejemplo 163 (segundo pico). Método de resolución: instrumento: MG II SFC preparativo (SFC-1); columna: ChiralPak AD, 250 × 30 mm D.I., 10 μm; fase móvil: A para CO₂ y B para isopropanol; gradiente: B 55%; caudal: 80 ml/min; contrapresión: 100 bar; temperatura de la columna: 38°C; longitud de onda: 220 nm.

EJEMPLO 162 (15 mg) sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 9.38 (s, 1 H), 8.30 (s, 1 H), 8.29 - 8.24 (m, 1H), 8.21 (dd, *J* = 6.9, 2.3 Hz, 1 H), 7.33 (t, *J* = 9.0 Hz, 1 H), 7.12 (s, 1 H), 6.61 (s, 1 H), 4.75 (dd, *J* = 5.4, 3.4 Hz, 1 H), 4.58 (q, *J* = 7.3 Hz, 2 H), 3.99 - 3.90 (m, 2 H), 3.83 (s, 3 H), 3.46 (s, 3 H), 3.44 (s, 3 H), 1.70 (t, *J* = 7.3 Hz, 3 H). LC-EM: m/z $[M+H]^+ = 478$.

EJEMPLO 163 (16 mg) sólido blanco. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) 9.38 (s, 1 H), 8.30 (s, 1 H), 8.29 - 8.24 (m, 1 H), 8.21 (dd, $J = 6.9, 2.3$ Hz, 1 H), 7.33 (t, $J = 9.0$ Hz, 1 H), 7.12 (s, 1 H), 6.61 (s, 1 H), 4.75 (dd, $J = 5.4, 3.4$ Hz, 1 H), 4.58 (q, $J = 7.3$ Hz, 2 H), 3.99 - 3.90 (m, 2 H), 3.83 (s, 3 H), 3.46 (s, 3 H), 3.44 (s, 3 H), 1.70 (t, $J = 7.3$ Hz, 3 H). LC-EM: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 478$.

5

EJEMPLO 164**164-1: 6-Bromo-7-metoxiquinazolina**

15 Se disolvieron 2-amino-5-bromo-4-metoxibenzaldehído (80 mg, 0.35 mmol), acetato de formimidamida (305 mg, 3.5 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (677 mg, 5.25 mmol) en NMP (3 ml) a 25°C , y la mezcla se hizo reaccionar bajo irradiación de microondas a 125°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua, se extrajo con acetato de etilo, se evaporó por evaporación rotatoria hasta sequedad, se purificó por HPLC de fase inversa y se liofilizó para obtener 6-bromo-7-metoxiquinazolina (80 mg, 95%) como un sólido gris. LC-EM: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 240$.

20

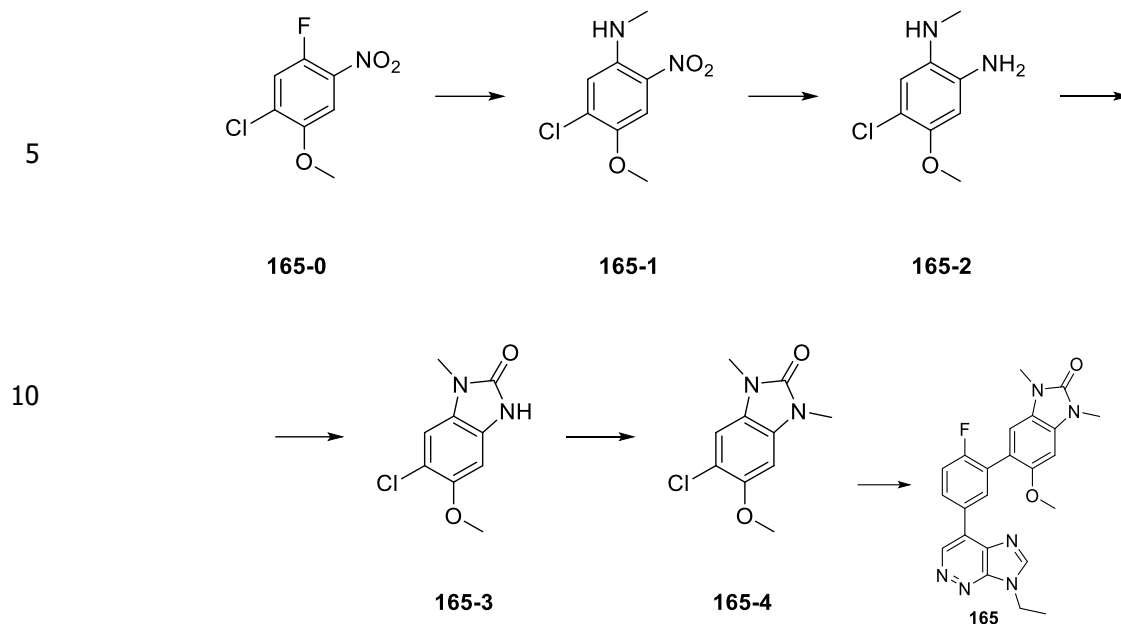
164: 6-(5-(7-Etil-7H-imidazo[4,5-c]piridazin-4-il)-2-fluorofenil)-7-metoxiquinazolina

25 Siguiendo el mismo procedimiento experimental que en el ejemplo 1, 6-bromo-7-metoxiquinazolina (70 mg, 0.29 mmol) y ácido (5-(7-etil-7H-imidazo[4,5-c]piridazin-4-il)-2-fluorofenil)borónico (83.7 mg, 0.29 mmol) se utilizaron como materiales de partida para obtener el compuesto del título (34 mg, 29%) como un sólido blanquecino.

^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 9.60 (s, 1 H), 9.52 (d, $J = 5.7$ Hz, 1 H), 9.28 (s, 1 H), 8.87 (s, 1 H), 8.64 - 8.55 (m, 2 H), 8.22 (s, 1 H), 7.63 - 7.53 (m, 2 H), 4.52 (q, $J = 7.3$ Hz, 2 H), 4.00 (s, 3 H), 1.56 (t, $J = 7.3$ Hz, 3 H). LC-EM: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 401$.

30

35

EJEMPLO 165**165-1: 5-Cloro-4-metoxi-*N*-metil-2-nitroanilina**

Se añadió 1-cloro-5-fluoro-2-metoxi-4-nitrobenceno (1800 mg, 8.76 mmol) a una solución de metilamina (10 ml) y la mezcla se agitó a 80°C durante 5 minutos. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad para obtener un producto crudo (2000 mg), que se utilizó directamente en el siguiente paso. LC-EM: m/z $[M+H]^+ = 217, 219$.

20

165-2: 5-Cloro-4-metoxi-*N*-metilbenceno-1,2-diamina

Se añadieron 5-cloro-4-metoxi-*N*-metil-2-nitroanilina (2000 mg, 9.23 mmol) y níquel Raney (2709 mg, 46.15 mmol) a metanol (10 ml). Después del intercambio de hidrógeno, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas en una atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró hasta sequedad para obtener un producto crudo (1500 mg), que se utilizó directamente en el siguiente paso. LC-EM: m/z $[M+H]^+ = 187$.

25

165-3: 6-Cloro-5-metoxi-1-metil-1,3-dihidro-2*H*-benzo[*d*]imidazol-2-ona

Se añadieron 5-cloro-4-metoxi-*N*¹-metilbenceno-1,2-diamina (1500 mg, 8.04 mmol) y trifosgeno (2386 mg, 8.04 mmol) a tetrahidrofurano (20 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se añadió con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio para ajustar el pH a alcalino, se filtró y el filtrado se concentró a sequedad para obtener un producto crudo (1500 mg), que se utilizó directamente en el siguiente paso. LC-EM: m/z $[M+H]^+ = 213$.

30

165-4: 5-Cloro-6-metoxi-1,3-dimetil-1,3-dihidro-2*H*-benzo[*d*]imidazol-2-ona

Se añadieron secuencialmente 6-cloro-5-metoxi-1-metil-1,3-dihidro-2*H*-

35

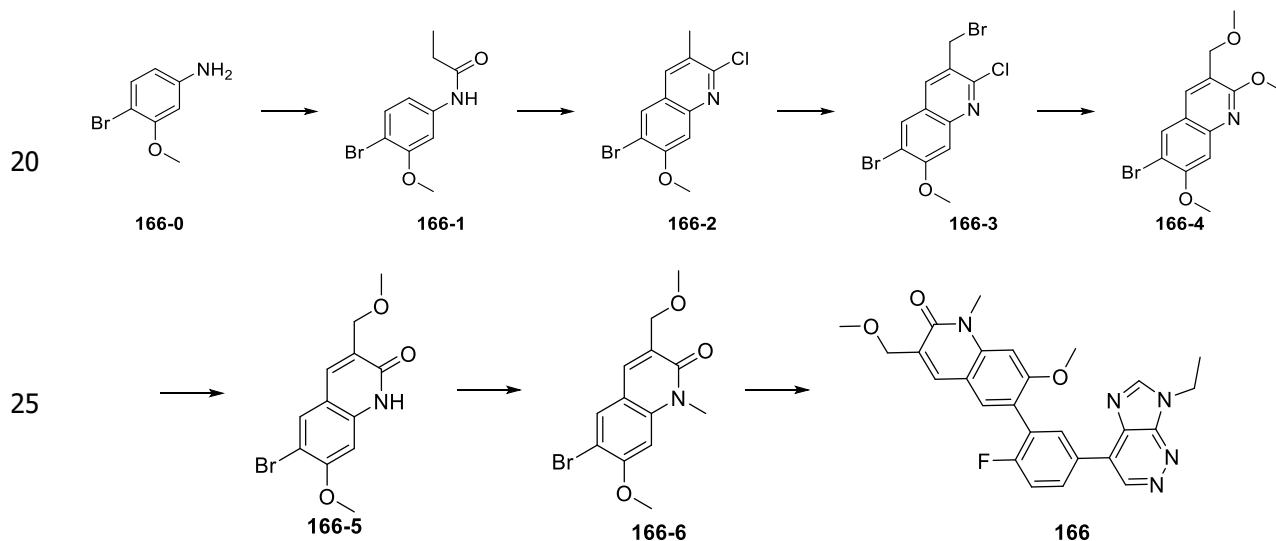
benzo[d]imidazol-2-ona (500 mg, 2.35 mmol), yodometano (672 mg, 4.70 mmol) y carbonato de cesio (2297 mg, 7.05 mmol) a acetonitrilo (10 ml) y la mezcla se agitó a 80°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró hasta sequedad y se separó por cromatografía de capa fina (diclorometano/metanol = 30/1) para obtener el compuesto del título (230 mg, 43%). LC-EM: m/z $[M+H]^+ = 227$.

165: 5-(5-(7-Etil-7H-imidazo[4,5-c]piridazin-4-il)-2-fluorofenil)-6-metoxi-1,3-dimetil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona

Siguiendo el mismo procedimiento experimental que en el ejemplo 4, 5-cloro-6-metoxi-1,3-dimetil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona (200 mg, 0.88 mmol) y ácido 5-(7-etil-7H-imidazo[4,5-c]piridazin-4-il)-2-fluorofenil)borónico (252 mg, 0.88 mmol) se utilizaron como materiales de partida para obtener el compuesto del título (90 mg, 24%).

^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) $\delta = 9.38$ (s, 1 H), 8.30 - 8.23 (m, 2 H), 8.20 (d, $J = 6.8$ Hz, 1 H), 7.34 (t, $J = 9.0$ Hz, 1 H), 6.97 (s, 1 H), 6.70 (s, 1 H), 4.58 (q, $J = 7.3$ Hz, 2 H), 3.86 (s, 3 H), 3.47 (s, 3 H), 3.42 (s, 3 H), 1.67 (br. s., 3 H). LC-EM: m/z $[M+H]^+ = 433$.

EJEMPLO 166



166-1: N-(4-Bromo-3-metoxifenil)propionamida

Se añadieron acetonitrilo (1.8 g), 4-bromo-metoxianilina (2.25 g, 11 mmol) y agua (9.0 g) a un reactor y la mezcla se calentó a aproximadamente 60°C. Se añadió lentamente anhídrido propiónico (2.17 g). La mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 1 hora. Una vez completada la reacción, se añadió agua para precipitar el sólido. El compuesto cristalino se recogió a 20°C, se lavó con agua y finalmente se secó al vacío para obtener N-(4-bromo-3-metoxifenil)propionamida (2.6 g, 92%) en forma de un sólido blanco. LC-EM: m/z $[M+H]^+ = 258.0$.

166-2: 6-Bromo-2-cloro-7-metoxi-3-metilquinolina

Se añadieron N-(4-bromo-3-metoxifenil)propionamida (2.6 g, 10 mmol), dimetilformamida (1.02 g) y tolueno (0.97 g) a una jeringa. La mezcla resultante se añadió lentamente a otro reactor que contenía oxiclورو de fósforo (5.31 g, 34.7 mmol) y tolueno (1.13 g) mientras se mantenía la temperatura entre 20 y 30°C. A continuación, la mezcla de reacción se agitó a aproximadamente 30°C durante 1 hora. A continuación, la mezcla se calentó a una temperatura de reacción de aproximadamente 80°C y se agitó durante aproximadamente 1 hora. A continuación, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en agua helada (50 ml), se extrajo con acetato de etilo (60 ml × 3), se concentró y se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo: acetato de etilo = 6:1) para obtener 6-bromo-2-cloro-7-metoxi-3-metilquinolina (2.3 g, rendimiento: 53%) como un sólido blanco. LC-EM: m/z [M+H]⁺ = 286.0.

166-3: 6-Bromo-3-(bromometil)-2-cloro-7-metoxiquinolina

Se añadieron 6-bromo-2-cloro-7-metoxi-3-metilquinolina (2.3 g, 8.04 mmol), N-bromosuccinimida (1.43 g, 8.04 mmol), peróxido de benzoilo (389 mg, 1.2 mmol) y tetracloruro de carbono (50 ml) a un matraz de reacción y la mezcla se dejó reaccionar a 90°C durante 16 horas. La mezcla de reacción se evaporó directamente en un evaporador rotatorio hasta sequedad y se purificó mediante cromatografía en columna de fase normal (éter de petróleo: acetato de etilo = 19:1) para obtener 3-(4-cloro-3-(metoximetil)fenil)-6-(metoximetil)piridazina (1.5 g, 51.0%) en forma de un líquido oleoso negro. LC-EM: m/z [M+H]⁺ = 366.0.

166-4: 6-Bromo-2,7-dimetoxi-3-(metoximetil)quinolina

Se disolvió 3-(4-cloro-3-(metoximetil)fenil)-6-(metoximetil)piridazina (300 mg, 0.82 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml), luego se añadió una solución de metóxido de sodio en metanol (1.6 ml, 80 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se concentró directamente para obtener 6-bromo-2,7-dimetoxi-3-(metoximetil)quinolina (250 mg, 97.8%) en forma de un sólido blanco. LC-EM: m/z [M+H]⁺ = 312.0.

166-5: 6-Bromo-7-metoxi-3-(metoximetil)quinolin-2(1H)-ona

Se añadieron 6-bromo-2,7-dimetoxi-3-(metoximetil)quinolina (250 mg, 0.8 mmol) y una solución de ácido clorhídrico en 1,4-dioxano (20 ml, 4 mol/l) a un matraz de reacción. La mezcla resultante se calentó a reflujo a 125°C durante 2 horas para completar la reacción y se concentró para obtener 6-bromo-7-metoxi-3-(metoximetil)quinolin-2(1H)-ona (200 mg, 83.8%) en forma de un sólido blanco. LC-EM: m/z [M+H]⁺ = 298.0.

166-6: 6-Bromo-7-metoxi-3-(metoximetil)-1-metilquinolin-2(1H)-ona

Se añadió 6-bromo-7-metoxi-3-(metoximetil)quinolin-2(1H)-ona (200 mg, 0.67 mmol) a tetrahidrofurano (10 ml), luego se añadió NaH (40 mg, 1.0 mmol) a 0°C y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Luego se añadió yodometano (284 mg, 2.0 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura

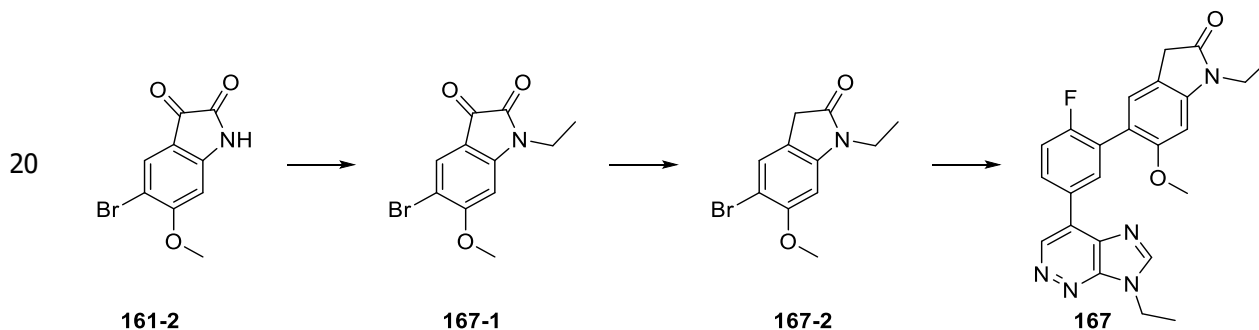
ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua helada (20 ml), se extrajo con acetato de etilo (60 ml $\times$ 3), se concentró y se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo: acetato de etilo = 7:1) para obtener 6-bromo-7-metoxi-3-(metoximetil)-1-metilquinolin-2(1H)-ona (160 mg, rendimiento: 76%) como un sólido blanco. LC-EM: m/z $[M+H]^+ = 312.0$.

166: 6-(5-(7-Etil-7H-imidazo[4,5-c]piridazin-4-il)-2-fluorofenil)-7-metoxi-3-(metoximetil)-1-metilquinolin-2(1H)-ona

Seguendo el mismo procedimiento experimental que en el ejemplo 1, 6-bromo-7-metoxi-3-(metoximetil)-1-metilquinolin-2(1H)-ona (63 mg, 0.2 mmol) y ácido (5-(7-etil-7H-imidazo[4,5-c]piridazin-4-il)-2-fluorofenil)borónico (58 mg, 0.2 mmol) se utilizaron como materiales de partida para obtener el compuesto del título (65 mg, 68%) como un sólido blanquecino.

^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) 9.44 (s, 1 H), 8.40 (s, 1 H), 8.31 (dd, $J = 11.0$, 5.3 Hz, 2 H), 7.77 (s, 1 H), 7.59 (s, 1 H), 7.38 (t, $J = 8.9$ Hz, 1 H), 6.87 (s, 1 H), 4.60 (d, $J = 7.3$ Hz, 2 H), 4.51 (s, 2 H), 3.96 (s, 3 H), 3.80 (s, 3 H), 3.53 (s, 3 H), 1.70 (d, $J = 7.3$ Hz, 3 H). LC-EM: m/z $[M+H]^+ = 474.0$.

EJEMPLO 167



167-1: 5-Bromo-1-etil-6-metoxiindolina-2,3-diona

Se disolvió 5-bromo-6-metoxiindolina-2,3-diona (400 mg, 1.56 mmol) en 10 ml de acetonitrilo, luego se añadieron yodoetano (490 mg, 3.14 mmol) y carbonato de cesio (1.5 g, 4.6 mmol), y la mezcla se calentó a 50°C y se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró para eliminar el sólido y se concentró para obtener el compuesto del título (400 mg, 90%) en forma de un sólido amarillo. LC-EM: m/z $[M+H]^+ = 284$.

167-2: 5-Bromo-1-etil-6-metoxiindol-2-ona

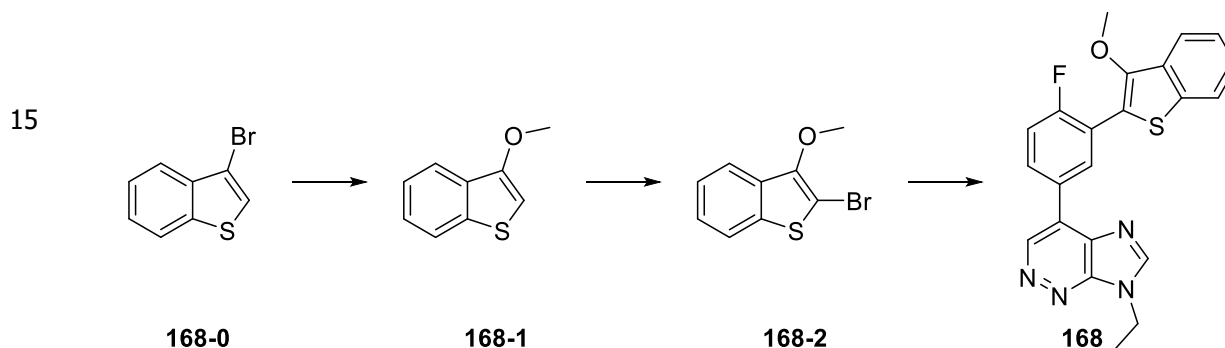
Se disolvió 5-bromo-1-etil-6-metoxiindolina-2,3-diona (400 mg, 1.4 mmol) en 10 ml de hidrato de hidrazina y la mezcla se calentó a 130°C y se agitó durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con agua, se extrajo con diclorometano y se concentró para obtener el compuesto del título (230 mg, 60%) en forma de un sólido amarillo. LC-EM: m/z $[M+H]^+ = 270$.

167: 1-Etil-5-(5-(7-etil-7*H*-imidazo[4,5-*c*]piridazin-4-il)-2-fluorofenil)-6-metoxiindol-2-ona

Siguiendo el mismo procedimiento experimental que en el ejemplo 7, 7-etil-4-(4-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-7*H*-imidazo[4,5-*c*]piridazina (240 mg, 0.84 mmol) y 5-bromo-1-etil-6-metoxiindol-2-ona (230 mg, 0.84 mmol) se utilizaron como materiales de partida para obtener el compuesto del título (57 mg, 16%) como un sólido blanco.

¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) 9.36 (s, 1 H) 8.21 - 8.34 (m, 2 H) 8.18 (d, *J* = 6.85 Hz, 1 H) 7.33 (t, *J* = 9.05 Hz, 1 H) 7.24 (s, 1 H) 6.56 (s, 1 H) 4.58 (q, *J* = 7.34 Hz, 2 H) 3.74 - 3.92 (m, 5 H) 3.53 (s, 2 H) 1.69 (t, *J* = 7.34 Hz, 3 H) 1.33 (t, *J* = 7.09 Hz, 3 H). LC-EM: *m/z* [M+H]⁺ = 432.

EJEMPLO 168



168-1: 3-Metoxibenzo[*b*]tiofeno

Se añadieron 3-bromobenzo[*b*]tiofeno (500 mg, 2.35 mmol), metóxido de sodio (1267 mg, 23.5 mmol), óxido de cobre (93 mg, 1.18 mmol), yoduro cuproso (22 mg, 0.12 mmol) y yoduro de potasio (19 mg, 0.12 mmol) a N,N-dimetilformamida (5 ml) y metanol (5 ml), y la mezcla se hizo reaccionar en un tubo sellado a 120°C durante la noche. La mezcla de reacción se añadió con agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se concentraron y se sometieron a cromatografía en columna (éter de petróleo puro) para obtener el compuesto del título (308 mg, 80%) como un líquido oleoso incoloro. LC-EM: *m/z* [M+H]⁺ = 165.

168-2: 2-Bromo-3-metoxibenzo[*b*]tiofeno

Se añadieron 3-metoxibenzo[*b*]tiofeno (308 mg, 1.88 mmol) y N-bromosuccinimida (368 mg, 2.07 mmol) a diclorometano (5 ml) y la mezcla se agitó a 25°C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se sometió a filtración por succión, se concentró y se sometió a cromatografía preparativa en capa fina (éter de petróleo puro) para obtener el compuesto del título (311 mg, 68%) en forma de un líquido oleoso de color rosa. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ = 7.72 (d, *J* = 7.3 Hz, 1 H), 7.66 (d, *J* = 7.8 Hz, 1 H), 7.39 - 7.31 (m, 2 H), 4.05 (s, 3 H).

168: 7-Etil-4-(4-fluoro-3-(3-metoxibenzo[*b*]tiofen-2-il)fenil)-7*H*-imidazo[4,5-*c*]piridazina

Se añadieron 7-etil-4-(4-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-7*H*-imidazo[4,5-*c*]piridazina (59 mg, 0.16 mmol), 2-bromo-3-metoxibenzo[*b*]tiofeno (97 mg, 0.4 mmol),
 5 carbonato de cesio (104 mg, 0.32 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (9 mg, 0.008 mmol) a 1,4-dioxano (2 ml) y agua (0.2 ml), y la mezcla se hizo reaccionar a 100°C durante 4 horas en una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se sometió a filtración por succión, se concentró y se sometió a cromatografía de capa fina preparativa (éter de petróleo/diclorometano/metanol = 20/30/1) para obtener el compuesto del título (6 mg, 9%) como un sólido amarillo claro.

10 ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) 9.43 (br. s., 1 H), 8.68 (d, *J* = 5.4 Hz, 1 H), 8.31 (br. s., 2 H), 7.90 - 7.76 (m, 2 H), 7.41 (br. s., 3 H), 4.60 (d, *J* = 7.3 Hz, 2 H), 3.93 (br. s., 3 H), 1.70 (t, *J* = 6.4 Hz, 3 H). LC-EM: *m/z* [M+H]⁺ = 405.

EJEMPLO EXPERIMENTAL

15

Construcción y subcultivo de líneas celulares

La subunidad α, la subunidad β y la subunidad γ son esenciales para la formación de un receptor GABA_A completo y funcional. En este ejemplo de la presente descripción, se construyeron células HEK293 que expresaban de forma estable el receptor de α1-GABA_A humano (α1-GABA_AR) y el
 20 receptor de α2-GABA_A (α2-GABA_AR) y se seleccionaron por separado utilizando el método de lipofección (Felgner, P.L., et al. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 1987, 84: 7413-7417). El modelo celular α1-GABA_AR-HEK293 expresó simultáneamente la subunidad α1 (para la secuencia de proteínas, consulte el número de acceso de GenBank: NM_000806.5), la subunidad β3 (para la secuencia de proteínas, consulte el número de acceso de GenBank: NM_000814.5) y la subunidad γ2
 25 (para la secuencia de proteínas, consulte el número de acceso de GenBank: NM_000816.3). El modelo celular α2-GABA_AR-HEK293 expresó simultáneamente la subunidad α2 (para la secuencia de proteínas, consulte el número de acceso de GenBank: NM_000807.4), la subunidad β3 (para la secuencia de proteínas, consulte el número de acceso de GenBank: NM_000814.5) y la subunidad γ2 (para la secuencia de proteínas, consulte el número de acceso de GenBank: NM_000816.3).

30 Las líneas celulares anteriores se subcultivaron. Las células α2-GABA_AR-HEK293 se expandieron para probar la afinidad de los compuestos con el sitio de la benzodiazepina (BZD) del receptor GABA_A. Durante el procedimiento de paso, algunas de las células α1-GABA_AR-HEK293 y las células α2-GABA_AR-HEK293 se suspendieron y se sembraron en un portaobjetos pretratado con poli-D-lisina para realizar pruebas electrofisiológicas (método al que se hace referencia en la patente
 35 CN107344936A, párrafo 0586).

Actividad de afinidad de los compuestos de la presente descripción por los receptores de $\alpha 2$ -GABA_A

La afinidad de los compuestos por el receptor de $\alpha 2$ -GABA_A se determinó compitiendo por la unión de ³H-flunitrazepam (flunitrazepam marcado con isótopo ³H) al sitio BZD en la proteína de membrana de células HEK293 que expresan de forma estable el $\alpha 2$ -GABA_AR humano.

Preparación de la membrana: Las células se suspendieron en un regulador de pH Tris-HCl 50 mM (pH = 7.4), se homogeneizaron 10 veces durante 20 segundos con un homogeneizador en hielo y se centrifugaron a 1000 g durante 10 minutos a 4°C. Se tomó el sobrenadante y se repitieron los pasos anteriores. El sobrenadante se centrifugó a 4°C (33800 g; Thermo, rotor: A27-8 × 50) durante 60 minutos. El precipitado se resuspendió en regulador de pH Tris (50 mM Tris-HCl, 10 mM MgCl₂, 0.5 mM EDTA y 10% glicerol). Se determinó el contenido proteico (ensayo de cuantificación de proteínas BCA (ácido bicinconínico) basado en la reducción de iones de cobre, con un kit de BCA adquirido a Pierce (Annoron (Beijing) Biotechnology Co., Ltd.)) y se prepararon alícuotas de 1 ml que se almacenaron a -80°C.

Ensayo de unión competitiva de radioligando: Este ensayo se realizó en un sistema de 200 μ l (placa de 96 pozos) que contenía 100 μ l de membrana celular. La concentración de ³H-flunitrazepam fue de 1 nM y las concentraciones de los compuestos de prueba estuvieron en el intervalo de 1×10^{-5} a 1×10^{-6} M. Se utilizó flumazenil como control. Se añadió 1 μ l de flumazenil 2 mM (concentración final de 10 μ M) a cada pozo de control de señal baja (control bajo, LC) y 1 μ l de dimetilsulfóxido a cada pozo de control de señal alta (control alto, HC). La concentración final de proteína de membrana objetivo fue de 5 μ g/pozo. Todas las soluciones madre de muestra de los compuestos de prueba fueron soluciones de dimetilsulfóxido 10 mM. Todas las muestras se diluyeron a una concentración de 0.2 mM con dimetilsulfóxido y luego se sometieron a una dilución seriada de 4 veces para un total de 8 gradientes de concentración de trabajo. La placa de 96 pozos se selló con una membrana de sellado y luego se incubó en un agitador a temperatura ambiente durante 1 hora. Mientras tanto, una placa de filtro GF/C se remojó en un regulador de pH de remojo de placas (0.3% de PEI (polietilenimina, comprada a Sigma-Aldrich, modelo: P314), almacenada a 4°C) durante al menos 0.5 horas. Una vez completada la incubación de unión, las células se recolectaron en la placa de filtro GF/C utilizando un recolector de células y se lavaron cuatro veces con regulador de pH de lavado de placas (50 mM Tris-HCl, pH 7.4, almacenado a 4°C). Después de secar en un horno a 50°C durante 1 hora, la placa de filtro GF/C seca se selló por la parte inferior. La radioactividad residual en la membrana del filtro se detectó mediante recuento de centelleo líquido. Se añadieron 50 μ l/pozo de líquido de centelleo y se selló la placa. Las lecturas se tomaron utilizando Microbeta² (contador de microplacas, comprado a PerkinElmer, modelo: CNLL0153). Se calculó la actividad inhibidora de las muestras de prueba sobre la unión de ³H-flunitrazepam a la proteína de membrana del receptor GABA_A.

Los valores de IC_{50} de las muestras de prueba se calcularon mediante el ajuste de la curva dosis-respuesta (software GraphPad Prism 5), y los valores de K_i de las muestras se calcularon a partir de los valores de IC_{50} para evaluar la capacidad de unión de los compuestos al sitio BZD del receptor $\alpha 2$ -GABA_A.

- 5 Los resultados representativos del ensayo obtenidos mediante el método anterior para determinar la afinidad de unión de los compuestos al sitio BZD en la proteína de membrana de las células HEK293 que expresan el $\alpha 2$ -GABA_AR humano se muestran en el cuadro 3.

10 **Actividad funcional de los compuestos de la presente descripción sobre diferentes subtipos de receptores de GABA_A**

La actividad reguladora positiva de los fármacos de prueba sobre el receptor de $\alpha 1$ -GABA_A y el receptor de $\alpha 2$ -GABA_A se detectó mediante el método electrofisiológico. El método específico fue el siguiente:

- 15 Configuración de la concentración del compuesto: La concentración final de los compuestos utilizados para la detección fue de 100 nM. Para las líneas celulares que expresan el receptor de $\alpha 1$ -GABA_A, la concentración de GABA fue de 0.05 a 0.07 μ M (aproximadamente EC_{2-4}). Para las líneas celulares que expresan el receptor $\alpha 2$ -GABA_A, la concentración de GABA fue de 0.10 a 0.11 μ M (aproximadamente EC_{7-8}). Las pruebas electrofisiológicas se realizaron utilizando la técnica de fijación de parche de célula completa, que puede hacer referencia al método informado en la
- 20 literatura (Nickolls, S.A., et al. *British Journal of Pharmacology*, 2018, 175: 708-725). La composición de la solución extracelular (ECS) para electrofisiología fue la siguiente: 150 mM NaCl, 5 mM KCl, 2.5 mM $CaCl_2$, 1 mM $MgCl_2$, 10 mM HEPES y 10 mM glucosa (pH 7.4). La formulación de la solución intracelular (ICS) para electrofisiología fue la siguiente: 140 mM CsCl, 11 mM EGTA, 10 mM HEPES, 2 mM $CaCl_2$, 1 mM $MgCl_2$, 4 mM MgATP y 2 mM TEA (pH 7.3). El polvo de GABA (ácido γ -aminobutírico)
- 25 se preparó en un licor madre con agua pura, que luego se diluyó en ECS. El compuesto se preparó primero en un licor madre 4 mM con dimetilsulfóxido, que luego se diluyó gradualmente en la concentración correspondiente de GABA-ECS. Las soluciones se prepararon en el momento antes de la prueba electrofisiológica.

- 30 La adquisición de la señal electrofisiológica se realizó utilizando un amplificador EPC 10 y el software PatchMaster (HEKA) o un amplificador Axon 700B y el software Clampex (AXON). El electrodo de registro se fabricó mediante un procedimiento de estirado utilizando vidrio de borosilicato, con una resistencia de electrodo de 4 a 6 M Ω . La administración extracelular se realizó utilizando el sistema ALA-VC-8PG™. Se seleccionó una sola célula que crecía de forma independiente. Después de que el electrodo de vidrio formara un buen sello con la célula, se rompió la membrana para formar
- 35 la configuración de célula completa. El potencial de membrana celular se fijó a -60 mV y se registró

en modo sin brechas. Durante la prueba, la solución extracelular se aplicó primero extracelularmente durante aproximadamente 20 segundos. Después de que la línea base ($I_{\text{prelineabase}}$) se estabilizó, la solución extracelular se cambió a GABA-ECS. En este punto, se pudo detectar la corriente inducida por GABA (I_{gaba}). Después de aproximadamente 10 a 20 segundos, cuando la corriente se estabilizó, la solución extracelular se cambió a una mezcla del compuesto y GABA-ECS. En este punto, se pudo detectar la corriente inducida tanto por el compuesto como por GABA ($I_{\text{tratamiento}}$). Por último, la solución se cambió a la solución extracelular y la prueba se dio por finalizada después de registrar durante 20 a 40 segundos. Para la prueba del compuesto se utilizaron únicamente células con una línea base estable, una magnitud de corriente de control ($I_{\text{gaba}} - I_{\text{prelineabase}}$) con un valor absoluto mayor a 40 pA y una corriente relativamente estable en un plazo de 10 a 20 segundos.

Los resultados experimentales de la actividad moduladora alostérica positiva de $\alpha 1$ -GABA_AR y $\alpha 2$ -GABA_AR se analizaron utilizando el software PatchMaster v2x90.1 o PatchMaster v2x90.3 (amplificador EPC 10) y el software Clampex10.6 (amplificador Axon 700B). Los valores de corriente en cada etapa se calcularon en base al valor promedio de la corriente después de la estabilización bajo las condiciones correspondientes. Definimos la corriente de control como $I_{\text{gaba}} - I_{\text{prelineabase}}$ y la corriente después del tratamiento con el compuesto como $I_{\text{tratamiento}} - I_{\text{prelineabase}}$. La actividad moduladora alostérica de los compuestos se expresó como un porcentaje y se calculó de acuerdo con la siguiente fórmula: actividad funcional = $[(I_{\text{tratamiento}} - I_{\text{gaba}})/(I_{\text{gaba}} - I_{\text{prelineabase}})] \times 100\%$. Si el valor es negativo, indica que el compuesto de prueba tiene un efecto modulador alostérico inverso sobre el receptor de GABA. Si el valor es positivo, indica que el compuesto de prueba tiene un efecto modulador alostérico positivo sobre el receptor de GABA. Para facilitar la comparación, el compuesto positivo (CVL-865) del ejemplo 4 del documento WO2014091368A1 se utilizó como referencia para la normalización, es decir, actividad moduladora alostérica positiva = [actividad funcional del compuesto/actividad funcional del compuesto positivo] $\times 100\%$. Los resultados de la prueba para la actividad moduladora alostérica positiva de los compuestos sobre el receptor de $\alpha 1$ -GABA_A y el receptor de $\alpha 2$ -GABA_A se muestran en el cuadro 3.

Ensayo de micronúcleos *in vitro*

1. Directrices para estudios de genotoxicidad

El diseño experimental se basa en el propósito experimental y sigue las siguientes directrices de diseño experimental:

(1) OECD Guidelines for the Testing of Chemicals 487, In Vitro Mammalian Cell Micronucleus Test, revisada en 2016;

(2) ICH S2 (R1): Guideline on Genotoxicity Testing y Data Interpretation for Pharmaceuticals Intended for Human Use, validada en noviembre de 2011.

2. Materiales y métodos

Sistema experimental y fundamento de la selección: En este experimento se utilizaron células de ovario de hámster chino (células CHO-WBL) como sistema experimental. La línea celular tiene un cariotipo que contiene 21 cromosomas y un ciclo de crecimiento de 12 a 13 horas. Las células CHO-WBL se obtuvieron originalmente del Dr. S. Wolff en la Universidad de California en San Francisco, EE.UU., luego se clonaron en el laboratorio del Dr. A. Bloom en la Universidad de Columbia en Nueva York y fueron clonadas nuevamente por el Dr. S. Galloway en el Laboratorio de Bionetics Litton en Maryland. La solución madre de células se almacenó en nitrógeno líquido. Se identificó el cariotipo de cada lote de solución madre de células y las pruebas confirmaron que estaba libre de contaminación por micoplasma. El número de pases después de la clonación celular no superará los 15. Se eligieron células de ovario de hámster chino porque la línea celular se recomienda para su uso en las Directrices de la OCDE para la prueba de sustancias químicas 487 y se ha demostrado que es sensible a una variedad de clastógenos/aneugenos (Marilyn J. et al., 2006).

Condiciones de crecimiento celular y del medio: Las células de ovario de hámster chino se cultivaron en medio completo McCoy's 5A (medio completo McCoy's 5A suplementado con 10% de suero bovino fetal, 2 mM de medio GlutaMAX™, 100 unidades/ml de penicilina y 100 µg/ml de estreptomicina) y se cultivaron en un entorno estándar (una incubadora con alta humedad, una temperatura de 37°C y una concentración de CO₂ del 5%). El día anterior a la administración, las células CHO-WBL en fase de crecimiento exponencial se inocularon en un portaobjetos de cultivo celular de ocho pozos a una densidad de 8×10^3 células/400 µl de medio completo McCoy's 5A/pozo.

Sistema de activación metabólica: El sistema de activación metabólica *in vitro* (Maron y Ames, 1983) contiene un homogeneizado microsomal de hígado de rata inducido por β-naftoflavona y fenobarbital (denominado S9) y un sistema generador de NADPH (es decir, NADP disódico y ácido isocítrico trisódico). El S9 se adquirió en CHI Scientific, Inc. y se almacenó en un refrigerador a -75°C antes de su uso. Método de preparación del homogeneizado S9: Se inyectó intraperitonealmente a ratas Sprague Dawley macho una dosis única de β-naftoflavona y fenobarbital, seguido de la preparación del material.

Preparación del sistema de activación metabólica S9: Primero se disolvieron la sal disódica de NADP y la sal trisódica del ácido isocítrico en un medio sin suero para preparar una solución central, que luego se filtró a través de un filtro de 0.22 µm para esterilizar. Inmediatamente antes de su uso, se descongeló el homogeneizado S9 y se mezclaron los componentes del sistema de activación metabólica S9 en las proporciones que se muestran en el cuadro 2 a continuación.

CUADRO 2**Componentes y proporciones del sistema de activación metabólica S9**

Componente	Concentración final en el medio de exposición
Sal disódica de NADP	0.8 mg/ml
Sal trisódica del ácido isocrítico	1.5 mg/ml
Homogeneizado S9	10 µl/ml
Nota: La concentración final del homogeneizado S9 en el medio de exposición fue del 1% (v/v).	

Experimento de exploración de dosis: En el experimento de exploración de dosis, se establecieron 8 concentraciones de administración en cada serie de tratamiento de administración. Para cada concentración de la sustancia de prueba, se preparó 1 pozo de células. De acuerdo con las directrices ICH S2 (R1), cuando no está limitada por la solubilidad de la sustancia de prueba en el solvente/medio o la citotoxicidad de la sustancia de prueba, la concentración máxima recomendada es 1 mM o 0.5 mg/ml, lo que sea menor. Sin embargo, cuando está limitada por la solubilidad, la concentración máxima de prueba es la concentración mínima a la que una pequeña cantidad de precipitado es visible en el medio bajo el microscopio. Para garantizar que se pueda alcanzar el límite superior de solubilidad en el medio, se pueden probar hasta 4 concentraciones con precipitado visible.

Tratamiento de administración: En la serie de administración de 3 horas con activación metabólica S9, se aspiró el medio de cada pozo y, de acuerdo con las pautas ICH S2 (R1), se agregó medio de mezcla McCoy's 5A/S9 sin suero que contenía concentraciones apropiadas de sustancia de prueba/control.

En la serie de administración de 3 horas sin activación metabólica, se aspiró el medio de cada pozo y se agregó medio completo McCoy's 5A que contenía concentraciones apropiadas de sustancia de prueba/control.

Las células se incubaron durante 3 horas en condiciones estándar. Después de la incubación de 3 horas, se aspiró el medio anterior de cada pozo y se lavó dos veces con medio completo McCoy's 5A. Se agregó medio completo McCoy's 5A que contenía citocalasina B (concentración final de aproximadamente 3 µg/ml en el medio) por pozo y luego las células se incubaron durante 21 horas hasta la recolección.

Para la serie de administración de 24 horas sin activación metabólica, el tratamiento fue similar al de la serie de administración de 3 horas sin activación metabólica, excepto que las células se incubaron con la sustancia de prueba/control en el medio completo que contenía citocalasina B (concentración final de aproximadamente 3 µg/ml en el medio) durante 24 horas ($\pm$ 30 minutos).

Preparación del portaobjetos: En el momento de la recolección, se vertió el medio del portaobjetos de ocho pozos y se secó con papel absorbente. Se añadió una solución hipotónica de KCl 75 mM por pozo. A continuación, las células se fijaron durante 5 minutos con dos cambios

consecutivos de solución fijadora (metanol anhidro: ácido acético glacial, 3:1 v/v) y se secaron al aire. El portaobjetos se tiñó con naranja de acridina y se secó al aire en la oscuridad.

Recuento de citotoxicidad: La tinción presentada se examinó con un microscopio de baja potencia para evaluar la analizabilidad de todos los pozos de cada portaobjetos (número suficiente de células). Se analizaron al menos 500 células por pozo con un microscopio de fluorescencia. Se contaron por separado las células mononucleares, binucleares y multinucleares para calcular el índice de proliferación por bloqueo de la citocinesis (CBPI).

Se utilizó el CBPI para evaluar la citotoxicidad de la sustancia de prueba. La fórmula de cálculo para CBPI es la siguiente:

10

$$CBPI = \frac{(\text{Número de células mononucleares} + (2 \times \text{número de células binucleares}) + (3 \times \text{número de células multinucleares}))}{\text{Número total de células}}$$

$$\% \text{ de citotoxicidad} = 100 - 100 \{ (CBPI_T - 1) / (CBPI_C - 1) \};$$

15

donde T = grupo de cultivo de tratamiento con sustancia de prueba y C = grupo de cultivo de control con vehículo.

Cuando CBPI es 1, equivale a 100% de citotoxicidad.

Ensayo principal de micronúcleos: En el ensayo principal de micronúcleos, las células CHO-WBL se expusieron a 3 a 8 concentraciones de la sustancia de prueba, mientras que un grupo de control positivo (monohidrato de ciclofosfamida) y un grupo de control con vehículo (dimetilsulfóxido) tratados de la misma manera que el grupo de solvente se establecieron, con 2 pozos de células para cada grupo de dosis. En el sistema de prueba sin activación, los tiempos de administración fueron de 3 y 24 horas, y en el sistema de prueba con S9 Activación, el tiempo de exposición de la sustancia de prueba fue de 3 horas. El límite superior para probar la sustancia de prueba depende de su solubilidad en el medio, pero generalmente, no superará la concentración máxima de 1 mM o 0.5 mg/ml, lo que sea menor. Al seleccionar la dosis más alta para el análisis de frecuencia de micronúcleos, la citotoxicidad del grupo de dosis de la sustancia de prueba no debe superar el 50% en comparación con la del grupo de control del vehículo correspondiente. Si la concentración máxima no estaba limitada por la citotoxicidad, para alcanzar el límite superior de solubilidad en el medio, se pueden probar múltiples dosis con precipitado visible, y una pequeña cantidad de precipitado identificable es visible en el medio del grupo de dosis más alta.

Selección de dosis para análisis de micronúcleos: La selección de dosis para el análisis de micronúcleos de células CHO-WBL dependerá de la citotoxicidad de la sustancia de prueba. La dosis más alta seleccionada para la evaluación inducirá una citotoxicidad que no supere el 50% de

exceso. Se analizaron más a fondo al menos dos grupos adicionales con dosis más bajas (en el intervalo de moderadamente citotóxico a no citotóxico, si corresponde). Si la sustancia de prueba no es citotóxica, se selecciona la dosis a la que se puede observar el precipitado bajo un microscopio al final de la administración, o la concentración máxima de prueba (1 mM o 0.5 mg/ml, la que sea menor) como la concentración máxima para el análisis de micronúcleos.

Conteo de frecuencia de micronúcleos: Todos los portaobjetos seleccionados para el análisis de micronúcleos se etiquetaron con códigos ciegos generados aleatoriamente para reducir la subjetividad de la lectura de los portaobjetos. Los códigos ciegos fueron creados por personal no involucrado en la lectura. La etiqueta del código ciego en cada lámina contiene la siguiente información: número de experimento, serie de tratamiento y número aleatorio.

Para cada grupo de dosis, se analizaron 2000 células binucleares (1000 por pozo) para contar la frecuencia de células binucleares que contienen micronúcleos.

Las células binucleares deben cumplir los siguientes criterios para ser contabilizadas:

a. La célula posee una membrana celular intacta. b. Los dos núcleos hijos son iguales en tamaño.

Los criterios para juzgar los micronúcleos son los siguientes:

a. El micronúcleo tiene una intensidad de fluorescencia similar a la del núcleo principal.
b. El micronúcleo debe estar libre en el citoplasma. c. El micronúcleo tiene un borde liso y un diámetro menor o igual a un tercio del diámetro del núcleo principal.

Los portaobjetos se descartaron antes de firmar el informe de laboratorio.

Datos

Informe de datos: Se juzgó y presentó la citotoxicidad del grupo de administración en función de su comparación con la citotoxicidad del control del vehículo correspondiente. También se presentó la frecuencia de micronúcleos para cada pozo y cada grupo de dosis en el ensayo principal de micronúcleos.

Análisis estadístico: Se utilizó el método de probabilidad exacta de Fisher para comparar la significancia de la diferencia en la frecuencia de células binucleares que contienen micronúcleos entre el grupo de administración y el grupo de control del vehículo correspondiente. Al realizar comparaciones múltiples, el valor P se corrigió mediante Bonferroni. Al comparar múltiples grupos de datos, se utilizó la prueba de Cochran-Armitage para detectar la relación dosis-respuesta.

Cuando $P \leq 0.05$, la diferencia se consideró significativa.

Criterios de validez experimental: Una prueba de genotoxicidad aceptable debe cumplir los siguientes criterios: la frecuencia de células con micronúcleos en el vehículo/control negativo debe ser comparable a los datos históricos del control negativo. Debe haber al menos tres

concentraciones que puedan analizarse. La proporción de células con micronúcleos en el control positivo debe ser estadísticamente significativamente mayor ($p \leq 0.05$) que en el grupo paralelo de vehículo/control negativo.

5 Criterios para juzgar los resultados experimentales: Bajo la premisa de que el experimento es válido, de acuerdo con las directrices ICH S2 (R1), los resultados experimentales deben juzgarse con referencia a los resultados de las tasas de micronúcleos en diferentes condiciones de tratamiento de administración (tratamiento de 3 horas con S9, tratamiento de 3 horas sin S9, tratamiento de 24 horas sin S9) y en diferentes concentraciones de la sustancia de prueba. En referencia a los criterios para juzgar los resultados experimentales, se debe realizar un análisis exhaustivo para juzgar los resultados del ensayo de micronúcleos *in vitro* de la sustancia de prueba como negativos, positivos o presuntamente positivos, siendo preferibles los resultados negativos. Los criterios específicos para evaluar los resultados experimentales son los siguientes:

10 Positivo: Una sustancia de prueba se considera positiva si cumple los siguientes criterios: se observa un aumento significativo en la frecuencia de células de micronúcleos en uno o más grupos de dosis en comparación con el grupo de control del vehículo paralelo. El aumento en la frecuencia de micronúcleos tiene una relación dosis-respuesta. La frecuencia de células de micronúcleos en uno o más grupos de dosis excede el intervalo de datos negativos históricos en el laboratorio.

20 Negativo: Si no se cumple ninguno de los tres puntos anteriores, la sustancia de prueba se considera negativa.

Sospecha de positivo: Si una sustancia de prueba solo cumple parcialmente los tres puntos anteriores, debe evaluarse científicamente. La evidencia de efectos relacionados con la concentración se considera útil, pero no es necesaria en la evaluación de resultados positivos. Se considerará la relevancia biológica, como la consistencia de las respuestas dentro del intervalo de concentración y entre concentraciones, así como (si corresponde) la consistencia de las respuestas entre experimentos o los efectos que solo ocurren en concentraciones citotóxicas altas o extremadamente fuertes.

30 Los resultados de la actividad de afinidad de cada compuesto de la presente descripción para el receptor de $\alpha 2$ -GABA_A y la actividad moduladora alostérica positiva del mismo en los receptores de $\alpha 1$ y $\alpha 2$ -GABA_A se muestran en el cuadro 3 a continuación, y los resultados del ensayo de micronúcleos *in vitro* se muestran en el cuadro 4 a continuación.

35 Cabe señalar que la ventaja de los compuestos descritos en la presente descripción radica en su mayor selectividad para los receptores, no solo en la actividad absoluta de los fármacos. Al mismo tiempo, considerando que el valor absoluto de la actividad funcional de los compuestos puede variar a través de diferentes sistemas de detección, lo que no es comparable, por lo tanto, para

la conveniencia de la comparación, los experimentos en la presente descripción se llevaron a cabo en el mismo sistema de detección para detectar el control y los compuestos involucrados simultáneamente, y el compuesto positivo (CVL-865) en el ejemplo 4 de WO2014091368A1 se utilizó como referencia para la normalización, es decir, actividad moduladora alostérica positiva = [actividad funcional del compuesto/actividad funcional del compuesto positivo] × 100%. Los resultados específicos se muestran en el cuadro 3 a continuación.

CUADRO 3

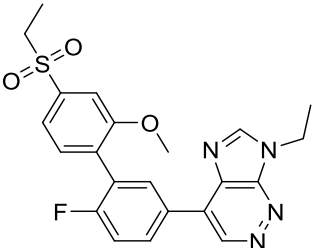
Actividad de afinidad de compuestos para el receptor de $\alpha 2$ -GABA_A y actividad moduladora alostérica positiva de los mismos en los receptores de $\alpha 1$ y $\alpha 2$ -GABA_A

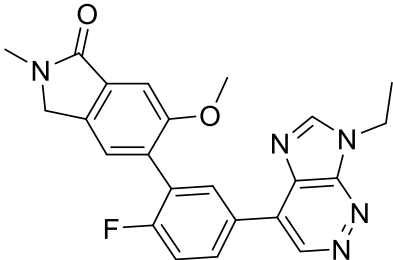
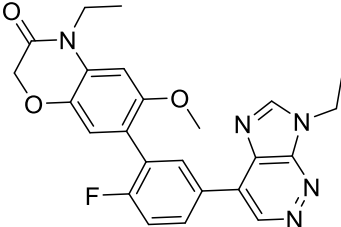
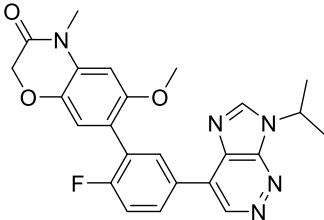
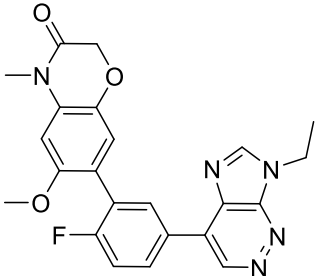
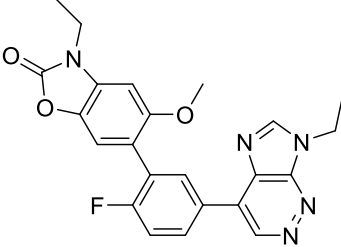
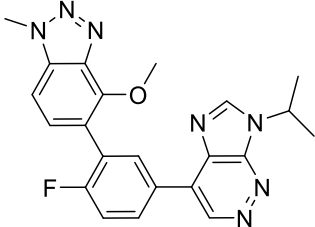
No.	$\alpha 2$ K _i (nM)	$\alpha 1$ -GABA _A	$\alpha 2$ -GABA _A
CVL-865	2.23	100%	100%
1	6	13%	151%
8	4.76	79%	130%
10	26.91	1%	98%
11	16.42	75%	97%
16	11.63	38%	104%
17	14.43	47%	125%
18	13.93	30%	106%
22	10.04	53%	115%
26	8.95	48%	120%
28	8.56	38%	115%
31	6.85	13%	96%
34	5.71	70%	124%
35	7.73	80%	134%
36	5.73	25%	137%
42	2.92	27%	145%
49	9.16	58%	94%
51	3.44	14%	90%
52	3.95	17%	106%
53	3.78	21%	94%
55	2.43	21%	81%
63	3.51	37%	81%
69	3.09	56%	102%
70	0.50	-27%	90%
74	6.99	9%	104%
76	2.43	61%	107%
77	1.13	66%	104%
78	3.91	10%	110%
81	2.34	-25%	83%
87	3.38	3%	114%
93	8.32	79%	115%
99	4.31	-2%	106%
101	4.46	56%	157%
111	3.35	64%	102%
112	7.62	64%	171%

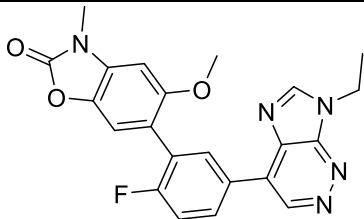
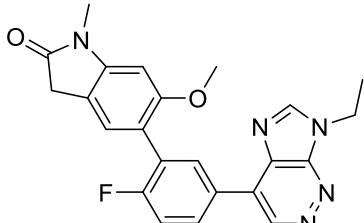
5	114	9.97	68%	107%
	115	16.38	-25%	85%
	117	15.22	37%	86%
	119	15.43	-10%	86%
	121	3.02	-6%	90%
	122	4.76	39%	125%
	123	7.70	33%	95%
	126	5.22	-35%	90%
	129	3.23	56%	128%
	130	4.80	36%	139%
	133	12.70	16%	130%
	135	28.20	68%	142%
10	139	13.18	35%	122%
	141	9.15	37%	105%
	142	4.54	36%	99%
	157	23.33	50%	99%
	161	8.70	65%	118%
	162	14.51	42%	114%
	164	9.24	29%	122%
	166	2.39	12%	128%
15	167	13.87	35%	125%

Los compuestos de los ejemplos de la presente descripción tienen una mejor selectividad en comparación con el compuesto de referencia CVL-865, lo que hace que la actividad electrofisiológica para el receptor de $\alpha 1$ -GABA_A sea menor que la del CVL-865, manteniendo al mismo tiempo una afinidad y una actividad electrofisiológica adecuadas para el receptor de $\alpha 2$ -GABA_A, de modo de lograr menores efectos secundarios mientras se mantiene la eficacia *in vivo*.

CUADRO 4
Resultados del ensayo de micronúcleos *in vitro*

25	Ejemplo	Estructura	Resultados del ensayo de micronúcleos <i>in vitro</i>
30	Ejemplo 4 de WO2014091368A1 (CVL-865)		Positivo

5	Ejemplo 1 de WO2015189744A1		Positivo
10	Ejemplo 31		Negativo
15	Ejemplo 36		Negativo
20	Ejemplo 42		Negativo
25	Ejemplo 52		Negativo
30	Ejemplo 69		Negativo

5	Ejemplo 87		Negativo
10	Ejemplo 161		Negativo

Como se puede observar a partir de los resultados del ensayo de micronúcleos *in vitro*, los compuestos de la presente descripción tienen una mejor seguridad genotóxica y una mejor capacidad de medicación.

15 Obviamente, los ejemplos anteriores se proporcionan únicamente con fines ilustrativos y no pretenden limitar las modalidades. Los expertos en la materia pueden realizar diversos cambios y modificaciones sobre la base de la descripción anterior. No es necesario ni posible enumerar exhaustivamente todas las modalidades. Los cambios o modificaciones obvios derivados de las mismas siguen estando dentro del alcance de protección de la presente descripción.