

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 464 461**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/5025 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.09.2009** **E 09792796 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.03.2014** **EP 2350075**

54 Título: **Compuestos de imidazo[1,2B]piridazina sustituidos como inhibidores de la TRK cinasa**

30 Prioridad:

22.09.2008 US 99030 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
02.06.2014

73 Titular/es:

ARRAY BIOPHARMA, INC. (100.0%)
3200 Walnut Street
Boulder, CO 80301, US

72 Inventor/es:

ANDREWS, STEVEN, W.;
HAAS, JULIA;
JIANG, YUTONG y
ZHANG, GAN

74 Agente/Representante:

CURELL AGUILÁ, Mireia

ES 2 464 461 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Compuestos de imidazo[1,2B]piridazina sustituidos como inhibidores de la TRK cinasa.

La presente invención se refiere a nuevos compuestos, a composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos, a un procedimiento para preparar los compuestos y a la utilización de los compuestos en tratamientos. Más especialmente, se refiere a determinados compuestos sustituidos de imidazo[1,2-b]piridazina que presentan inhibición de la proteína tirosina cinasa de la familia Trk, y que son útiles en el tratamiento del dolor, la inflamación, el cáncer y determinadas enfermedades infecciosas.

Los regímenes de tratamiento actuales para los procesos con dolor utilizan varias clases de compuestos. Los opioides (tal como la morfina) adolecen de varios inconvenientes como por ejemplo efectos eméticos, de estreñimiento respiratorios negativos, así como la posibilidad de adicciones. Los analgésicos antiinflamatorios no esteroides (NSAID, tales como los tipos COX-1 o COX-2) también adolecen de inconvenientes como por ejemplo la insuficiente eficacia en el tratamiento del dolor intenso. Además, los inhibidores de COX-1 pueden producir úlceras de la mucosa. Por consiguiente, permanece la necesidad de tratamientos nuevos y más eficaces para el alivio del dolor, especialmente del dolor crónico.

Las Trk son las tirosina cinasas del receptor de alta afinidad activadas por un grupo de factores de crecimiento solubles llamadas neurotrofinas (NT). La familia de receptores Trk tiene tres miembros-TrkA, TrkB y TrkC. Entre las neurotrofinas son (i) factor de crecimiento de nervios (NGF) que activa TrkA, (ii) factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) y NT-4/5 que activan TrkB y (iii) NT3 que activa TrkC. Las Trk se expresan ampliamente en el tejido neuronal y están implicadas en el mantenimiento, la señalización y la supervivencia de las neuronas (Patapoutian, A. *et al.*, *Current Opinion in Neurobiology*, 2001, 11, 272-280).

Se ha demostrado que los inhibidores de la ruta Trk/neurotrofina son eficaces en numerosos modelos animales preclínicos de dolor. Por ejemplo, los anticuerpos de la ruta TrkA/NGF antagonistas (por ejemplo, RN-624) se ha demostrado que son eficaces en modelos animales de dolor inflamatorio y neuropático y en ensayos clínicos humanos (Woolf, C. J. *et al.* (1994) *Neuroscience* 62,327-331; Zahn, P. K. *et al.* (2004) *J. Pain* 5, 157-163; McMahon, S. B. *et al.*, (1995) *Nat. Med.* 1, 774-780; Ma, Q. P. y Woolf, C. J. (1997) *Neuroreport* 8, 807-810; Shelton, D. L. *et al.* (2005) *Pain* 116, 8-16; Delafoy, L. *et al.* (2003) *Pain* 105, 489-497; Lamb, K. *et al.* (2003) *Neurogastroenterol. Motil.* 15, 355-361; Jaggar, S. I. *et al.* (1999) *Br. J. Anaesth.* 83, 442-448). Además, la bibliografía reciente indica después de la inflamación, concentraciones de BDNF y la señalización de TrkB aumenta en el ganglio de la raíz posterior (Cho, L. *et al.* *Brain Research* 1997, 749, 358) y varios estudios han demostrado que los anticuerpos que disminuyen de señalización a través de la ruta BDNF/TrkB inhiben la hipersensibilización neuronal y el dolor asociado (Chang-Qi, L. *et al.* *Molecular Pain* 2008, 4:27)

Además, se demostró que las células tumorales y el tumor que invade macrófagos NGF segrega NGF que estimula directamente TrkA situada en fibras de dolor periférico. Utilizando diversos modelos de tumores tanto en ratones como en ratas se demostró que neutralizando NGF con un anticuerpo monoclonal se inhibe el dolor relacionado con el cáncer hasta un grado similar o superior a la dosis máxima tolerada de la morfina. Por lo tanto, se puede utilizar un inhibidor de TrkA en el tratamiento del dolor, como por ejemplo el dolor asociado al cáncer.

La bibliografía reciente también ha demostrado que la sobreexpresión, la activación, la ampliación y/o la mutación de Trk están asociadas con muchos tipos de cáncer, como por ejemplo el neuroblastoma (Brodeur, G. M., *Nat. Rev. Cancer* 2003, 3, 203-216), cáncer de ovario (Davidson B., *et al.*, *Clin. Cancer Res.* 2003, 9, 2248-2259), cáncer de mama (Kruettgen *et al.*, *Brain Pathology* 2006, 16: 304-310), cáncer de próstata (Dionne *et al.*, *Clin. Cancer Res.* 1998, 4 (8): 1887-1898.), cáncer de páncreas (Dang *et al.*, *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2006, 21 (5): 850-858), mieloma múltiple (Hu *et al.*, *Cancer Genetics and Cytogenetics* 2007, 178: 1-10), meduloblastoma y astrocitoma (Kruettgen *et al.*, *Brain Pathology* 2006, 16: 304-310) glioma (Hansen *et al.*, *Journal of Neurochemistry* 2007, 103: 259-275), melanoma (Truzzi *et al.*, *Journal of Investigative Dermatology* 2008, 128 (8): 2031-2040, carcinoma de tiroides (Brzezianska *et al.*, *Neuroendocrinology Letters* 2007, 28 (3), 221-229), adenocarcinoma pulmonar (Perez-Pinera *et al.*, *Molecular and Cellular Biochemistry* 2007, 295 (1 y 2), 19-26), tumores neuroendocrinos macrocíticos (Marchetti *et al.*, *Human Mutation* 2008, 29 (5), 609-616) y cáncer colorrectal (Bardelli, A., *Science* 2003, 300, 949). En modelos preclínicos de cáncer, inhibidores de moléculas pequeñas no selectivos de Trk A, B y C e híbridos Trk/Fc fueron eficaces tanto en la inhibición del crecimiento tumoral como en la detención de la metástasis del tumor (Nakagawara, A. (2001) *Cancer Letters* 169:107-114; Meyer, J. *et al.* (2007) *Leukemia*, 1-10; Pierottia, M. A. y Greco A., (2006) *Cancer Letters* 232:90-98; Eric Adriaenssens, E. *et al.* *Cancer Res.* (2008) 68: (2) 346-351) (Truzzi *et al.*, *Journal of Investigative Dermatology* 2008, 128 (8): 2031-2040).

Además, la inhibición de ruta neurotrofina/Trk ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de modelos preclínicos de enfermedades inflamatorias. Por ejemplo la inhibición de la ruta neurotrofina/Trk ha estado implicada en modelos preclínicos de neumopatía inflamatoria como por ejemplo el asma (Freund-Michel, V.; Frossard, N.; *Pharmacology & Therapeutics* (2008), 117 (1), 52-76), cistitis intersticial (Hu Vivian Y.; *et al.* *The Journal of Urology* (2005), 173 (3), 1016/21), enfermedad inflamatoria intestinal, como por ejemplo la colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn (Di Mola, F. F., *et al.*, *Gut* (2000), 46 (5), 670-678) y las enfermedades inflamatorias de la piel tales como la dermatitis atópica

(Dou, Y.-C.; *et al. Archives of Dermatological Research* (2006), 298(1), 31-37), eccema y psoriasis (Raychaudhuri, S. P.; *et al. Journal of Investigative Dermatology* (2004), 122 (3), 812-819).

La ruta neurotrofina/Trk, especialmente de BDNF/TrkB, también ha estado implicada en las enfermedades de etiología neurodegenerativa como por ejemplo la esclerosis múltiple, la enfermedad de Parkinson y la enfermedad de Alzheimer (Sohrabji, Farida; Lewis, Danielle K. *Frontiers in Neuroendocrinology* (2006), 27(4), 404-414). La modulación de la ruta neurotrofina/Trk puede tener utilidad en el tratamiento de éstas y enfermedades relacionadas.

El receptor TrkA también se cree que es crítico para el proceso de la enfermedad en la infección de la infección parasitaria de *Trypanosoma cruzi* (enfermedad de Chagas) en anfitriones humanos (de Melo-Jorge, M. *et al. Cell Host & Microbe* (2007), 1 (4), 251-261). Por lo tanto, la inhibición de TrkA puede tener utilidad en el tratamiento de la enfermedad de Chagas e infecciones protozoarias relacionadas.

Los inhibidores de Trk también pueden hallar utilización en el tratamiento de enfermedades relacionadas con un desequilibrio de la regulación de la remodelación ósea, tal como la osteoporosis, la artritis reumatoide y la metástasis óseas. Las metástasis óseas son una complicación frecuente de cáncer, que se producen en hasta 70 por ciento de los pacientes con cáncer de mama o de próstata avanzado (1) y en aproximadamente 15 a 30 por ciento de los pacientes con carcinoma de pulmón, colon, estómago, vejiga, útero, recto, tiroides o riñón. Las metástasis osteolíticas pueden ocasionar dolor intenso, fracturas patológicas, hipercalcemia potencialmente mortal, compresión de la médula espinal y otros síndromes de compresión nerviosa. Por estas razones, la metástasis ósea es una complicación grave y costosa de cáncer. Por lo tanto, los agentes que pueden inducir la apoptosis de osteoblastos en proliferación tendrían muchas ventajas. La expresión de los receptores TrkA y TrkC se ha observado en el área de formación ósea en modelos de ratón de fractura ósea (K. Asaumi, *et al., Bone* (2000) 26(6) 625 a 633). Además, se observó la localización de NGF en casi todas las células formadoras de hueso (K. Asaumi, *et al.*). Recientemente, se demostró que un inhibidor de pan-Trk inhibe la señalización de tirosina activada por neurotrofinas que se unen a los tres receptores Trk en osteoblastos hFOB humanos (J. Pinski, *et al.,* (2002) 62, 986-989). Estos datos apoyan la justificación para la utilización de inhibidores de Trk para el tratamiento de enfermedades de remodelación ósea, tales como metástasis óseas en pacientes con cáncer.

Se conocen varias clases de inhibidores de moléculas pequeñas de Trk cinasas que se dice que son útiles para tratar el dolor o el cáncer (*Expert Opin. Ther. Patents* (2009) 19 (3)). Las publicaciones de solicitud de patente internacional WO 2006/115452 y WO 2006/087538 describen varias clases de moléculas pequeñas que se dice que son inhibidores de Trk cinasas, que podrían ser útil para el tratamiento del dolor o el cáncer.

La publicación de patente US nº 2007/025540 da a conocer determinadas imidazo[1,2b]piridazinas sustituidas que presentan un grupo amino secundario o un grupo piperazinilo protegido con BOC en la posición 6. Estos compuestos se dan a conocer como inhibidores de la proteína cinasa C (PKC).

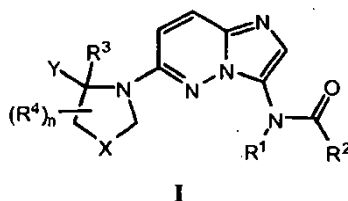
La publicación internacional WO 2008/052734 da a conocer (R)-4-(6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)benzonitrilo, es decir, un compuesto de imidazo[1,2b]piridazina que lleva un grupo heterocíclico sustituido con arilo en la posición 6 y un grupo benzonitrilo en la posición 3. Este compuesto no está comprendido en las fórmulas generales dadas a conocer en la presente memoria que representan 3-aril dimidazo[1,2-b]piridazinas sustituidas. Este compuesto se pretende que sea adecuado para el tratamiento de enfermedades en las que actúa como mediador el receptor PI3K, el receptor JAK-2 y el receptor Trk.

La publicación internacional WO 2007/013673 da a conocer 1-fenil-3-(6-(1-feniletilamino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il) urea y N-(6-(4-hidroxiciclohexilamino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)benzamida, es decir, compuestos de imidazo[1,2b]piridazina que llevan un grupo amino en la posición 6 y un resto de amida o urea en la posición 3. Estos compuestos se dice que son inhibidores de Lck.

Sigue existiendo necesidad de tratamientos nuevos y más eficaces para el alivio del dolor, especialmente del dolor crónico. Debido a que TrkA y otras Trk cinasas pueden servir como mediadoras de respuestas biológicas impulsadas por NGF, los inhibidores de TrkA y de otras Trk cinasas pueden proporcionar un tratamiento eficaz para estados de dolor crónico.

Se ha descubierto que determinados compuestos de imidazo[1,2b]piridazina que llevan un grupo heterocíclico sustituido en arilo o heteroarilo en la posición 6 y un grupo que tiene la fórmula $\text{NR}^1\text{C}(=\text{O})\text{R}^2$ en el posición 3, en la que R^1 y R^2 son como se definen en la presente memoria, son inhibidores de Trk cinasas, en particular inhibidores de TrkA y/o TrkB, que sirven para el tratamiento de trastornos y enfermedades que se pueden tratar inhibiendo las Trk-A y/o TrkB cinasas, tal como el dolor, como por ejemplo el dolor crónico y agudo, o el cáncer. Determinados compuestos de la invención que son inhibidores de TrkA y/o TrkB pueden ser útiles en el tratamiento de varios tipos de dolor (como por ejemplo el dolor agudo y crónico), entre otros el dolor inflamatorio, el dolor neuropático, y el dolor asociado con el cáncer, intervenciones quirúrgicas y fracturas de huesos. Además, los compuestos de la invención pueden ser útiles para el tratamiento del cáncer, inflamaciones, enfermedades neurodegenerativas y determinadas enfermedades infecciosas.

Por consiguiente, una forma de realización de la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula general I:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

R¹ es H o (alquilo 1-6C);

R² es NR^bR^c, alquilo(1-4C), fluoroalquilo(1-4C), CF₃, hidroxialquilo(1-4C), -(alquilo 1-4C)hetAr¹, -(alquilo 1-4C)NH(alquilo 1-4C), hetAr², hetCic¹, hetCic², fenilo que está opcionalmente sustituido con NHSO₂(alquilo 1-4C), o cicloalquilo(3-6C) que está opcionalmente sustituido con (alquilo 1-4C), CN, OH, CF₃, CO₂(alquilo 1-4C) o CO₂H;

R^b es H o (alquilo 1-6C);

R^c es H, alquilo(1-4C), hidroxialquilo(1-4C), hetAr³, o fenilo, en el que dicho fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de entre halógeno, CN, CF₃ y -O(alquilo 1-4C),

o NR^bR^c forma un anillo heterocíclico de 4 eslabones que tiene un átomo de nitrógeno en el anillo en el que dicho anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de entre halógeno, OH, (alquilo 1-4C), alcoxi (1-4C), -OC(=O)(alquilo 1-4C), NH₂, -NHC(=O)O(alquilo 1-4C) e hidroxialquilo(1-4C),

o NR^bR^c forma un anillo heterocíclico de 5 a 6 eslabones que tiene un heteroátomo en el anillo que es nitrógeno y que tiene opcionalmente un segundo heteroátomo en el anillo o un grupo seleccionado de entre N, O y SO₂, en el que el anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de entre OH, halógeno, CF₃, alquilo(1-4C), CO₂(alquilo 1-4C), CO₂H, NH₂, NHC(=O)O(alquilo 1-4C) y oxo,

o NR^bR^c forma un anillo heterocíclico con puente de 7 a 8 eslabones que tiene 1 a 2 átomos de nitrógeno en el anillo y opcionalmente sustituido con CO₂(alquilo 1-4C);

hetAr¹ es un anillo heteroarilo de 5 eslabones que tiene 1 a 3 átomos de nitrógeno en el anillo;

hetAr² es anillo heteroarilo de 5 a 6 eslabones que tiene por lo menos un átomo de nitrógeno en el anillo y que tiene opcionalmente un segundo heteroátomo en el anillo independientemente seleccionado de entre N y S, en el que dicho anillo heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de entre (alquilo 1-4C), halógeno, -alcoxi (1-4C) y NH(alquilo 1-4C);

hetCic¹ es un anillo azacíclico de 4 a 6 eslabones unido a carbono, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de entre (alquilo 1-4C), CO₂H y CO₂(alquilo 1-4C);

hetCic² es un anillo de piridinona o piridazinona está sustituido con un sustituyente seleccionado de entre alquilo(1-4C);

hetAr³ es un anillo de heteroarilo de 5 a 6 eslabones que tiene 1-2 heteroátomos en el anillo independientemente seleccionados de entre N y O y opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de entre alquilo(1-4C);

Y es un anillo de fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de entre halógeno, alcoxi (1-4C), CF₃ y CHF₂, o un anillo heteroarilo de 5 a 6 eslabones que tiene un heteroátomo en el anillo seleccionado de entre N y S;

X no existe o es -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂O- o -CH₂NR^d-;

R^d es H o (alquilo 1-4C);

R³ es H o (alquilo 1-4C);

cada R^4 se selecciona independientemente de entre halógeno, alquilo(1-4C), OH, alcoxi (1-4C), NH_2 , NH (alquilo 1-4C) y CH_2OH ; y

n es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6.

En determinadas formas de realización de fórmula I, R^1 es hidrógeno.

En determinadas formas de realización de fórmula I, R^1 es alquilo(1-6C). Un ejemplo particular es metilo.

En determinadas formas de realización de fórmula I, R^2 es un grupo que tiene la fórmula NR^bR^c , tal que el grupo en la posición 3 del núcleo de imidazo[1,2b]piridazina de fórmula I tiene la fórmula $-NR^1C(=O)NR^bR^c$.

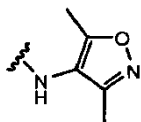
En determinadas formas de realización, R^b es H. En determinadas formas de realización, R^b es (alquilo 1-6C), por ejemplo Me. En determinadas formas de realización, R^c es H, alquilo(1-4C), hidroxialquilo(1-4C), $hetAr^3$ o fenilo, en el que dicho fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de entre halógeno, CN, CF_3 y $-O$ (alquilo 1-4C).

En determinadas formas de realización, R^2 es NR^bR^c , donde R^c es hidrógeno. En formas de realización específicas, el grupo representado por NR^bR^c es NH_2 .

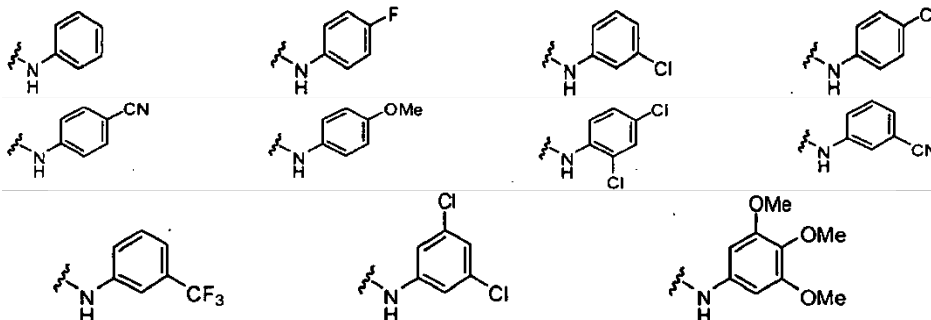
En determinadas formas de realización, R^2 es NR^bR^c , donde R^c es alquilo(1-4C). Los ejemplos incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo y similares. En formas de realización específicas, el grupo representado por NR^bR^c comprende $NHMe$, NMe_2 y $NH(t-butil)$.

En determinadas formas de realización, R^2 es NR^bR^c , donde R^c es hidroxialquil (1-4C). Los ejemplos comprenden CH_2CH_2OH y $CH_2CH_2CH_2OH$. En formas de realización particulares, el grupo representado por NR^bR^c comprende $NMe(CH_2CH_2OH)$.

En determinadas formas de realización, R^2 es NR^bR^c , donde R^c es $hetAr^3$, y $hetAr^3$ es un anillo heteroarilo de 5 a 6 eslabones opcionalmente sustituido que tiene 1 a 2 heteroátomos en el anillo independientemente seleccionados de entre N y O. Un ejemplo de $hetAr^3$ comprende un anillo de isoxazolilo. En determinadas formas de realización, $hetAr^3$ no está sustituido. En otras formas de realización, $hetAr^3$ está sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados entre alquilo(1-4C), por ejemplo uno o más sustituyentes independientemente seleccionados entre metilo y etilo. Los ejemplos de $hetAr^3$ comprenden dimetilisoxazolilo. En las formas de realización específicas, el grupo representado por NR^bR^c comprende el grupo que tiene la estructura:



En determinadas formas de realización, R^2 es NR^bR^c , donde R^c es un grupo fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de entre halógeno, CN, CF_3 y O (alquilo 1-4C). Los ejemplos de R^c comprenden fenilo, fluorofenilo, clorofenilo, cianofenilo, metoxifenilo, trifluorometilfenilo, diclorofenilo y trimetoxifenilo. Ejemplos más específicos comprenden 4-fluorofenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 3-cianofenilo, 4-cianofenilo, 4-metoxifenilo, 2-4-diclorofenilo, 3-(trifluorometil)fenilo, 3,5-diclorofenilo, y 3,4,5-trimetoxifenilo. En las formas de realización específicas, el grupo representado por NR^bR^c comprende grupos que tienen las estructuras:



En determinadas formas de realización, R^2 es $-NR^bR^c$ en el que:

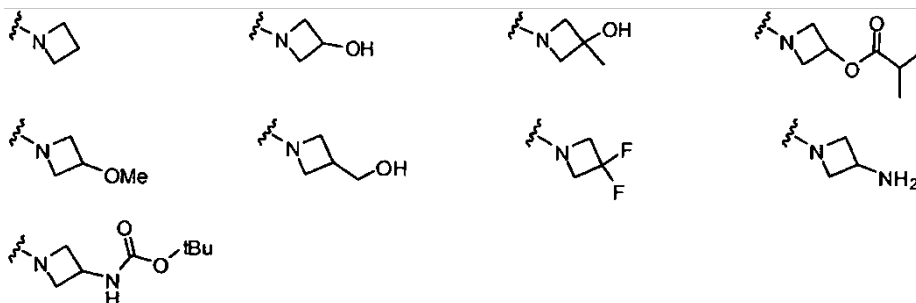
(i) NR^bR^c forma un anillo heterocíclico de 4 eslabones que tiene un átomo de nitrógeno de anillo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de entre halógeno, OH, (alquilo 1-

4C), alcoxi (1-4C), -OC(=O)(alquilo 1-4C), NH₂, -NHC(=O)O(alquilo 1-4C) e hidroxialquilo(1-4C), o

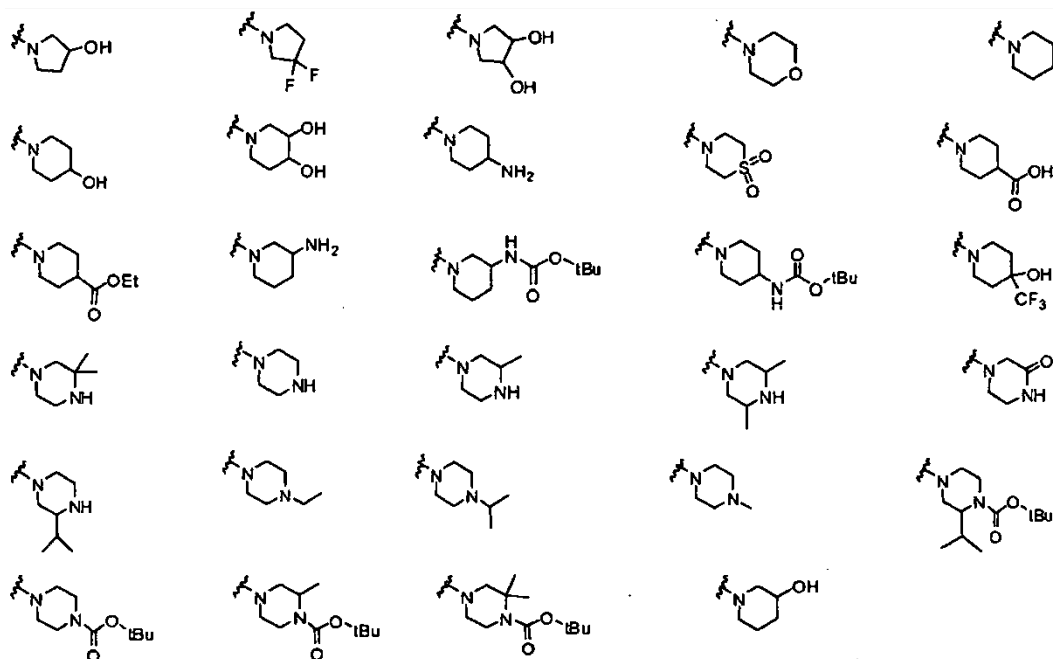
(ii) NR^bR^c forma un anillo heterocíclico de 5 a 6 eslabones que tiene un heteroátomo en el anillo que es nitrógeno y que tiene opcionalmente un segundo heteroátomo en el anillo o un grupo seleccionado de entre N, O y SO₂, en el que el anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de OH, halógeno, CF₃, alquilo(1-4C), CO₂(alquilo 1-4C), CO₂H, NH₂, NHC(=O)O(alquilo 1-4C) y oxo, o

(iii) NR^bR^c forma un anillo heterocíclico en puente de 7 a 8 eslabones que tiene 1 a 2 átomos de nitrógeno en el anillo y está opcionalmente sustituido con CO₂(alquilo 1-4C).

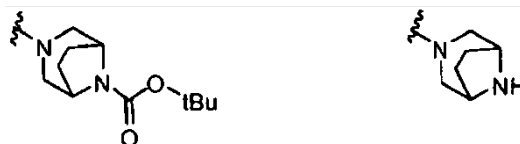
En determinadas formas de realización, R² es -NR^bR^c, en el que -NR^bR^c forma un anillo heterocíclico de 4 eslabones que tiene un átomo de nitrógeno en el anillo y que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados entre F, OH, (alquilo 1-4C), -O(alquilo 1-4C), -OC(=O)(alquilo 1-4C), NH₂, -NHC(=O)O(alquilo 1-4C) e hidroxialquil (1-4C). Los ejemplos comprenden anillos azetidínico opcionalmente sustituidos con uno o más grupos independientemente seleccionados de entre OH, metilo, OMe, OC(=O)C(CH₃)₂, NH₂, -NHC(=O)OC(CH₃)₃ y CH₂OH. Los ejemplos específicos de R² cuando está representado por -NR^bR^c, en el que -NR^bR^c forma un anillo heterocíclico de 4 eslabones, comprenden las estructuras:



En determinadas formas de realización, R² es -NR^bR^c, en el que -NR^bR^c forma un anillo heterocíclico de 5 a 6 eslabones que tiene un heteroátomo en el anillo que es nitrógeno y que tiene opcionalmente un segundo heteroátomo en el anillo o un grupo seleccionado de entre N, O y SO₂, en el que el anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de entre OH, halógeno, CF₃, alquilo(1-4C), CO₂(alquilo 1-4C), CO₂H, NH₂, NHC(=O)O(alquilo 1-4C) y oxo. Los ejemplos comprenden anillos pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo y piperidinsulfona opcionalmente sustituidos. Los ejemplos de sustituyentes en el anillo heterocíclico de 5 a 6 eslabones comprenden OH, F, NH₂, CO₂H, CO₂Et, NHCO₂C(CH₃)₃, CF₃, metilo, etilo, isopropilo, CO₂C(CH₂)₃ y oxo. En una forma de realización, el anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o dos de dichos sustituyentes. Los ejemplos específicos de R² cuando está representado por -NR^bR^c, en el que -NR^bR^c forma un anillo heterocíclico de 5 a 6 eslabones, comprenden las estructuras:



En determinadas formas de realización, R^2 es $-NR^bR^c$, en el que NR^bR^c forma un anillo heterocíclico en puente de 7 a 8 eslabones que tiene 1 a 2 átomos de nitrógeno de anillo y está opcionalmente sustituido con CO_2 (alquilo 1-4C). Los ejemplos de anillos heterocíclicos en puente comprenden anillos de diazabicyclooctano tales como anillos de 3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano, que están opcionalmente sustituidos con CO_2 (alquilo 1-4C), tales como $CO_2C(CH_3)_3$. Los ejemplos específicos de R^2 cuando representado por $-NR^bR^c$, en el que $-NR^bR^c$ forma un anillo heterocíclico en puente de 7 a 8 eslabones, comprenden las estructuras:



En determinadas formas de realización, R^2 se selecciona de entre alquilo(1-4C), fluoroalquilo(1-4C), CF_3 , $-(alquilo\ 1-4C)\ hetAr^1$ y $-(alquilo\ 1-4C)NH(alquilo\ 1-4C)$. En determinadas formas de realización, R^2 se selecciona de entre alquilo(1-4C), fluoroalquilo(1-4C), CF_3 , $-hidroxialquil\ (1-4C)$, $(alquilo\ 1-4C)\ hetAr^1$ y $-(alquilo\ 1-4C)NH(alquilo\ 1-4C)$.

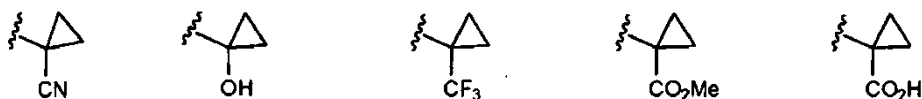
En determinadas formas de realización, R^2 es alquilo(1-4C). Los ejemplos específicos comprenden metilo, isopropilo y terc-butilo.

En determinadas formas de realización, R^2 es fluoroalquilo(1-4C). Un ejemplo específico comprende $CF(CH_3)_2$.

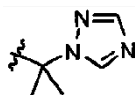
En determinadas formas de realización, R^2 es CF_3 .

En determinadas formas de realización, R^2 es hidroxialquilo(1-4C). Los ejemplos particulares comprenden $C(CH_3)_2OH$ y $C(CH_3)_2CH_2OH$.

En determinadas formas de realización, R^2 es (cicloalquilo 3-6C) que está opcionalmente sustituido con alquilo(1-4C), CN, OH, CF_3 , CO_2 (alquilo 1-4C) o CO_2H . En determinadas formas de realización, R^2 es un anillo de ciclopropilo opcionalmente sustituido. Ejemplos específicos de R^2 comprenden las estructuras:



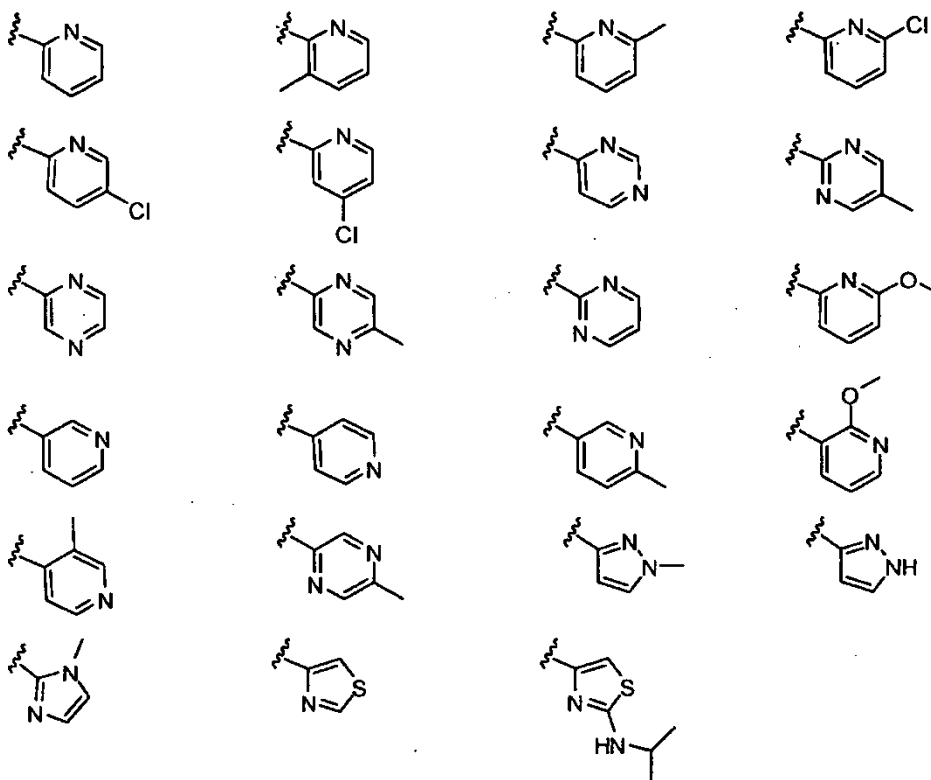
En determinadas formas de realización, R^2 es $-(alquilo\ 1-4C)\ hetAr^1$, el que $hetAr^1$ es un anillo heteroarilo de 5 eslabones que tiene 1 a 3 átomos de nitrógeno en el anillo. Un ejemplo de $hetAr^1$ es un anillo de triazolilo, tal como 1,2,4-triazolilo. Los ejemplos de la porción alquilo(1-4C) comprenden metileno, etileno, dimetilmetileno y similares. Un valor particular para R^2 cuando está representado por $-(alquilo\ 1-4C)\ hetAr^1$ es la estructura:



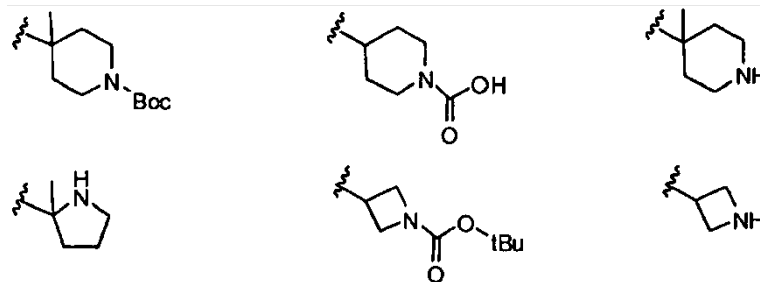
En determinadas formas de realización, R^2 es $-(\text{alquilo } 1-4\text{C})\text{NH}(\text{alquilo } 1-4\text{C})$. Los ejemplos comprenden grupos que tienen la fórmula $(\text{alquilo } 1-4\text{C})\text{NHCH}_3$. Un valor particular comprende $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{NHCH}_3$.

5 En determinadas formas de realización, R^2 se selecciona de hetAr^2 , hetCic^1 , hetCic^2 y hetAr^3 . En determinadas formas de realización, R^2 se selecciona de hetAr^2 , hetCic^1 y hetCic^2 .

10 En determinadas formas de realización, R^2 es hetAr^2 . Los ejemplos de hetAr^2 comprenden anillos de piridilo, pirimidilo, pirazinilo, pirazolilo, imidazolilo y tiazolilo opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de entre (alquilo 1-4C), halógeno, $-\text{O}(\text{alquilo } 1-4\text{C})$ y $\text{NH}(\text{alquilo } 1-4\text{C})$. Ejemplos de sustituyentes para hetAr^2 comprenden metilo, etilo, cloro, OMe y $\text{NHCH}(\text{CH}_3)_2$. Valores particulares de R^2 comprenden las estructuras:

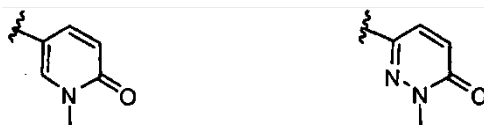


15 En determinadas formas de realización, R^2 es hetCic^1 . Ejemplos de hetCic^1 comprenden los anillos azetidino, pirrolidinilo y piperidinilo unidos a carbono, opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de entre (alquilo 1-4C), CO_2H y $\text{CO}_2(\text{alquilo } 1-4\text{C})$. Ejemplos de sustituyentes
20 comprenden metilo, etilo, propilo, CO_2H , CO_2Me , CO_2Et , y $\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$. En una forma de realización, hetCic^1 está opcionalmente sustituido con uno o dos de dichos sustituyentes. Valores específicos para R^2 representados por hetCic^1 comprenden las estructuras:



25 En determinadas formas de realización, R^2 es hetCic^2 . Los ejemplos comprenden el anillo de piridinona o de piridazinona que está sustituido con un sustituyente seleccionado de entre alquilo(1-4C) tal como un grupo metilo o

etilo. Los valores específicos de R^2 cuando están representados por hetCic² comprenden las estructuras:



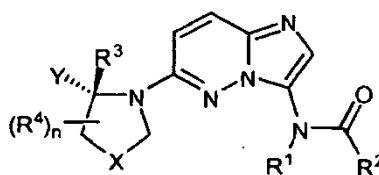
- 5 En determinadas formas de realización, R^2 es fenilo que está opcionalmente sustituido con un grupo NHSO_2 (alquilo 1-4C) tal como un grupo metanosulfonamido tales o etanosulfonamido. Los valores específicos para R^2 comprenden las estructuras:



- 10 Haciendo referencia a continuación a los sustituyentes en el anillo en la posición 6 de fórmula I, en una forma de realización Y es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de entre halógeno, alcoxi(1-4C), CF_3 y CHF_2 . En una forma de realización, Y es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de entre F, Cl, OMe, CF_3 y CHF_2 . En determinadas formas de realización, Y es fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos de dichos sustituyentes. Los valores específicos para Y comprenden fenilo, 3-fluorofenilo, 2,5-difluorofenilo, 2-cloro-5-fluorofenilo, 2-metoxifenilo, 2-metoxi-5-fluorofenilo, 2-trifluorometil-5-fluorofenilo, 2-difluorometil-5-fluorofenilo y 3-cloro-5-fluorofenilo.

- 20 En una forma de realización, Y es un anillo heteroarilo de 5 a 6 eslabones que tiene un heteroátomo en el anillo seleccionado de entre N y S. Los ejemplos comprenden piridilo y tienilo. Los valores específicos para Y comprenden 2-piridilo, 3-piridilo y 2-tienilo.

En una forma de realización, el grupo Y tiene la configuración absoluta mostrada en la figura 1a:



- 25 **Ia**

Haciendo referencia al sustituyente R^3 , en una forma de realización, R^3 es H. En una forma de realización, R^3 es alquilo(1-4C), por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo o butilo. Los valores específicos para R^3 comprenden hidrógeno y metilo.

30 Haciendo referencia al sustituyente R^4 , en una forma de realización R^4 es halógeno. Los ejemplos específicos son fluoro y cloro.

35 En una forma de realización, R^4 es alquilo(1-4C), tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo o butilo. Un ejemplo específico es metilo.

En una forma de realización, R^4 es OH.

40 En una forma de realización, R^4 es alcoxi (1-4C), por ejemplo, OMe y OEt.

En una forma de realización, R^4 es NH_2 .

45 En una forma de realización, R^4 es NH(alquilo 1-4C), por ejemplo, NHMe, NHet, NHPr, NHiPr y NHBu. Un ejemplo específico es NHMe.

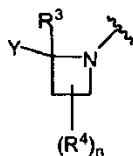
En una forma de realización, R^4 es CH_2OH .

50 En una forma de realización, cada R^4 se selecciona independientemente de entre F, Cl, OH, OMe, NH_2 , Me, CH_2OH y NHMe.

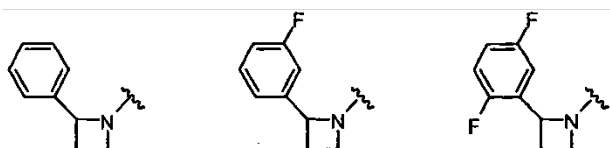
En una forma de realización, n es 0, 1, 2, 3 o 4. En una forma de realización, n es 0, 1, 2 o 3. En una forma de realización, n es 0, 1 o 2.

Haciendo referencia continuada al anillo en la posición 6 de fórmula I, en determinadas formas de realización, X no existe o es -CH₂- o -CH₂CH₂-.

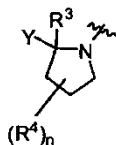
- 5 En una forma de realización X no existe, de tal manera que el anillo heterocíclico en la posición 6 de la fórmula I presenta la estructura:



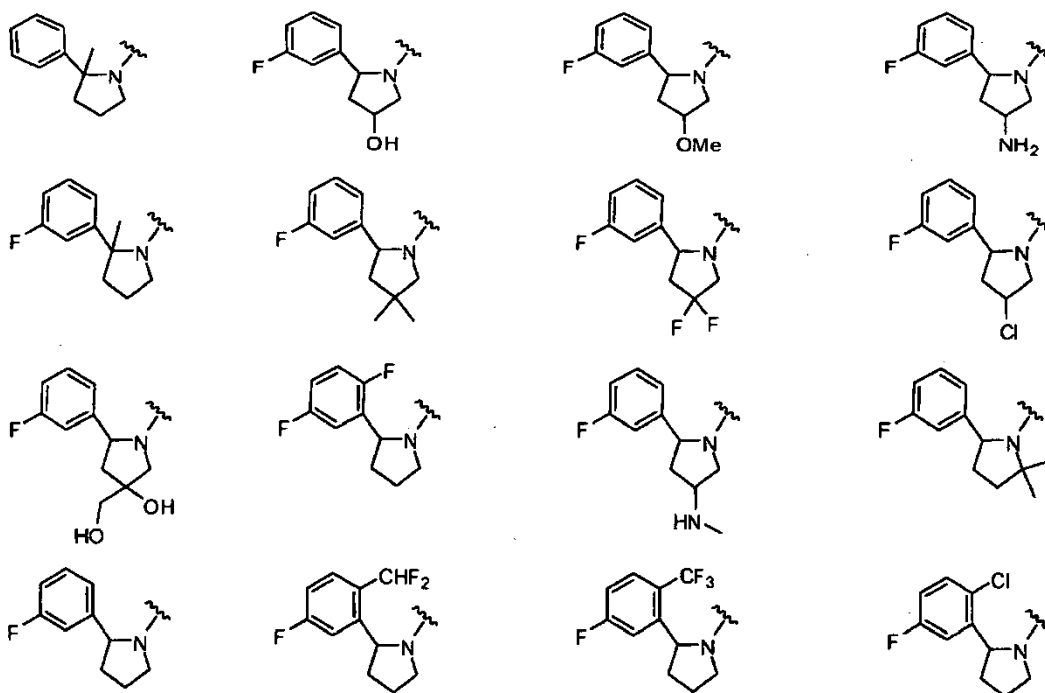
- 10 en la que R³, R⁴, Y y n son como se define en la presente memoria. En una forma de realización, Y es fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos F. En una forma de realización, Y es un anillo heteroarilo de 5 a 6 eslabones. En una forma de realización, R³ es hidrógeno. En otra realización, R³ es metilo. Un ejemplo específico del anillo en la posición 6 de fórmula I, cuando X no existe comprende las estructuras:

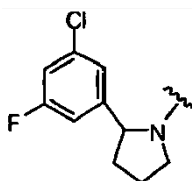


- 15 En una forma de realización, X es CH₂, de tal manera que el anillo heterocíclico en la posición 6 de fórmula I presenta la estructura:

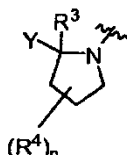


- 20 en la que R³, R⁴, Y y n son como se define en la presente memoria. En una forma de realización Y es fenilo sustituido con uno o dos átomos de flúor. En una forma de realización, R³ es hidrógeno. En otra realización, R³ es metilo. En una forma de realización, cada R⁴ se selecciona independientemente de entre F, Cl, Me, OH, OMe, NH₂, NHMe, CH₂OH, CHF₂ y CF₃. En una forma de realización, n es 0, 1 o 2. Ejemplos específicos del anillo en la posición 6 de la fórmula I cuando X es CH₂ comprenden las estructuras:





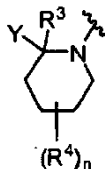
En una forma de realización, X es CH₂, de tal manera que el anillo heterocíclico en la posición 6 de la fórmula I tiene la estructura:



en la que R³, R⁴, Y y n son como se define en la presente memoria. En una forma de realización, Y es un anillo heteroarilo de 5 a 6 eslabones que tiene un heteroátomo en el anillo seleccionado de entre N y S. Los ejemplos de anillos de heteroarilo de 5 a 6 eslabones comprenden piridilo y tienilo. En una forma de realización, R³ es hidrógeno. En otra realización, R³ es metilo. En una forma de realización, cada R⁴ se selecciona independientemente de entre F, Cl, Me, OH, OMe, NH₂, NHMe y CH₂OH. En una forma de realización, n es 0, 1 o 2. En una forma de realización, n es 0. Los ejemplos particulares del anillo en la posición 6 de la fórmula I cuando X es CH₂ comprenden las estructuras:



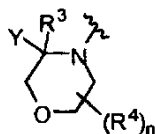
En una forma de realización, X es -CH₂CH₂-, de tal manera que el anillo heterocíclico en la posición 6 de fórmula I presenta la estructura:



en la que R³, R⁴, Y y n son como se define en la presente memoria. En una forma de realización, Y es fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos átomos de flúor. En una forma de realización, Y es un anillo de piridilo. En una forma de realización, R³ es hidrógeno. En otra realización, R³ es metilo. En una forma de realización, n es 0, 1 o 2. En una forma de realización, n es 0. Los ejemplos específicos del anillo en la posición 6 de fórmula I cuando X es CH₂CH₂ comprenden las estructuras:

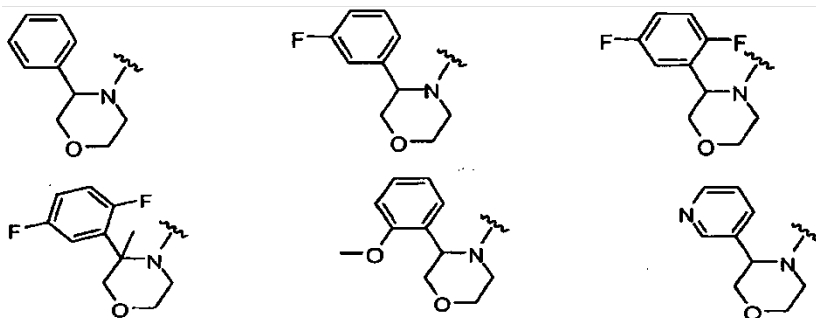


En una forma de realización, X es -CH₂O-, de tal manera que el anillo heterocíclico en la posición 6 de fórmula I presenta la estructura:

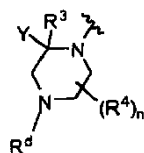


en la que R³, R⁴, Y y n son como se define en la presente memoria. En una forma de realización, Y es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de entre F y alcoxi (1-4C), por ejemplo uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados de entre F y OMe. En una forma de

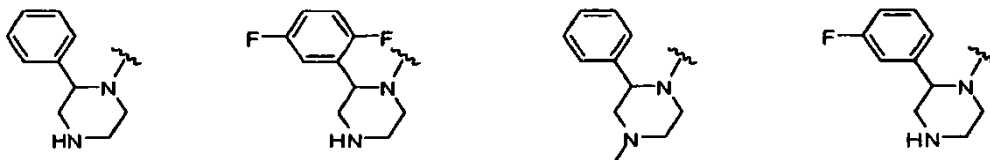
realización, Y es fluorofenilo, difluorofenilo o metoxifenilo. En una forma de realización, Y es piridilo. En una forma de realización, R^3 es hidrógeno. En otra realización, R^3 es metilo. En una forma de realización, n es 0, 1 o 2. Los ejemplos específicos del anillo en la posición 6 de fórmula I cuando X es $-\text{CH}_2\text{O}-$ incluyen las estructuras:



En una forma de realización, X es $-\text{CH}_2\text{NR}^d-$, de manera que el anillo heterocíclico en la posición 6 de fórmula I presenta la estructura:



en la que R^3 , R^4 , Y, R^d y n son como se definen en la presente memoria. En una forma de realización, R^d es H. En una forma de realización, R^d es (alquilo 1-4C), por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, o butilo. Un ejemplo específico es metilo. En una forma de realización, Y es fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos F. En una forma de realización, n es 0. Los ejemplos específicos de anillo en la posición 6 de fórmula I cuando X es $-\text{CH}_2\text{NR}^d-$ incluyen las estructuras:



Los compuestos de fórmula I comprenden el compuesto de fórmula Ib, en la que:

R^1 es H o (alquilo 1-6C);

R^2 es NR^bR^c ;

NR^bR^c forma un anillo heterocíclico de 4 eslabones que tiene un átomo de nitrógeno en el anillo, en el que dicho anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de entre halógeno, OH, alquilo(1-4C), alcoxi (1-4C), $-\text{OC}(=\text{O})$ (alquilo 1-4C), NH_2 , $-\text{NHC}(=\text{O})\text{O}$ (alquilo 1-4C) e hidroxialquilo(1-4C),

o NR^bR^c forma un anillo heterocíclico de 5 a 6 eslabones que tiene un heteroátomo en el anillo que es nitrógeno y que tiene opcionalmente un segundo heteroátomo en el anillo o un grupo seleccionado de entre N, O y SO_2 , en el que el anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de entre OH, halógeno, CF_3 , alquilo(1-4C), CO_2 (alquilo 1-4C), CO_2H , NH_2 , $\text{NHC}(=\text{O})\text{O}$ (alquilo 1-4C) y oxo;

Y es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de entre halógeno, alcoxi (1-4C), CF_3 y CHF_2 ;

X no existe o es $-\text{CH}_2-$ o $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$;

R^3 es H o (alquilo 1-4C);

cada R^4 se selecciona independientemente entre halógeno, alquilo(1-4C), OH, alcoxi (1-4C), NH_2 , NH (alquilo 1-4C) y CH_2OH ; y

n es 0, 1, o 2.

En una forma de realización de fórmula Ib, Y es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno.
En una forma de realización de fórmula Ib, Y es fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos átomos de flúor.

En una forma de realización de fórmula Ib, (i) NR^bR^c forma un anillo heterocíclico de 4 eslabones que tiene un átomo de nitrógeno en el anillo, en el que dicho anillo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de entre halógeno, OH, (alquilo 1-4C), alcoxi (1-4C), $-\text{OC}(=\text{O})(\text{alquilo 1-4C})$, NH_2 , $-\text{NHC}(=\text{O})\text{O}(\text{alquilo 1-4C})$ e hidroxialquilo(1-4C), o (ii) NR^bR^c forma un anillo heterocíclico de 5 a 6 eslabones que tiene un heteroátomo en el anillo que es nitrógeno y que tiene opcionalmente un segundo heteroátomo en el anillo o un grupo seleccionado de entre N, O y SO_2 , en el que el anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de entre OH, halógeno, CF_3 , (alquilo(1-4C)), $\text{CO}_2(\text{alquilo 1-4C})$, CO_2H , NH_2 , $\text{NHC}(=\text{O})\text{O}(\text{alquilo 1-4C})$ y oxo.

En una forma de realización de fórmula Ib, n es cero o uno.

En una forma de realización de fórmula Ib, R^3 es hidrógeno.

Los compuestos de fórmula Ib comprenden compuestos de fórmula Ic en la que:

R^1 es H o (alquilo 1-6C);

R^2 es NR^bR^c ;

NR^bR^c forma un anillo heterocíclico de 4 eslabones que tiene un átomo de nitrógeno del anillo, en el que dicho anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de entre halógeno, OH, (alquilo(1-4C)), alcoxi (1-4C), $-\text{OC}(=\text{O})(\text{alquilo 1-4C})$, NH_2 , $-\text{NHC}(=\text{O})\text{O}(\text{alquilo 1-4C})$ e hidroxialquilo(1-4C);

Y es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de entre halógeno, alcoxi (1-4C), CF_3 y CHF_2 ;

X es $-\text{CH}_2-$;

R^3 es H o (alquilo 1-4C);

cada R^4 se selecciona independientemente de entre halógeno, (alquilo(1-4C)), OH, alcoxi (1-4C), NH_2 , $\text{NH}(\text{alquilo 1-4C})$ y CH_2OH ; y

n es 0, 1 o 2.

En una forma de realización de fórmula Ic, el anillo heterocíclico formado por NR^bR^c está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados de entre F, OH, metilo, OMe, $\text{OC}(=\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_2$, NH_2 , $-\text{NHC}(=\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ y CH_2OH .

En una forma de realización de fórmula Ic, Y es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno.
En una forma de realización de fórmula Ic, Y es fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos átomos de flúor.

Los compuestos de fórmula Ib también comprenden compuestos de fórmula Id en la que:

R^1 es H o (alquilo 1-6C);

R^2 es NR^bR^c ;

NR^bR^c forma un anillo heterocíclico de 5 a 6 eslabones que tiene un heteroátomo en el anillo que es nitrógeno y que opcionalmente tiene un segundo heteroátomo en el anillo o un grupo seleccionado de entre N, O y SO_2 , en el que el anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de entre OH, halógeno, CF_3 , (alquilo(1-4C)), $\text{CO}_2(\text{alquilo 1-4C})$, CO_2H , NH_2 , $\text{NHC}(=\text{O})\text{O}(\text{alquilo 1-4C})$ y oxo;

Y es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de entre halógeno, alcoxi (1-4C), CF_3 y CHF_2 ;

X es $-\text{CH}_2-$;

R^3 es H o (alquilo 1-4C);

cada R^4 se selecciona independientemente de entre halógeno, alquilo(1-4C), OH, alcoxi (1-4C), NH_2 , NH (alquilo 1-4C) y CH_2OH ; y

5 n es 0, 1 o 2.

En una forma de realización de fórmula Id, el anillo heterocíclico formado por NR^bR^c está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados de entre OH, F, NH_2 , CO_2H , CO_2Et , $NHCO_2C(CH_3)_3$, CF_3 , metilo, etilo, isopropilo, $CO_2C(CH_3)_3$ y oxo.

10 En una forma de realización de la fórmula Id, el anillo heterocíclico formado por NR^bR^c es un anillo azacíclico de 5 a 6 eslabones.

15 En una forma de realización de la fórmula Id, Y es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno. En una forma de realización de fórmula Id, Y es fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos átomos de flúor.

En una forma de realización de fórmula Ic o Id, n es cero o uno.

20 En una forma de realización de fórmula Ic o Id, R^3 es hidrógeno.

En una forma de realización de fórmula Ic o Id, R^1 es hidrógeno.

25 Se valorará que determinados compuestos según la invención puedan contener uno o más centros de asimetría y por lo tanto se puede preparar y aislar de una mezcla de isómeros, tal como una mezcla racémica, o en una forma enantioméricamente pura. Se pretende que todas las formas estereoisómeras de los compuestos de la invención, incluso pero sin limitarse a, diastereómeros, enantiómeros y atropisómeros, así como mezclas de los mismos, tales como mezclas racémicas, forman parte de la presente invención.

30 En las estructuras mostradas en la presente memoria, en las que no se especifica la estereoquímica de ningún átomo quiral concreto, entonces se contemplan todos los estereoisómeros y se incluyen como los compuestos de la invención. Cuando se especifica la estereoquímica mediante una cuña negra o línea de trazos que representa una configuración determinada, entonces ese estereoisómero está así especificado y definido.

35 También se valorará que determinados compuestos de fórmula I pueden usarse como intermedios para compuestos adicionales de fórmula I.

40 Los compuestos de fórmula I comprenden sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Además, los compuestos de fórmula I también comprenden otras sales de dichos compuestos que no son necesariamente sales farmacéuticamente aceptables, y que pueden ser útiles como intermedios para la preparación y/o purificación de compuestos de fórmula I y/o para la separación de enantiómeros de compuestos de fórmula I. Los ejemplos específicos comprenden sales hidrocloreto y trifluoroacetato de los compuestos de fórmula I.

45 Se valorará además que los compuestos de fórmula I o sus sales se puedan aislar en forma de solvatos, y por consiguiente que cualquier solvato esté comprendido dentro del alcance de la presente invención.

50 La expresión "alquilo(1-4C)" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a radicales de hidrocarburo monovalente saturado de cadena lineal o ramificada de uno a cuatro átomos de carbono, respectivamente. Los ejemplos comprenden, pero no se limitan a, metilo, etilo, 1-propilo, 2-propilo, 1-butilo, 2-metil-1-propilo, 2-butilo, y 2-metil-2-propilo.

55 La expresión "alcoxi (1-4C)" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a radicales de hidrocarburo monovalente saturado de cadena lineal o ramificada de uno a cuatro átomos de carbono, respectivamente, en la que el radical está en el átomo de oxígeno.

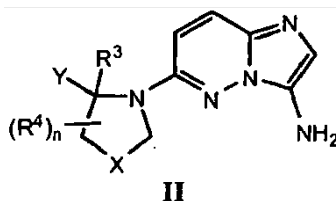
La expresión "hidroxialquilo(1-4C)", tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a radicales de hidrocarburo monovalente saturado de cadena lineal o ramificada de uno a cuatro átomos de carbono, respectivamente, en la que uno de los átomos de hidrógeno se sustituye con un grupo OH.

60 El término "halógeno" comprende flúor, cloro, bromo y yodo.

Según otro aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se define en la presente memoria, que comprende:

65 (a) un compuesto de fórmula I en la que R^2 es NR^bR^c , haciendo reaccionar un compuesto correspondiente de

fórmula II

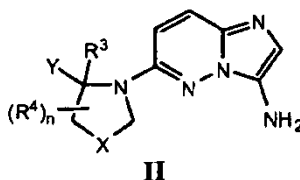


- 5 con un compuesto que tiene la fórmula HNR^bR^c en presencia de un reactivo de acoplamiento; o
- (b) un compuesto de fórmula I en la que R^2 es NR^bR^c y R^b es H, haciendo reaccionar un compuesto correspondiente de fórmula II con un compuesto que tiene la fórmula $\text{O}=\text{C}=\text{NR}^c$; o
- 10 (c) un compuesto de fórmula I en la que R^2 es hetAr^2 o un anillo fenilo que está opcionalmente sustituido con NHSO_2 (alquilo 1-4C), haciendo reaccionar un compuesto correspondiente de fórmula II con un compuesto correspondiente que tiene la fórmula $\text{HOC}(=\text{O})\text{R}^2$ en presencia de un reactivo de acoplamiento y una base; o
- 15 (d) un compuesto de fórmula I en la que R^2 es alquilo(1-4C), fluoroalquilo(1-4C), CF_3 , hidroxialquilo(1-4C), o cicloalquilo(3-6C) que está opcionalmente sustituido con (alquilo 1-4C), CN, OH, CF_3 , CO_2 (alquilo 1-4C) o CO_2H , haciendo reaccionar un compuesto correspondiente de fórmula II con un compuesto correspondiente que tiene la fórmula $(\text{R}^2\text{CO})_2\text{O}$ en presencia de una base; y
- (e) retirar o añadir algunos grupos protectores si se desea, y formar una sal si se desea.
- 20

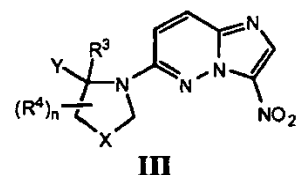
Haciendo referencia al método (a), los ejemplos de reactivos de acoplamiento comprenden cualquier reactivo de acoplamiento conocido, por ejemplo reactivos de acoplamiento de péptidos tales como CDI (carbonyldiimidazol), DCC (N,N'-diciclohexilcarbodiimida) y EDCI (1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida). La reacción se realiza opcionalmente en presencia de una base de amina, tal como DIEA (diisopropiletilamina). Los disolventes adecuados comprenden diclorometano, dicloroetano, THF y DMF. La reacción se realiza convenientemente a temperatura ambiente.

25

Los compuestos de fórmula II

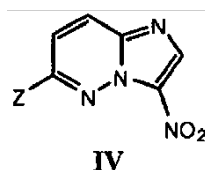


se pueden preparar por reducción de un compuesto correspondiente de fórmula III



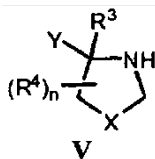
en condiciones típicas de reducción, por ejemplo haciendo reaccionar un compuesto de fórmula II con polvo de cinc en condiciones ácidas, tal como en la presencia de un ácido tal como NH_4Cl .

Los compuestos de fórmula III se pueden preparar por acoplamiento de un compuesto correspondiente que tiene la fórmula IV



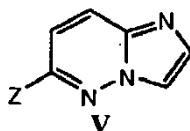
en la que Z es un átomo o grupo saliente tal como un halógeno (por ejemplo Cl), con un compuesto correspondiente

que tiene la fórmula V



5 en la que R^3 , R^4 , n , X e Y son como se definen en la presente memoria, en un disolvente adecuado tal como un alcohol (por ejemplo, n-butanol o isopropanol), a temperaturas elevadas, por ejemplo a temperaturas entre 100 y 180°C, por ejemplo a una temperatura de aproximadamente 140°C.

10 Los compuestos de fórmula IV se pueden preparar a partir de un compuesto correspondiente de fórmula V



15 utilizando condiciones típicas de nitración conocidas en la técnica, por ejemplo haciendo reaccionar un compuesto correspondiente de fórmula V con ácido nítrico en presencia de un agente de activación tal como TFA o ácido sulfúrico concentrado. Los compuestos de fórmula V están disponibles en el mercado o se pueden preparar por métodos habituales conocidos en la técnica.

20 Los compuestos de fórmulas II y III se cree también que son nuevos y proporcionar una forma de realización adicional de esta invención.

25 Con relación al procedimiento (b), los disolventes adecuados comprenden diclorometano, dicloroetano, THF, y DMF. La reacción se realiza convenientemente a temperatura ambiente.

30 Con relación al procedimiento (c), los reactivos de acoplamiento adecuados comprenden HATU, HBTU y otros reactivos de acoplamiento bien conocidos para los expertos en la materia. Las bases adecuadas comprenden bases de amina tales como diisopropiletilamina (DIEA) y trietilamina. Los disolventes adecuados comprenden DMF y CH_3CN . La reacción se realiza convenientemente a temperaturas comprendidas entre 0°C y temperatura ambiente.

35 Con relación al procedimiento (d), las bases adecuadas comprenden bases de amina tales como piridina o trietilamina. Los disolventes adecuados comprenden diclorometano y dicloroetano. La reacción se realiza convenientemente a temperaturas entre 0°C y temperatura ambiente.

40 Con relación al procedimiento (e), las bases adecuadas comprenden bases de amina (por ejemplo DIEA o trietilamina) y bases de carbonato de metal alcalino (por ejemplo, carbonato de potasio o carbonato de sodio). En determinadas formas de realización, los compuestos de fórmula II se tratan con una base de amina, y, posteriormente se añade el compuesto cloroformiato seguido de la adición de la base de carbonato de metal alcalino. Los disolventes adecuados comprenden DCM, DCE y THF. La reacción se realiza convenientemente a temperatura ambiente.

45 La capacidad de los compuestos para actuar como inhibidores de Trk-A puede demostrarse mediante los ensayos descritos en los ejemplos A y B. La capacidad de los compuestos para actuar como inhibidores de Trk-A puede demostrarse mediante el ensayo descrito en el ejemplo B.

Los compuestos de fórmula I son útiles para tratar el dolor crónico y agudo, como por ejemplo el dolor asociado al cáncer. Determinados compuestos que son inhibidores de TrkA y/o TrkB pueden ser útiles en el tratamiento de varios tipos de dolor, como por ejemplo dolor inflamatorio, dolor neuropático y dolor asociado al cáncer, intervención quirúrgica y fractura ósea.

50 Los compuestos de fórmula I también son útiles para tratar cánceres, como por ejemplo neuroblastoma, de ovario, de páncreas y cáncer colorrectal.

Los compuestos de fórmula I también son útiles para tratar la inflamación y determinadas enfermedades infecciosas.

55 Además, los compuestos de fórmula I también se pueden utilizar para tratar la cistitis intersticial (IC), el síndrome de vejiga dolorosa (PBS), la incontinencia urinaria, el asma, la anorexia, la dermatitis atópica y la psoriasis.

Los compuestos de fórmula I también se pueden utilizar para tratar la desmielinización y la dismielinización

estimulando la mielinización, la supervivencia neuronal y la diferenciación de oligodendrocitos mediante el bloqueo de la interacción Sp35-TrkA.

Los compuestos de fórmula I pueden ser de valor terapéutico por la utilidad en el tratamiento de enfermedades relacionadas con los huesos (tales como las relacionadas con la resorción ósea). Los ejemplos de enfermedades relacionadas con los huesos comprenden la osteopatía metastásica, la pérdida ósea producida por el tratamiento, la osteoporosis, la artritis reumatoide, la espondiloartritis anquilosante, la osteítis deformante y la enfermedad periodontal. La osteoporosis se puede atribuir a (1) la menopausia en las mujeres, (2) el envejecimiento en los hombres o las mujeres, (3) el crecimiento óseo insuficiente en la infancia y la adolescencia que produjo un retraso para alcanzar la masa ósea máxima, y/o (4) la pérdida ósea derivada de otras patologías, trastornos de la alimentación, medicamentos y/o tratamientos médicos.

Otras enfermedades osteolíticas que pueden tratarse según la presente invención están más localizadas. Un ejemplo concreto es la osteólisis provocada por tumor metastásico. En esta enfermedad, los cánceres de hueso o las metástasis óseas provocan osteólisis localizada que produce dolor, debilidad ósea y fracturas. Dicha osteólisis localizada también permite que los tumores crezcan más grandes creando más espacio para ellos en el hueso y liberando factores de crecimiento de la matriz ósea. Los cánceres conocidos actualmente que dan lugar a osteólisis inducida por tumor comprenden tumores malignos hematológicos (por ejemplo, mieloma y linfoma) y tumores sólidos (por ejemplo, de mama, de próstata, de pulmón, renal y de tiroides), de todos los cuales la presente invención contempla tratamientos.

Como se utiliza en la presente memoria, el término tratamiento comprende la profilaxis así como el tratamiento de una enfermedad existente.

Los compuestos de la presente invención se pueden utilizar en combinación con uno o más fármacos adicionales que funcionan por el mismo o diferente mecanismo de actuación. Los ejemplos comprenden compuestos antiinflamatorios, esteroides (por ejemplo, dexametasona, la cortisona y fluticasona), analgésicos como los NSAID (por ejemplo, aspirina, ibuprofeno, indometacina, cetoprofeno), opioides (tal como la morfina) y quimioterápicos.

La expresión "cantidad eficaz" significa una cantidad de compuesto que, cuando se administra a un mamífero que necesita dicho tratamiento, es suficiente para (i) tratar o prevenir una enfermedad, afección o trastorno concreto que puede tratarse con un o inhibidor de Trk-A y/o Trk-B, (ii) atenuar, mejorar o eliminar uno o más síntomas de la enfermedad, condición o trastorno concreto, o (iii) prevenir o retrasar la aparición de uno o más síntomas de la enfermedad, afección o trastorno concreto descritos en la presente memoria.

La cantidad de un compuesto de fórmula I que corresponderá a dicha cantidad variará dependiendo de factores tales como el compuesto concreto, la enfermedad y su gravedad, la identidad (por ejemplo, el peso) del mamífero que necesita tratamiento, pero no obstante un experto en la materia puede determinarla de manera rutinaria.

Como se utiliza en la presente memoria, el término "mamífero" se refiere a un animal de sangre caliente que tiene o está en situación de riesgo de desarrollar una enfermedad descrita en la presente memoria y comprende de manera no limitativa cobayas, perros, gatos, ratas, ratones, hámsteres y primates, incluyendo los seres humanos.

Los compuestos de la invención se pueden administrar por cualquier vía conveniente, por ejemplo, en el tubo digestivo (por ejemplo por vía rectal u oral), la nariz, pulmones, musculatura o vasos sanguíneos o por vía transdérmica o dérmica. Los compuestos se pueden administrar en cualquier forma de administración conveniente, por ejemplo, comprimidos, polvos, cápsulas, soluciones, dispersiones, suspensiones, jarabes, aerosoles, supositorios, geles, emulsiones, parches, etc. Dichas composiciones pueden contener componentes convencionales en preparaciones farmacéuticas, por ejemplo, diluyentes, vehículos, modificadores del pH, edulcorantes, agentes de esponjamiento, y otros agentes activos. Si se desea la administración parenteral, las composiciones serán estériles y en una forma de solución o suspensión adecuada para inyectables o infusión. Dichas composiciones forman un aspecto adicional de la invención.

Según otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se definió anteriormente en la presente memoria. En una forma de realización, la composición farmacéutica comprende el compuesto de fórmula I junto con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

Según otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en tratamientos, tales como el tratamiento de una enfermedad tratable con un inhibidor o Trk-A y/o Trk-B, tales como una o más enfermedades descritas en la presente memoria.

Según un aspecto adicional, la presente invención proporciona la utilización de un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el tratamiento de una enfermedad que puede tratarse con un inhibidor o Trk-A y/o Trk-B, tal como una enfermedad definida anteriormente en la presente memoria. En una forma de realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

para su utilización en el tratamiento del dolor, cáncer, inflamación, enfermedad neurodegenerativa o infección por *Trypanosoma cruzi*.

En una forma de realización, se selecciona un compuesto de la invención de uno cualquiera de los siguientes:

- (R)-1-(6-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-3-fenilurea;
- (R)-N-(6-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)morfolina-4-carboxamida;
- (R)-N-(6-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)acetamida;
- (R)-N-(6-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-4-(metilsulfonamido)benzamida;
- (R)-1-(3-cianofenil)-3-(6-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)urea;
- (R)-1-(4-cianofenil)-3-(6-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)urea;
- (R)-1-(2,4-diclorofenil)-3-(6-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)urea;
- (R)-1-(6-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-3-(3-(trifluorometil)fenil)urea;
- (R)-1-(3,5-diclorofenil)-3-(6-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)urea;
- (S)-N-(6-((R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-3-hidroxipirrolidina-1-carboxamida;
- (R)-N-(6-((R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-3-hidroxipirrolidina-1-carboxamida;
- 1-(6-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-ilcarbamoyl)piperidin-4-ilcarbamato de (R)-terc-butilo;
- (R)-N-(6-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-3-hidroxiazetidin-1-carboxamida;
- 1-(6-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-ilcarbamoyl)azetidin-3-ilcarbamato de (R)-terc-butilo;
- 4-(6-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-ilcarbamoyl)-piperazin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo;
- (R)-3-(6-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-1,1-dimetilurea;
- 1-(6-((R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-ilcarbamoyl)piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo;
- (R)-4-amino-N-(6-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)piperidin-1-carboxamida;
- (R)-3-amino-N-(6-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)azetidin-1-carboxamida;
- (R)-N-(6-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)piperazin-1-carboxamida;
- 3-amino-N-(6-((R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)piperidin-1-carboxamida;
- (R)-1-(6-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-3-(4-fluorofenil)urea;
- 3-(6-((R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-ilcarbamoyl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de terc-butilo;
- N-(6-((R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxamida;
- (R)-N-(6-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-4-hidroxipiperidin-1-carboxamida;
- (R)-N-(6-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)piperidin-1-carboxamida;
- (R)-1-(6-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)urea;
- (R)-1-(6-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-3-metilurea;

- (R)-1-terc-butil-3-(6-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)urea;
- 5 (R)-1-(6-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-3-(4-metoxifenil)urea;
- 1-(6-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-ilcarbamoil)piperidin-4-carboxilato de (R)-etilo;
- (R)-1-(6-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-3-(3,4,5-trimetoxifenil)urea;
- 10 (R)-1-(6-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-3-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)urea;
- ácido (R)-1-(6-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-ilcarbamoil)piperidin-4-carboxílico;
- N-(6-((R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-3,5-dimetilpiperazin-1-carboxamida;
- 15 4-(6-((R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-ilcarbamoil)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo;
- 4-(6-((R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-ilcarbamoil)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de (S)-terc-butilo;
- 20 (R)-N-(6-((R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-3-metilpiperazin-1-carboxamida;
- (S)-N-(6-((R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-3-metilpiperazin-1-carboxamida;
- 25 (3R,4R)-N-(6-((R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-3,4-dihidroxipirrolidina-1-carboxamida;
- (R)-1-(6-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-ilcarbamoil)piperidin-4-sulfona;
- 30 (R)-N-(6-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-3-oxopiperazin-1-carboxamida;
- N-(6-(2-(3-fluorofenil)piperidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-3-hidroxiacetidin-1-carboxamida;
- 35 (R)-N-(6-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-3,3-difluoropirrolidina-1-carboxamida;
- (R)-N-(6-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-3,3-difluoroacetidin-1-carboxamida;
- (R)-N-(6-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)acetidin-1-carboxamida;
- 40 (R)-3-(6-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-1-(2-hidroxietil)-1-metilurea;
- 4-(6-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-ilcarbamoil)-2,2-dimetilpiperazin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo;
- 45 4-(6-((R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-ilcarbamoil)-2-isopropilpiperazin-1-carboxilato de (S)-terc-butilo;
- (R)-N-(6-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-3,3-dimetilpiperazin-1-carboxamida;
- 50 (S)-N-(6-((R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-3-isopropilpiperazin-1-carboxamida;
- (R)-N-(6-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-3-(hidroximetil)acetidin-1-carboxamida;
- 55 (R)-N-(6-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-3-metoxiazetidin-1-carboxamida;
- (R)-N-(6-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-3-hidroxi-3-metilacetidin-1-carboxamida;
- isobutirato de (R)-1-(6-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-ilcarbamoil)acetidin-3-ilo;
- 60 (R)-N-(6-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;
- (R)-N-(6-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxamida;
- 65

(R)-N-(6-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-4-metilpiperazin-1-carboxamida;

(R)-N-(6-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-4-hidroxi-4-(trifluorometil)piperidin-1-carboxamida;

(R)-N-(6-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-2,2,2-trifluoroacetamida;

y sales de los mismos. Los ejemplos concretos de sales comprenden sales de hidrocloreto y trifluoroacetato.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos ilustran la invención. En los ejemplos descritos a continuación, a menos que se indique otra cosa todas las temperaturas se indican en grados Celsius. Los reactivos se adquirieron de proveedores comerciales tales como Aldrich Chemical Company, Lancaster, TCI o Maybridge, y se utilizaron sin purificación adicional a menos que se indique lo contrario. El tetrahidrofurano (THF), diclorometano (DCM, cloruro de metileno), tolueno y dioxano se adquirieron de Aldrich en botellas de sellado seguro y se utilizaron tal como se recibieron.

Las reacciones indicadas a continuación se realizaron generalmente bajo una presión positiva de nitrógeno o argón o con un tubo de secado (a no ser que se indique otra cosa) en disolventes anhidros, y los matraces de reacción estaban normalmente equipados con tapón de goma para la introducción de sustratos y reactivos con una jeringuilla. El material de vidrio se secó en la estufa y/o se secó con calor.

La cromatografía en columna se realizó en un sistema Biotage (Fabricante: Dyax Corporation) que tiene una columna de gel de sílice o en un cartucho SepPak de sílice (Waters).

Las abreviaturas utilizadas en los ejemplos tienen los siguientes significados:

CDI: carbonildiimidazol

HATU: hexafluorofosfato de 2(1H-azabenzotriazol-il)-1,1,3,3-tetrametil uranio metanaminio

DIEA: diisopropiletilamina

DMF: dimetilformamida

MTBE: éter metil t-butílico

TFA: ácido trifluoroacético

ACN: acetonitrilo

IPA: alcohol isopropílico

Ejemplo A

Ensayo ELISA de TrkA

Se utilizó un ensayo inmunsorbente con enzima ligada (ELISA) para evaluar la actividad de TrkA cinasa en presencia de inhibidores. Unas placas de microvaloración Immulon 4HBX de 384 pocillos (Thermo parte nº 8755) se recubrieron con una solución de 0,025 mg/ml de poli(Glu, Ala, Tyr; 6:3:1, Sigma P3899). Varias concentraciones de compuesto de ensayo, TrkA 2,5 nM (Invitrogen Corp., TrkA humana recombinante marcada con histidina, dominio citoplásmico) y ATP 500 µM se incubaron durante 25 minutos a temperatura ambiente en las placas recubiertas con agitación. El tampón de ensayo consistió en MOPS 25 mM pH 7,5, 0,005% (v/v) de Triton X-100 y MgCl₂ 5 mM. La mezcla de reacción se retiró de la placa por lavado con PBS que contenía 0,1% (v/v) de Tween 20. El producto de reacción fosforilado se detectó utilizando 0,2 µg/ml de un anticuerpo monoclonal específico de fosfotirosina (clon PY20) conjugado con peroxidasa de rábano picante junto con el sistema de sustrato de peroxidasa TMB (KPL). Después de la adición de ácido fosfórico 1 M, la intensidad de color del sustrato cromogénico se cuantificó mediante absorbancia a 450 nm. Se calcularon los valores de CI₅₀ utilizando un ajuste de la curva logística de 4 o 5 parámetros.

En este ensayo, los compuestos de la invención tenían una CI₅₀ promedio inferior a 1000 nM. Determinados compuestos tenían una CI₅₀ promedio inferior a 100 nM.

La tabla 1 proporciona los valores de CI₅₀ para los compuestos de la invención cuando se prueba en este ensayo.

Tabla 1

Ejemplo nº	CI ₅₀ enzimática por ELISA de TrkA (nM)
1	8,3
2	23,7
3	5,4
4	2,1

Ejemplo nº	Cl ₅₀ enzimática por ELISA de TrkA (nM)
5	74,2
6	10,7
7	39,4
8	507,8
9	716,7
10	3,8
11	15,5
12	17,2
13	9,4
14	23,2
15	33,6
16	18
17	13,8
18	52,9
19	126,3
20	94,7
21	42
22	10
23	75,5
24	107,1
25	13,8
26	7,1
27	77,1
28	65,7
29	9,8
30	5,5
31	20,1
32	175,6
33	901
34	64,4
35	49,6
36	13
37	40,6
38	49,7
39	29,9
40	2,2
41	884,4
42	26,2
43	215,6
44	22,7
45	92
46	17,9
47	10,3
48	8,3
49	857
50	60,6
51	27,7
52	14
53	16,4
54	8,9
55	19,4
56	10,2
57	2,3
58	53,2
59	16,5
60	22

Ejemplo BEnsayo Omnia de TrkA y TrkB

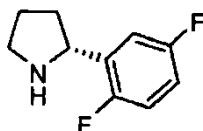
5

Se evaluó la selectividad enzimática de Trk utilizando reactivos de ensayo Omnia™ de cinasa de Invitrogen Corp. La

enzima (TrkA o TrkB de Invitrogen Corp.) y compuesto de ensayo (varias concentraciones) se incubaron durante 10 minutos a temperatura ambiente en una placa de polipropileno blanco de 384 pocillos (catálogo Nunc nº 267462). Se añadieron a continuación a la placa péptido nº 4 Tyr de Omnia (para TrkA) o nº 5 (para TrkB), así como ATP. Las concentraciones finales fueron las siguientes: enzima 20 nM, ATP 500 µM para el ensayo de TrkA o ATP 1 mM para el ensayo de TrkB, sustrato peptídico 10 µM. El tampón de ensayo consistió en MOPS 25 mM pH 7,5, 0,005% (v/v) de Triton X-100 y MgCl₂ 5 mM. La producción de péptido fosforilado se controló continuamente durante 70 minutos utilizando un lector de microplacas FlexStation II³⁸⁴ de Molecular Devices (excitación = 360 nm; emisión = 485 nm). Las cantidades iniciales se calcularon a partir de las curvas de evolución. Se calcularon a continuación los valores de Cl₅₀ a partir de estos índices utilizando un ajuste de la curva logística de 4 o 5 parámetros.

En este ensayo, los compuestos de la invención tenían una Cl₅₀ media inferior a 1000 nM. Determinados compuestos tenían una Cl₅₀ media inferior a 100 nM.

Preparado A

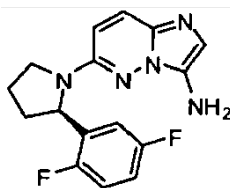


Preparación de (R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidina

Etapa A: Preparación de 2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo: Una solución de pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (20 g, 116,8 mmol) y (-)esparteína (32,9 g, 140 mmol) en MTBE (360 ml) se enfrió a -78°C, y se introdujo gota a gota sec-BuLi (100 ml, 140 mmol, 1,4 M en ciclohexano) con una cánula, manteniendo la temperatura interna por debajo de -70°C. La solución resultante se agitó durante 3 horas a -78°C, seguido de la adición de una solución de ZnCl₂ (93,4 ml, 93,4 mmol, 1 M en Et₂O) gota a gota con agitación rápida, manteniendo la temperatura interna por debajo de -65°C. La suspensión ligera resultante se agitó a -78°C durante 30 minutos y después se calentó a temperatura ambiente. La mezcla resultante se cargó con 2-bromo-1,4-difluorobenceno (14,5 ml, 128 mmol), seguido de Pd(OAc)₂ (1,31 g, 5,8 mmol) y *t*-Bu₃P-HBF₄ (2,03 g, 7,0 mmol) en una porción. Después de agitar durante la noche a temperatura ambiente, se añadieron 10,5 ml de NH₄OH y la solución de la reacción se agitó durante otra hora. La suspensión resultante se filtró a través de CELITE y se lavó con Et₂O (1 l). El filtrado se lavó con HCl (0,5 l, 1 M acuoso) y salmuera. La capa orgánica se filtró y se concentró, y el producto bruto se purificó por cromatografía en columna de sílice, eluyendo con 5-10% de EtOAc/hexanos para proporcionar el producto 2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo como aceite amarillo (23,9 g, rendimiento del 72%).

Etapa B: Preparación de (R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidina: A 2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (23,9 g, 84,4 mmol) se añadieron 56,2 ml de HCl 4N (dioxano). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 horas, se añadieron 200 ml de éter y la mezcla se agitó durante 10 minutos. La suspensión resultante se filtró, produciendo la sal hidrocloreto del producto en forma de un sólido blanco (17,2 g). Para obtener la base libre, el producto de la sal de HCl se dispersó en una mezcla de EtOAc (200 ml) y solución de NaOH (100 ml, 2 N acuosa). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se filtraron y se concentraron para proporcionar el producto deseado en forma de un líquido (13,2 g, rendimiento del 85%).

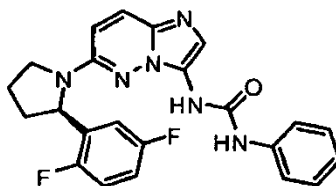
El exceso enantiomérico (ee%) de (R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidina se determinó de la manera siguiente: A una solución de etanol de (R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidina se le añadió exceso de amida de N-(2,4-dinitro-5-fluorofenil)-L-alanina (FDAA, reactivo de Marfey). La mezcla se calentó a reflujo durante aproximadamente dos minutos. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con acetonitrilo y se inyectó en HPLC (columna YMC ODS-AQ 4,6 x 50 mm de 3 µm 120 Å; fase móvil: 5-95% de disolvente B en A; disolvente A: H₂O/1% de IPA/acetato de amonio 10 mM, y disolvente B: ACN/1% de IPA/acetato de amonio 10 mM; caudal: 2 ml/min) para determinar el exceso enantiomérico del producto mediante el cálculo de las áreas de los picos de los dos derivados diastereoméricos formados. Un muestra racémica 1:1 se preparó según el mismo procedimiento descrito en la presente memoria, sustituyendo (R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidina por la (rac)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidina. El ee% del producto obtenido descrito anteriormente se determinó resultando ser > 93%.

Preparado B5 Preparación de (R)-6-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-amina

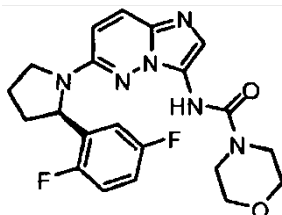
Etapa 1: Preparación de 6-cloro-3-nitroimidazo[1,2-b]piridazina: 6-cloroimidazo[1,2-b]piridazina (4,95 g, 31,6 mmol) [adquirido en Combi-Blocks] se disolvió en 60 ml de ácido sulfúrico concentrado, se enfrió en un baño de hielo, y se añadió gota a gota ácido nítrico (9,9 ml, 158 mmol) en agitación. La reacción se agitó a 0°C durante 30 minutos, después a temperatura ambiente durante 4,5 horas para alcanzar la terminación. La reacción se vertió sobre hielo, y la mezcla acuosa resultante se neutralizó con solución acuosa de NaOH al 50% y a continuación se extrajo con EtOAc (3 x 400 ml). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con agua (2 x 400 ml) y salmuera (400 ml), se secaron (Na₂SO₄), se filtró y se concentró para proporcionar el producto en forma de un polvo amarillento (5,7 g, rendimiento del 91%).

Etapa 2: Preparación de (R)-6-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-nitroimidazo[1,2-b]piridazina: Una suspensión de 6-cloro-3-nitroimidazo[1,2-b]piridazina (1,0 g, 5,0 mmol) y (R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidina (preparada como se describe en Preparado A; 1,9 g, 11 mmoles) en n-butanol (4,6 ml, 50 mmoles) se selló en un tubo de reacción a presión y se agitó en un baño de aceite a 140°C durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (250 ml), a continuación se lavó con agua (2 x 150 ml) y salmuera (150 ml), se filtró a través de un papel de filtro separador de fases Biotage y se concentró. El material en bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con EtOAc/hexanos 2:1 para proporcionar el producto en forma de un polvo de color amarillo espumoso (1,3 g, rendimiento del 75%).

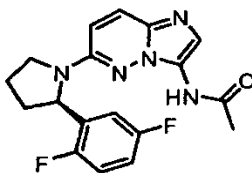
Etapa 3: Preparación de (R)-6-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2b]piridazin-3-amina: A una mezcla de (R)-6-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-nitroimidazo[1,2-b]piridazina (4,17 g, 12,1 mmol) y SnCl₂ dihidratado (10,9 g, 48,4 mmol) en una matraz se le añadieron 200 ml de EtOH para formar una suspensión. La reacción se calentó a 70°C durante 1 hora para alcanzar la terminación. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró. Se añadió agua (200 ml) al residuo sólido en bruto resultante, y la mezcla se sometió a ultrasonidos brevemente y después se filtró a vacío. El pH del filtrado se neutralizó con solución de NaOH 6 N y se extrajo con DCM (3 x 250 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, y se concentraron para dar el producto bruto en forma de un sólido amarillento espumoso. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna C-18 de fase inversa (eluyente = 5 a 60% de acetonitrilo/agua) para proporcionar el producto puro en forma de un polvo amarillo claro (3 g, rendimiento del 78%).

Ejemplo 140 Preparación de (R)-1-(6-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-3-fenilurea

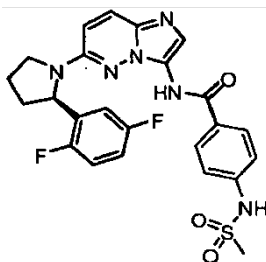
A una solución en DCM (0,1 ml) de (R)-6-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-amina (Preparado B; 6 mg, 0,019 mmoles) enfriada en un baño de hielo se le añadió gota a gota el isocianatobenceno (2,5 mg, 0,021 mmoles) en DCM (0,1 ml). La reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. La reacción se diluyó con DCM (2 ml), se lavó con agua, y se concentró. El producto bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice (eluyente = 50% de EtOAc/hexanos en primer lugar, a continuación 5% de MeOH en DCM) para producir el producto final puro en forma de un sólido (5 mg, 60%). MS (apci) m/z = 435,2 (M+H).

Ejemplo 25 (R)-N-(6-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)morfolina-4-carboxamida

10 A una solución en DCM (1,9 ml) de (R)-6-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-amina (Preparado B; 72 mg, 0,19 mmol) se le añadió 1,1'-carbonildiimidazol (CDI) (47 mg, 0,29 mmol) a temperatura ambiente en una porción. Después de agitar durante 2 horas, se añadió morfolina (34 mg, 0,39 mmol) en una porción. La reacción se agitó durante otra hora antes de concentrarla, después se purificó directamente por cromatografía en columna de fase inversa, eluyendo con 5 a 60% de acetonitrilo/agua para dar (R)-N-(6-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)morfolina-4-carboxamida en forma de sólido (64 mg, rendimiento del 77%). MS (apci) m/z = 429,1 (M+H).

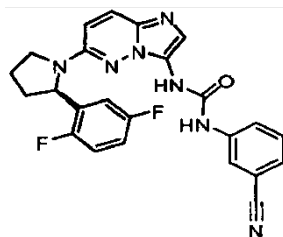
15 **Ejemplo 3**20 (R)-N-(6-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)acetamida

25 A una solución en DCM (0,1 ml) de (R)-6-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-amina (Preparado B; 6 mg, 0,019 mmoles) enfriada en un baño de hielo se le añadió anhídrido acético (2,1 mg, 0,021 mmol), seguido de piridina (2 mg, 0,025 mmol). La reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora antes de concentrarla y se purificó directamente por cromatografía en columna de fase inversa, eluyendo con 5 a 60% de acetonitrilo/agua para dar (R)-N-(6-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)acetamida en forma de un sólido blanquecino (6 mg, rendimiento del 81%). MS (apci) m/z = 358,2 (M+H).

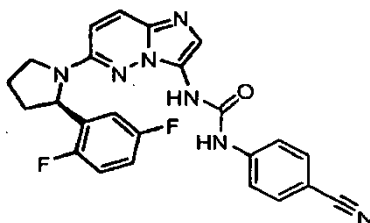
30 **Ejemplo 4**35 (R)-N-(6-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-4-(metilsulfonamido)benzamida

40 Un vial de reacción se cargó con (R)-6-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-amina (Preparado B; 30 mg, 0,095 mmol), ácido 4-(metilsulfonamido)benzoico (41 mg, 0,19 mmol), y hexafluorofosfato de 2(1H-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil uranio metanaminio (HATU; 72 mg, 0,19 mmoles). Se añadió DMF (0,8 ml) a la mezcla para preparar una solución. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo durante 10 minutos antes de añadir gota a gota DIEA (0,05 ml, 0,29 mmol). Después de la adición, se calentó la reacción a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (20 ml), se lavó con agua y salmuera (10 ml de cada uno), y se concentró. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna de fase inversa, eluyendo con 5 a 60% de acetonitrilo/agua para dar (R)-N-(6-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-4-(metilsulfonamido)benzamida en forma de un sólido amarillento (13 mg, rendimiento del 27%). MS (apci negativa) m/z = 511,4 (M-H).

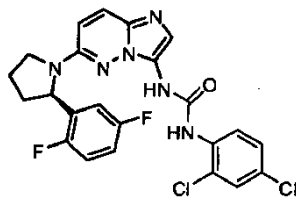
45

Ejemplo 55 (R)-1-(3-cianofenil)-3-(6-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)urea

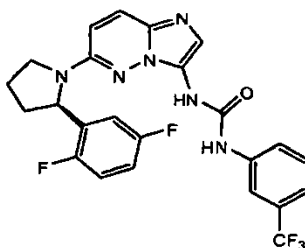
A una solución en DCM (0,1 ml) de (R)-6-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-amina (Preparado B; 6 mg, 0,019 mmol) se enfrió en un baño de hielo, se le añadió gota a gota 3-cianofenilisocianato (14 mg, 0,095 mmol) en DCM (0,1 ml). La reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. La reacción se diluyó con DCM (2 ml), se lavó con agua y se concentró. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna de fase inversa, eluyendo con 5 a 85% de acetonitrilo/agua para dar el producto final puro en forma de un sólido (3,2 mg, rendimiento del 37%). MS (apci) m/z = 460,2 (M+H).

Ejemplo 615 (R)-1-(4-cianofenil)-3-(6-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)urea

Preparado según el ejemplo 5, sustituyendo 3-cianofenilisocianato por 4-cianofenilisocianato para proporcionar el producto final en forma de un sólido. MS (apci) m/z = 460,2 (M+H).

Ejemplo 725 (R)-1-(2,4-diclorofenil)-3-(6-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)urea

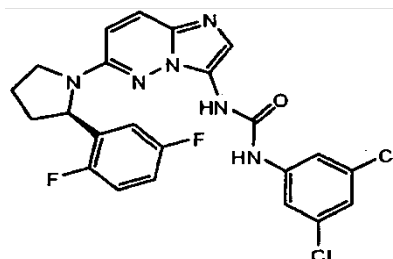
Preparado según el Ejemplo 5, sustituyendo 3-cianofenilisocianato por 2,4-diclorofenilisocianato para proporcionar el producto final en forma de un sólido. MS (apci) m/z = 503,1, 505,1 (M+H, H+3H).

Ejemplo 835 (R)-1-(6-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-3-(3-(trifluorometil)fenil)urea

Preparado según el ejemplo 5, sustituyendo 3-cianofenilisocianato por 3-trifluorometilfenilisocianato para

proporcionar el producto final en forma de un sólido (6,5 mg, rendimiento del 68%). MS (apci) m/z = 503,2 (M+H).

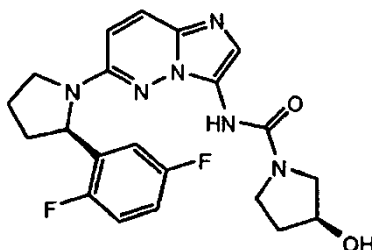
Ejemplo 9



(R)-1-(3,5-diclorofenil)-3-(6-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)urea

Preparado según el ejemplo 5, sustituyendo 3-cianofenilisocianato por 3,5-diclorofenilisocianato para proporcionar el producto final en forma de un sólido. MS (apci) m/z = 503,1 (M+H), 505,1 (M+3H).

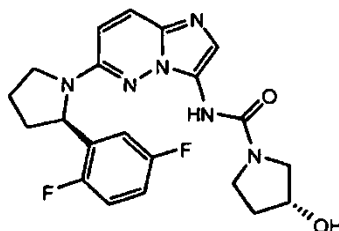
Ejemplo 10



(S)-N-(6-((R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-3-hidroxipirrolidina-1-carboxamida

Preparado según el procedimiento del ejemplo 2, sustituyendo la morfolina por (S)-pirrolidin-3-ol [adquirido en SUVEN Life Sciences] para proporcionar el producto final en forma de un sólido (79 mg, rendimiento del 68%). MS (apci) m/z = 429,2 (M+H).

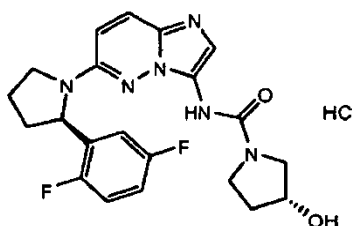
Ejemplo 11



(R)-N-(6-((R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-3-hidroxipirrolidina-1-carboxamida

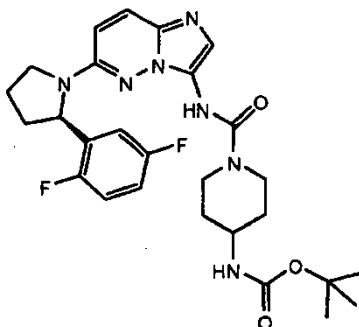
Preparado según el procedimiento del ejemplo 2, sustituyendo la morfolina por (R)-pirrolidin-3-ol para proporcionar el producto final en forma de un sólido (8 mg, rendimiento del 77%). MS (apci) m/z = 429,2 (M+H).

Ejemplo 11A

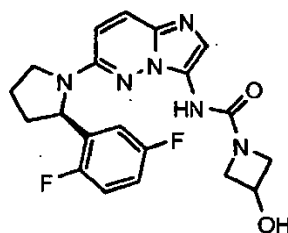


Hidrocloreuro de (R)-N-(6-((R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-3-hidroxipirrolidina-1-carboxamida

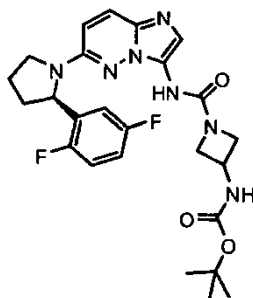
A una solución en metanol (1 ml) de (S)-N-(6-((R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-3-hidroxipirrolidina-1-carboxamida (10,1 mg, 0,0236 mmol) se le añadió HCl en forma de una solución en dioxano (30 µl). Después de 30 minutos, la reacción se concentró para proporcionar hidrocloreuro de (S)-N-(6-((R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-3-hidroxipirrolidina-1-carboxamida en forma de un sólido de color amarillo.

Ejemplo 121-(6-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-ilcarbamoyl)piperidin-4-ilcarbamato de (R)-terc-butilo

Preparado según el método del ejemplo 2, sustituyendo la morfolina con piperidin-4-ilcarbamato de terc-butilo para proporcionar el producto final en forma de un sólido (10 mg, rendimiento del 76%). MS (apci) m/z = 542,2 (M+H).

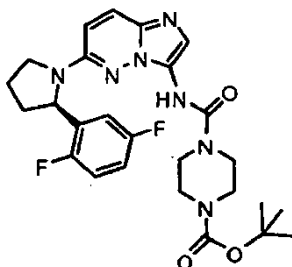
Ejemplo 13(R)-N-(6-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-3-hidroxiazetidin-1-carboxamida

A una solución en DCM (1 ml) de (R)-6-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-amina (Preparado B; 50 mg, 0,16 mmol) se añadió CDI (39 mg, 0,24 mmol) a temperatura ambiente en una porción mientras se agitaba. Después de 1 hora de agitación, se añadió en una porción hidrocloreuro de azetidin-3-ol (35 mg, 0,32 mmoles) [adquirido en Oakwood], seguido de la adición de DIEA (83 µl, 0,48 mmol). La mezcla de reacción se sometió a ultrasonidos brevemente para ayudar a romper las partículas sólidas del material azetidina. Después de 30 minutos de agitación a temperatura ambiente, la reacción se concentró y se purificó directamente por cromatografía en columna de fase inversa, eluyendo con 5 a 50% de acetonitrilo/agua para proporcionar el producto final en forma de un sólido amarillento pálido (65 mg, rendimiento del 99%). MS (apci) m/z = 415,2 (M+H).

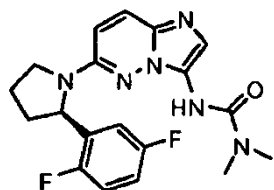
Ejemplo 14

1-(6-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-ilcarbamoil)azetidin-3-ilcarbamato de (R)-terc-butilo

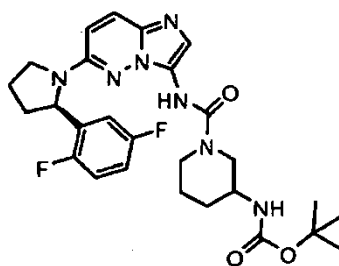
Preparado según el procedimiento del ejemplo 2, sustituyendo la morfolina por azetidin-3-ilcarbamato de terc-butilo para proporcionar el producto final en forma de un sólido (10 mg, rendimiento del 80%). MS (apci) m/z = 514,2 (M+H).

Ejemplo 154-(6-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-ilcarbamoil)piperazin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo

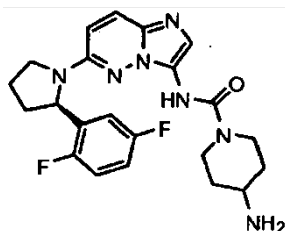
Preparado según el procedimiento del ejemplo 2, sustituyendo la morfolina por piperazin-1-carboxilato de terc-butilo para proporcionar el producto final en forma de un sólido (10 mg, rendimiento del 78%). MS (apci) m/z = 528,2 (M+H).

Ejemplo 16(R)-3-(6-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-1,1-dimetilurea

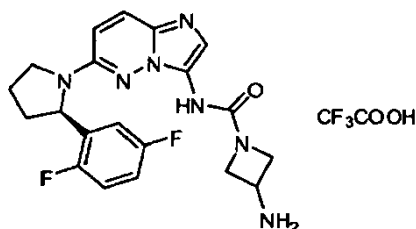
Preparado según el procedimiento del ejemplo 2, sustituyendo la morfolina con dimetilamina para proporcionar el producto final en forma de un sólido (8 mg, rendimiento del 85%). MS (apci) m/z = 387,2 (M+H).

Ejemplo 171-(6-((R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-ilcarbamoil)piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo

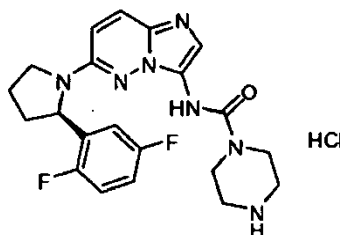
Preparado según el procedimiento del ejemplo 2, sustituyendo la morfolina con piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo para proporcionar el producto final en forma de un sólido (10 mg, rendimiento del 76%). MS (apci) m/z = 542,3 (M+H).

Ejemplo 185 (R)-4-amino-N-(6-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)piperidina-1-carboxamida

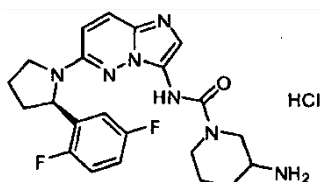
(ejemplo 12, 10 mg, 0,018 mmoles) se disolvió en 0,2 ml de DCM, seguido de la adición de 0,5 ml de solución de HCl 4 N (dioxano) en una porción. Después de agitar a temperatura ambiente durante la noche, la reacción se concentró para producir la forma salina del producto final en forma de un sólido amarillento. MS (apci) $m/z = 442,1$ (M+H).

Ejemplo 1915 Trifluoroacetato de (R)-3-amino-N-(6-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)azetidin-1-carboxamida

1-(6-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-ilcarbamoyl)azetidin-3-ilcarbamato de (R)-terc-butilo (ejemplo 14; 10 mg, 0,019 mmoles) se disolvió en 0,5 ml de 50% de TFA en DCM y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se concentró, se trató con éter, y se concentró de nuevo para producir la forma salina del producto final en forma de un sólido blanco. MS (apci) $m/z = 414,2$ (M+H).

Ejemplo 2025 Hidrocloruro de (R)-N-(6-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)piperazin-1-carboxamida

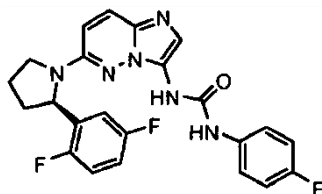
4-(6-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-ilcarbamoyl)piperazin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (ejemplo 15; 10 mg, 0,019 mmoles) se disolvió en 0,2 ml de DCM, seguido de la adición de 0,5 ml de solución de HCl 4 N de (dioxano) en una porción. Después de agitar a temperatura ambiente durante la noche, la reacción se concentró para producir la forma salina del producto final en forma de un sólido amarillento. MS (apci) $m/z = 428,2$ (M+H).

Ejemplo 21

Hidrocloreto de 3-amino-N-(6-((R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)piperidin-1-carboxamida

- 5 1-(6-((R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-ilcarbamoyl)piperidin-3-il-carbamato de terc-butilo (ejemplo 17; 10 mg, 0,018 mmoles) se disolvió en 0,1 ml de DCM, seguido de la adición de 0,5 ml de solución de HCl 4 N (dioxano) en una porción. Después de agitar a temperatura ambiente durante la noche, la reacción se concentró para producir la forma salina del producto final en forma de un sólido amarillento claro. MS (apci) m/z = 442,1 (M+H).

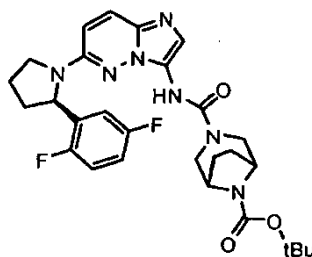
10

Ejemplo 22

- 15 (R)-1-(6-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-3-(4-fluorofenil)urea

Preparado según el ejemplo 5, sustituyendo 3-cianofenilisocianato por 1-fluoro-4-isocianatobenceno para proporcionar el producto final en forma de un sólido. MS (apci) m/z = 453,2 (M+H).

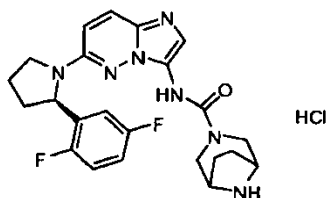
- 20 **Ejemplo 23**



- 25 3-(6-((R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-ilcarbamoyl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de terc-butilo

Preparado según el procedimiento del ejemplo 2, sustituyendo la morfolina por 3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de terc-butilo para proporcionar el producto final en forma de un sólido. MS (apci) m/z = 554,2 (M+H).

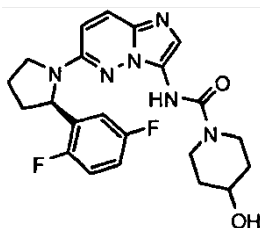
- 30 **Ejemplo 24**



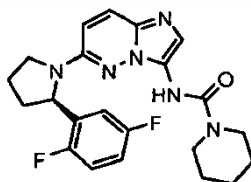
- 35 Hidrocloreto de N-(6-((R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxamida

- 3-(6-((R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-ilcarbamoyl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de terc-butilo (ejemplo 23, 10 mg, 0,018 mmoles) se disolvió en 0,1 ml de DCM, seguido de la adición de 0,5 ml de solución de HCl 4 N (dioxano) en una porción. Después de agitar a temperatura ambiente durante la noche, la reacción se concentró para producir la forma salina del producto final en forma de un sólido amarillento. MS (apci) m/z = 454,1 (M+H).

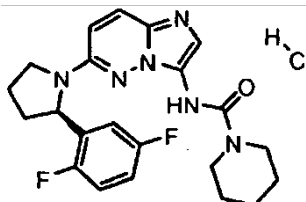
40

Ejemplo 255 (R)-N-(6-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-4-hidroxipiperidin-1-carboxamida

Preparado según el procedimiento del ejemplo 2, sustituyendo la morfolina por piperidin-4-ol para proporcionar el producto final en forma de un sólido. MS (apci) $m/z = 443,2$ (M+H).

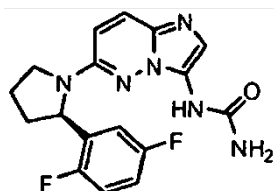
10 **Ejemplo 26**15 (R)-N-(6-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)piperidin-1-carboxamida

Preparado según el procedimiento del ejemplo 2, sustituyendo la morfolina por piperidina, para proporcionar el producto final en forma de un sólido. MS (apci) $m/z = 427,2$ (M+H).

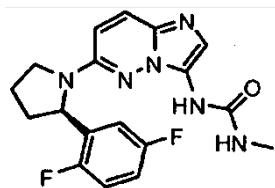
20 **Ejemplo 26A**25 Hidrocloreuro de (R)-N-(6-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)piperidin-1-carboxamida

A una solución en metanol (1 ml) de (R)-N-(6-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)piperidin-1-carboxamida (4,9 mg, 0,011 mmol) se le añadió HCl en forma de una solución en dioxano (30 μ l). Después de 30 minutos, la reacción se concentró para proporcionar hidrocloreuro de (R)-N-(6-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)piperidin-1-carboxamida (4,2 mg, 0,0091 mmol, rendimiento del 79%) en forma de un sólido amarillo. MS (apci) $m/z = 427,4$ (M+H).

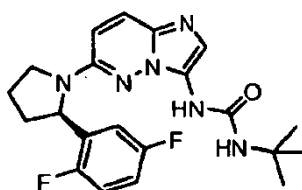
30

Ejemplo 2735 (R)-1-(6-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)urea

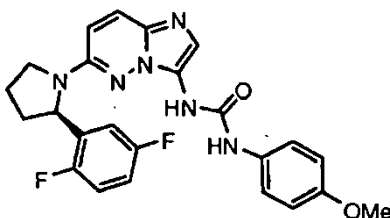
Preparado según el procedimiento del ejemplo 2, sustituyendo la morfolina con amoníaco, para proporcionar el producto final en forma de un sólido. MS (apci) $m/z = 359,2$ (M+H).

Ejemplo 285 (R)-1-(6-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-3-metilurea

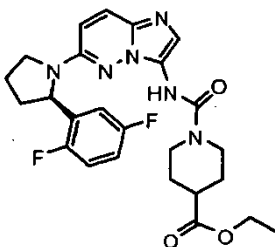
Preparado según el procedimiento del Ejemplo 2, sustituyendo la morfolina por metilamina, para proporcionar el producto final en forma de un sólido. MS (apci) $m/z = 373,2$ (M+H).

10 **Ejemplo 29**15 (R)-1-terc-butyl-3-(6-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)urea

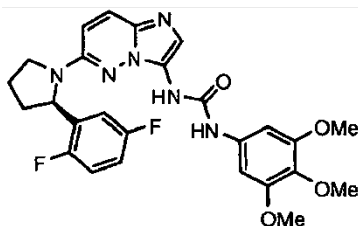
Preparado según el Ejemplo 5, sustituyendo 3-cianofenilisocianato con 2-isocianato-2-metilpropano, para proporcionar el producto final en forma de un sólido. MS (apci) $m/z = 415,2$ (M+H).

20 **Ejemplo 30**(R)-1-(6-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-3-(4-metoxifenil)urea

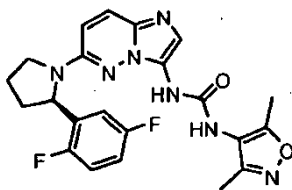
25 Preparado según el Ejemplo 5, sustituyendo 3-cianofenilisocianato con 1-isocianato-4-metoxibenceno para proporcionar el producto final en forma de un sólido (7,5 mg, rendimiento del 85%). MS (apci) $m/z = 465,2$ (M+H).

Ejemplo 3130 (R)-acetato de 1-(6-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-ilcarbamoyl)piperidin-4-carboxilato de (R)etilo

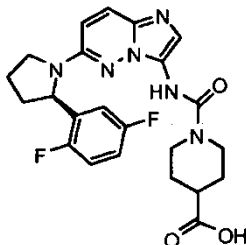
35 Preparado según el procedimiento del ejemplo 2, sustituyendo la morfolina por piperidin-4-carboxilato de etilo, para proporcionar el producto final en forma de un sólido. MS (apci) $m/z = 499,2$ (M+H).

Ejemplo 325 (R)-1-(6-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-3-(3,4,5-trimethoxifenil)urea

Preparado según el Ejemplo 5, sustituyendo 3-cianofenilisocianato por 5-isocianato-1,2,3-trimetoxibenceno para proporcionar el producto final en forma de un sólido (3,2 mg, rendimiento del 32%) MS (apci) m/z = 525,2 (M+H).

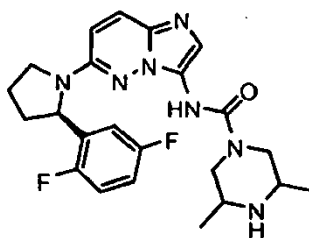
10 **Ejemplo 33**15 (R)-1-(6-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-3-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)urea

Preparado según el Ejemplo 5, sustituyendo 3-cianofenilisocianato con 4-isocianato-3,5-dimetilisoxazol, para proporcionar el producto final en forma de un sólido (8,1 mg, rendimiento del 94%). MS (apci) m/z = 454,2 (M+H).

20 **Ejemplo 34**

Ácido (R)-1-(6-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-imidazo[1,2-b]piridazin-3-ilcarbamoyl)-piperidin-4-carboxílico

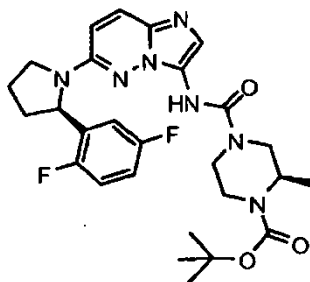
25 1-(6-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-imidazo[1,2-b]piridazin-3-ilcarbamoyl)piperidin-4-carboxilato de (R)-etilo (ejemplo 31, 9,2 mg, 0,018 mmoles) se disolvió en una mezcla disolvente de THF:MeOH:agua (2:2:1 v/v; 0,2 ml), seguido de adición de hidróxido de litio monohidratado (2,3 mg, 0,055 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante la noche, la reacción se diluyó con agua (1 ml), se acidificó con ácido cítrico al 10%, y se extrajo con EtOAc (3 x 1 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron, y el material bruto se purificó por
30 cromatografía en columna de fase inversa, eluyendo con 5 a 55% de MeOH/agua para proporcionar el producto final en forma de un sólido. MS (apci) m/z = 471,2 (M+H).

Ejemplo 35

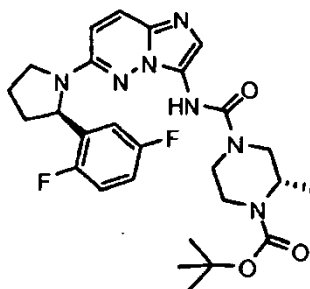
35

N-(6-((R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-3,5-dimetilpiperazin-1-carboxamida

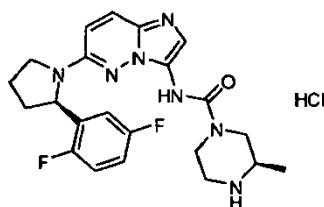
Preparado según el procedimiento del ejemplo 2, sustituyendo la morfolina por 2,6-dimetilpiperazina para proporcionar el producto final en forma de un polvo espumoso amarillento (7,5 mg, rendimiento del 61%). MS (apci) $m/z = 456,2$ (M+H).

Ejemplo 364-(6-((R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-ilcarbamoyl)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo

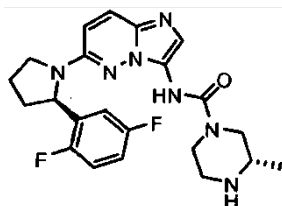
Preparado según el procedimiento del ejemplo 2, sustituyendo la morfolina por 2-metilpiperazin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo, para proporcionar el producto final en forma de un polvo de color blanco espumoso (12 mg, rendimiento del 82%). MS (apci) $m/z = 542,2$ (M+H).

Ejemplo 374-(6-((R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-ilcarbamoyl)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de (S)-terc-butilo

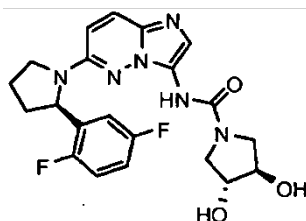
Preparado según el procedimiento del ejemplo 2, sustituyendo la morfolina por 2-metilpiperazin-1-carboxilato de (S)-terc-butilo para proporcionar el producto deseado en forma de un polvo blanquecino espumoso (10 mg, rendimiento del 69%). MS (apci) $m/z = 542,2$ (M+H).

Ejemplo 38Hidrocloreto de (R)-N-(6-((R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-3-metilpiperazin-1-carboxamida

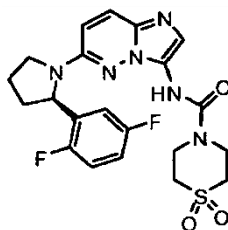
A un vial de reacción que contiene 4-(6-((R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-ilcarbamoyl)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (ejemplo 36; 12 mg, 0,022 mmol) se le añadió 0,5 ml de solución 4 N de HCl (dioxano) en una porción. Después de agitar a temperatura ambiente durante 4 horas, se concentró la reacción. El residuo sólido resultante se trató con éter y se concentró de nuevo para producir la forma salina del producto final en forma de un polvo amarillento pálido. MS (apci) $m/z = 442,2$ (M+H).

Ejemplo 395 (S)-N-(6-((R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-3-metilpiperazin-1-carboxamida

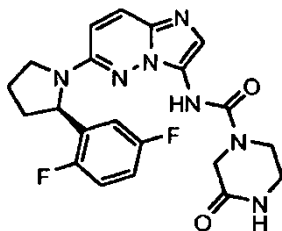
Preparado según el procedimiento del ejemplo 38, sustituyendo 4-(6-((R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-ilcarbamoyl)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo por 4-(6-((R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-ilcarbamoyl)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de (S)-terc-butilo (ejemplo 37). El producto final fue un polvo amarillento pálido fino. MS (apci) m/z = 442,2 (M+H).

Ejemplo 4015 (3R,4R)-N-(6-((R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-3,4-dihidroxipirrolidin-1-carboxamida

Preparado según el procedimiento del ejemplo 2, sustituyendo la morfolina por (3R,4R)-pirrolidina-3,4-diol [obtenida a partir de la desprotección de bencilo de (3R,4R)-1-bencilpirrolidina-3,4-diol disponible en el mercado] para proporcionar el producto final en forma de un sólido (11 mg, 92% de rendimiento). MS (apci) m/z = 445,2 (M+H).

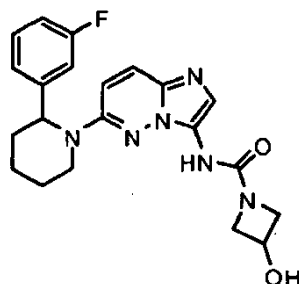
Ejemplo 4125 (R)-1-(6-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-imidazo[1,2-b]piridazin-3-ilcarbamoyl)piperidin-4-sulfona

Preparado según el procedimiento del ejemplo 2, sustituyendo la morfolina por piperidin-4-sulfona para proporcionar el producto final en forma de un sólido (10 mg, rendimiento del 78%). MS (apci) m/z = 477,2 (M+H).

Ejemplo 4235 (R)-N-(6-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-3-oxopiperazin-1-carboxamida

Preparado según el procedimiento del ejemplo 2, sustituyendo la morfolina por piperazin-2-ona para proporcionar el producto final en forma de un sólido (10 mg, rendimiento del 84%). MS (apci) m/z = 442,1 (M+H).

Ejemplo 43



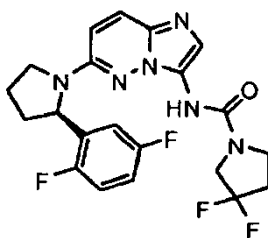
N-(6-(2-(3-fluorofenil)piperidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-3-hidroxiacetidin-1-carboxamida

Etapa 1: Preparación de 6-(2-(3-fluorofenil)piperidin-1-il)-3-nitroimidazo[1,2-b]piridazina: A un tubo de reacción a presión se cargaron 6-cloro-3-nitroimidazo[1,2-b]piridazina (450 mg, 2,27 mmol), 2-(3-fluorofenil)piperidina (609 mg, 3,40 mmoles, adquirido de ChemBridge) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0,51 ml, 2,95 mmol), seguido de la adición de 1,0 ml de n-butanol. A continuación, la mezcla de reacción se selló y se agitó a 180°C durante 24 horas. Una vez terminada, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se diluyó con agua y EtOAc. Se separó la capa orgánica, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc dos veces. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna de sílice, eluyendo con 20 a 50% de EtOAc en hexanos para proporcionar el producto deseado para la etapa siguiente.

Etapa 2: Preparación de 6-(2-(3-fluorofenil)piperidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-amina: Una mezcla de 6-(2-(3-fluorofenil)piperidin-1-il)-3-nitroimidazo[1,2-b]piridazina (50 mg, 0,146 mmol) y SnCl₂ dihidratado (165 mg, 0,732 mmol) en 5 ml de EtOH se agitó en primer lugar a 70°C durante 30 minutos, después se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. Se añadieron al residuo sólido EtOAc y agua (10 ml de cada uno), seguido de solución acuosa de Na₂CO₃ (2 ml x 2 N) para obtener un cambio de fase. La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄ y se concentraron para proporcionar el producto para la etapa siguiente.

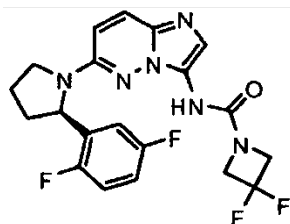
Etapa 3: Preparación de N-(6-(2-(3-fluorofenil)piperidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-3-hidroxiacetidin-1-carboxamida: A una solución en DCM (2 ml) de 6-(2-(3-fluorofenil)piperidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-amina (45 mg, 0,14 mmol) se añadió CDI (35 mg, 0,22 mmol) a temperatura ambiente en una porción. Después de agitar durante cinco horas, se añadió hidrócloruro de azetidin-3-ol (54 mg, 0,33 mmol) en una porción, seguido de DIEA (0,05 ml, 0,29 mmoles), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se diluyó con DCM, se lavó con agua, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El producto bruto se purificó por columna de fase inversa, eluyendo con 0 a 55% de CH₃CN/agua para obtener el producto deseado en forma de un sólido (30 mg, rendimiento del 51%). MS (apci) m/z = 411,2 (M+H).

Ejemplo 44



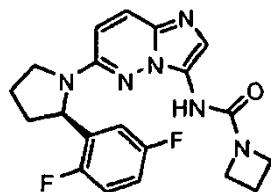
(R)-N-(6-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-3,3-difluoropirrolidina-1-carboxamida

Preparado según el ejemplo 13, sustituyendo hidrócloruro de azetidin-3-ol por hidrócloruro de 3,3-difluoropirrolidina para proporcionar el producto final en forma de un sólido blanco. MS (apci) m/z = 449,2 (M+H).

Ejemplo 45

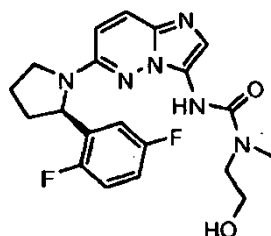
5 (R)-N-(6-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-3,3-difluoroazetidin-1-carboxamida

Preparado según el ejemplo 13, sustituyendo hidrocloreto de azetidin-3-ol por hidrocloreto de 3,3-difluoroazetidina para proporcionar el producto final en forma de un sólido (20 mg, rendimiento del 77%). MS (apci) m/z = 435,2 (M+H).

Ejemplo 46

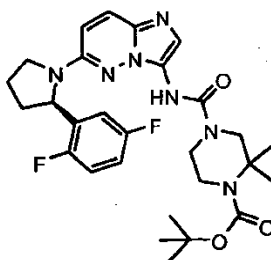
15 (R)-N-(6-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)azetidin-1-carboxamida

Preparado según el ejemplo 13, sustituyendo hidrocloreto de azetidin-3-ol por azetidina para obtener el producto final en forma de un sólido (20 mg, rendimiento del 77%). MS (apci) m/z = 399,2 (M+H).

Ejemplo 47

25 (R)-3-(6-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-1-(2-hidroxietil)-1-metilurea

Preparado según el Ejemplo 13, sustituyendo hidrocloreto de azetidin-3-ol con 2-(metilamino)etanol para producir el producto final en forma de un sólido (20 mg, rendimiento del 81%). MS (apci) m/z = 417,2 (M+H).

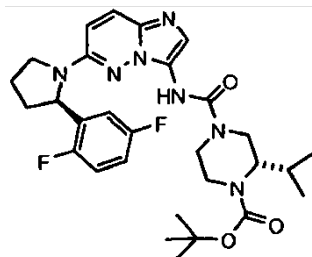
Ejemplo 48

35 4-(6-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-ilcarbamoyl)-2,2-dimetilpiperazin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo

Preparado según el procedimiento del ejemplo 2, sustituyendo la morfolina por 2,2-dimetil-1-carboxilato de terc-butilo para proporcionar el producto final en forma de un sólido (40 mg, rendimiento del 91%). MS (apci) m/z = 556,3

(M+H).

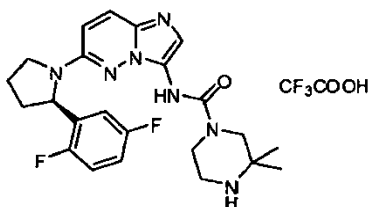
Ejemplo 49



4-(6-((R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-ilcarbamoyl)-2-isopropilpiperazin-1-carboxilato de (S)-terc-butilo

Preparado según el procedimiento del ejemplo 2, sustituyendo la morfolina por 2-isopropilpiperazin-1-carboxilato de (S)-terc-butilo para proporcionar el producto final en forma de un sólido espumoso blanco (42 mg, rendimiento del 93%). MS (apci) m/z = 570,3 (M+H).

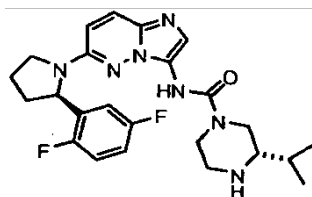
Ejemplo 50



Trifluoroacetato de (R)-N-(6-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-3,3-dimetilpiperazin-1-carboxamida

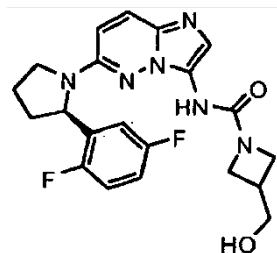
A un vial de reacción que contiene 4-(6-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-ilcarbamoyl)-2,2-dimetilpiperazin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (ejemplo 48, 33,5 mg, 0,06 mmoles) se le añadió 1 ml de TFA/DCM (1:1 v/v) y se dejó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de la eliminación del disolvente, el aceite bruto se trató con éter y dio la sal de TFA del producto en forma de un sólido blanco. MS (apci) m/z = 456,2 (M+H).

Ejemplo 51



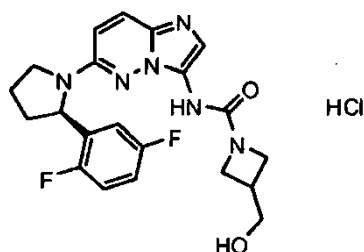
(S)-N-(6-((R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-3-isopropilpiperazin-1-carboxamida

Preparado según el procedimiento del ejemplo 50, sustituyendo 4-(6-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-ilcarbamoyl)-2,2-dimetil-1-carboxilato de (R)-terc-butilo por 4-(6-((R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-ilcarbamoyl)-2-isopropilpiperazin-1-carboxilato de (S)-terc-butilo (ejemplo 49). El producto final era un sólido blanco fino. MS (apci) m/z = 470,2 (M+H).

Ejemplo 525 (R)-N-(6-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-3-(hidroximetil)azetidin-1-carboxamida

Preparado según el Ejemplo 13, sustituyendo hidrocloreto de azetidin-3-ol con hidrocloreto de azetidin-3-ilmetanol para dar el producto final en forma de un sólido amarillento pálido (18 mg, rendimiento del 53%). MS (apci) m/z = 429,2 (M+H).

10

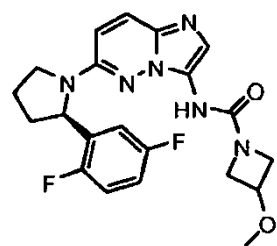
Ejemplo 52A15 Hidrocloreto de (R)-N-(6-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-3-(hidroximetil)azetidin-1-carboxamida

A una solución en metanol (1 ml) de (R)-N-(6-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-3-(hidroximetil)azetidin-1-carboxamida (9,9 mg, 0,0231 mmol) se le añadió HCl en forma de una solución en dioxano (30 µl). Después de 30 minutos, la reacción se concentró para proporcionar (R)-N-(6-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-3-(hidroximetil)azetidin-1-carboxamida (10,2 mg, 0,0219 mmol, rendimiento 94,9%) en forma de un sólido amarillo. MS (apci) m/z = 429,4 (M+H).

20

Ejemplo 53

25

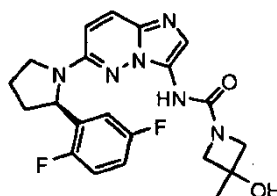
(R)-N-(6-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-3-metoxiazetidin-1-carboxamida

Preparado según el ejemplo 13, sustituyendo hidrocloreto de azetidin-3-ol por hidrocloreto de 3-metoxiazetidina para proporcionar el producto final en forma de un sólido amarillento pálido (60 mg, rendimiento del 88%). MS (apci) m/z = 429,2 (M+H).

30

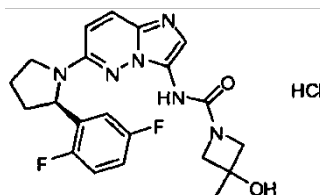
Ejemplo 54

35

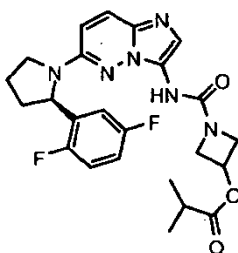


(R)-N-(6-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-3-hidroxi-3-metilazetidin-1-carboxamida

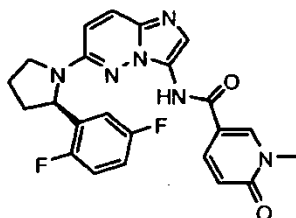
Preparado según el ejemplo 13, sustituyendo hidrocloreto de azetidin-3-ol por hidrocloreto de 3-metilazetidin-3-ol para proporcionar el producto final en forma de un sólido amarillento pálido (63 mg, rendimiento del 93%). MS (apci) $m/z = 429,2$ (M+H).

Ejemplo 54AHidrocloreto de (R)-N-(6-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-3-hidroxi-3-metilazetidin-1-carboxamida

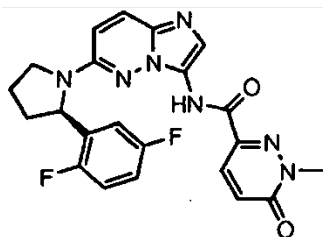
A una solución en metanol (1 ml) de (R)-N-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxi-3-metilazetidin-1-carboxamida (10,2 mg, 0,0238 mmol) se le añadió HCl en forma de una solución en dioxano (30 μ l). Después de 30 minutos, la reacción se concentró para proporcionar hidrocloreto de (R)-N-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxi-3-metilazetidin-1-carboxamida (8,3 mg, 0,0179 mmol, rendimiento del 75,0%) en forma de un sólido amarillo.

Ejemplo 55Isobutirato de (R)-1-(6-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-3-hidroxi-3-metilazetidin-1-carboxamida

(R)-N-(6-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-3-hidroxi-3-metilazetidin-1-carboxamida (ejemplo 13; 21,5 mg, 0,05 mmoles) se disolvió en primer lugar en 0,5 ml de DMF, seguido de la adición de anhídrido isobutírico (24 mg, 0,15 mmol) y unas pocas gotas de DIEA. Después de agitación durante la noche a temperatura ambiente, el material bruto se concentró y se purificó directamente por cromatografía sobre sílice, eluyendo con 3 a 8% de MeOH en DCM para proporcionar el producto final en forma de un sólido espumoso beige (12 mg, rendimiento del 50%). MS (apci) $m/z = 485,2$ (M+H).

Ejemplo 56(R)-N-(6-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida

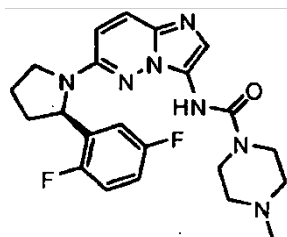
Preparado según el Ejemplo 4, sustituyendo el ácido 4-(metilsulfonamido)benzoico por ácido 1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxílico para proporcionar el producto final en forma de un sólido amarillento (16 mg, rendimiento del 37%). MS (apci) $m/z = 451,2$ (M+H).

Ejemplo 57

- 5 (R)-N-(6-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carboxamida

Preparado según el ejemplo 4, sustituyendo el ácido 4-(metilsulfonamido)benzoico por ácido 1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carboxílico. La luz suspensión pesada amarillenta clara resultante se filtró al vacío, y el sólido se enjuagó con acetonitrilo y éter, dando el primer lote de producto puro en forma de un polvo de color amarillo (52 mg). Un segundo lote de producto se obtuvo tratando el concentrado filtrado del anterior con cromatografía de fase inversa, eluyendo con 5 a 60% de acetonitrilo/agua (producto total de la combinación de dos lotes: 65 mg, rendimiento del 91%). MS (apci) m/z = 452,3 (M+H).

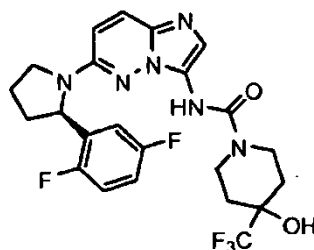
15 **Ejemplo 58**



- 20 (R)-N-(6-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-4-metilpiperazin-1-carboxamida

Preparado según el procedimiento del ejemplo 2, sustituyendo la morfolina por 1-metilpiperazina, para proporcionar el producto final en forma de un sólido espumoso amarillento pálido (4,5 mg, rendimiento del 63%). MS (apci) m/z = 442,1 (M+H).

25 **Ejemplo 59**

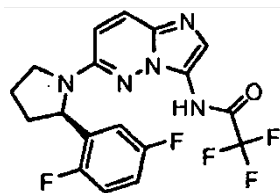


- 30 (R)-N-(6-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-4-hidroxi-4-(trifluorometil)piperidin-1-carboxamida

Preparado según el ejemplo 13, sustituyendo hidrocloreto de azetidina-3-ol por 4-(trifluorometil)piperidina-4-ol, para proporcionar el producto final en forma de un sólido amarillento pálido (35 mg, rendimiento del 86%). MS (apci) m/z = 511,2 (M+H).

35

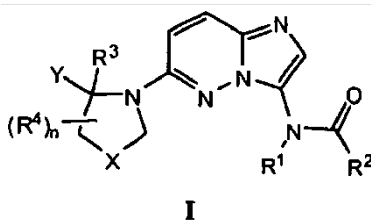
Ejemplo 60

5 (R)-N-(6-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-2,2,2-trifluoroacetamida

Una solución en DCM (1 ml) de (R)-6-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-amina (Preparado B; 50 mg, 0,16 mmoles) se enfrió en un baño de hielo, seguido de la adición de anhídrido 2,2,2-trifluoroacético (24 μ l, 0,17 mmol) y piridina (14 μ l, 0,17 mmol) gota a gota. El baño de hielo se retiró después de la adición de reactivo y la reacción se calentó a temperatura ambiente. Después de agitar durante una hora, la reacción se concentró y se purificó directamente por cromatografía en columna de fase inversa, eluyendo con 5 a 70% de acetonitrilo/agua para proporcionar el producto final en forma de un polvo blanquecino (45 mg, rendimiento del 69%). MS (apci) m/z = 412,3 (M+H).

REIVINDICACIONES

1. Compuesto que presenta la fórmula general I:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

R^1 es H o (alquilo 1-6C);

R^2 es NR^bR^c , alquilo(1-4C), fluoroalquilo(1-4C), CF_3 , hidroxialquilo(1-4C), -(alquilo 1-4C)hetAr¹, -(alquilo 1-4C)NH(alquilo 1-4C), hetAr², hetCic¹, hetCic², fenilo que está opcionalmente sustituido con $NHSO_2$ (alquilo 1-4C), o cicloalquilo(3-6C) que está opcionalmente sustituido con (alquilo 1-4C), CN, OH, CF_3 , CO_2 (alquilo 1-4C) o CO_2H ;

R^b es H o (alquilo 1-6C);

R^c es H, alquilo(1-4C), hidroxialquilo(1-4C), hetAr³, o fenilo, en el que dicho fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de entre halógeno, CN, CF_3 y -O(alquilo 1-4C),

o NR^bR^c forma un anillo heterocíclico de 4 eslabones que presenta un átomo de nitrógeno en el anillo, en el que dicho anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de entre halógeno, OH, (alquilo 1-4C), alcoxi (1-4C), -OC(=O)(alquilo 1-4C), NH_2 , -NHC(=O)O(alquilo 1-4C) e hidroxialquilo(1-4C),

o NR^bR^c forma un anillo heterocíclico de 5 a 6 eslabones que presenta un heteroátomo en el anillo que es nitrógeno y que presenta opcionalmente un segundo heteroátomo en el anillo o un grupo seleccionado de entre N, O y SO_2 , en el que el anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de entre OH, halógeno, CF_3 , alquilo(1-4C), CO_2 (alquilo 1-4C), CO_2H , NH_2 , NHC(=O)O(alquilo 1-4C) y oxo,

o NR^bR^c forma un anillo heterocíclico con puente de 7 a 8 eslabones que presenta 1 a 2 átomos de nitrógeno en el anillo y opcionalmente sustituido con CO_2 (alquilo 1-4C);

hetAr¹ es un anillo heteroarilo de 5 eslabones que presenta 1 a 3 átomos de nitrógeno en el anillo;

hetAr² es un anillo heteroarilo de 5 a 6 eslabones que presenta por lo menos un átomo de nitrógeno en el anillo y que presenta opcionalmente un segundo heteroátomo en el anillo independientemente seleccionado de entre N y S, en el que dicho anillo heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de entre (alquilo 1-4C), halógeno, -alcoxi (1-4C) y NH(alquilo 1-4C);

hetCic¹ es un anillo azacíclico de 4 a 6 eslabones unido a carbono, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de entre (alquilo 1-4C), CO_2H y CO_2 (alquilo 1-4C);

hetCic² es un anillo de piridinona o piridazinona sustituido con un sustituyente seleccionado de entre alquilo(1-4C);

hetAr³ es un anillo de heteroarilo de 5 a 6 eslabones que presenta 1 a 2 heteroátomos en el anillo independientemente seleccionados de entre N y O y opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de entre alquilo(1-4C);

Y es un anillo de fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de entre halógeno, alcoxi (1-4C), CF_3 y CHF_2 , o un anillo de heteroarilo de 5 a 6 eslabones que presenta un heteroátomo en el anillo seleccionado de entre N y S;

X es nulo, $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2O-$ o $-CH_2NR^d-$;

R^d es H o (alquilo 1-4C);

R^3 es H o (alquilo 1-4C);

cada R^4 se selecciona independientemente de entre halógeno, alquilo(1-4C), OH, alcoxi (1-4C), NH_2 , NH (alquilo 1-4C) y CH_2OH ; y

n es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6.

2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R^2 es NR^bR^c .

3. Compuesto según la reivindicación 1 o 2, en el que:

NR^bR^c forma un anillo heterocíclico de 4 eslabones que presenta un átomo de nitrógeno en el anillo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de entre halógeno, OH, (alquilo 1-4C), alcoxi (1-4C), $-OC(=O)$ (alquilo 1-4C), NH_2 , $-NHC(=O)O$ (alquilo 1-4C) e hidroxialquilo(1-4C),

o NR^bR^c forma un anillo heterocíclico de 5 a 6 eslabones que presenta un heteroátomo en el anillo que es nitrógeno y que presenta opcionalmente un segundo heteroátomo en el anillo o un grupo seleccionado de entre N, O y SO_2 , en el que el anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de entre OH, halógeno, CF_3 , alquilo(1-4C), CO_2 (alquilo 1-4C), CO_2H , NH_2 , $NHC(=O)O$ (alquilo 1-4C) y oxo,

o NR^bR^c forma un anillo heterocíclico en puente de 7 a 8 eslabones que presenta 1 a 2 átomos de nitrógeno en el anillo y está opcionalmente sustituido con CO_2 (alquilo 1-4C).

4. Compuesto según la reivindicación 1 o 2, en el que:

R^b es H o (alquilo 1-6C); y

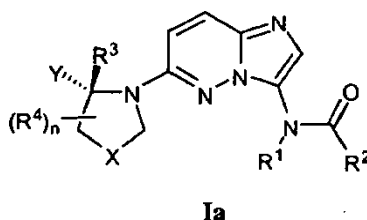
R^c es H, alquilo(1-4C), hidroxialquilo(1-4C), $hetAr^3$, o fenilo, en el que dicho fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de entre halógeno, CN, CF_3 y $-O$ (alquilo 1-4C).

5. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R^2 es alquilo(1-4C), fluoroalquilo(1-4C), CF_3 , $-(alquilo 1-4C)hetAr^1$, $-(alquilo 1-4C)NH(alquilo 1-4C)$.

6. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que X es nulo, $-CH_2-$ o $-CH_2CH_2-$.

7. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que Y es un anillo fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de entre halógeno, alcoxi (1-4C), CF_3 y CHF_2 .

8. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que Y presenta la configuración absoluta de la figura 1a:



9. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que R^3 es H.

10. Compuesto según la reivindicación 1, en el que:

R^1 es H o (alquilo 1-6C);

R^2 es NR^bR^c ;

NR^bR^c forma un anillo heterocíclico de 4 eslabones que presenta un átomo de nitrógeno en el anillo, en el que dicho anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de entre halógeno, OH, (alquilo 1-4C), alcoxi (1-4C), $-OC(=O)$ (alquilo 1-4C), NH_2 , $-NHC(=O)O$ (alquilo 1-4C) e hidroxialquilo(1-4C),

o NR^bR^c forma un anillo heterocíclico de 5 a 6 eslabones que presenta un heteroátomo en el anillo que es

nitrógeno y que presenta opcionalmente un segundo heteroátomo en el anillo o un grupo seleccionado de entre N, O y SO₂, en el que el anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de entre OH, halógeno, CF₃, alquilo(1-4C), CO₂(alquilo 1-4C), CO₂H, NH₂, NHC(=O)O(alquilo 1-4C) y oxo;

Y es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de entre halógeno, alcoxi (1-4C), CF₃ y CHF₂;

X es nulo, -CH₂-, o -CH₂CH₂-;

R³ es H o (alquilo 1-4C);

cada R⁴ se selecciona independientemente de entre halógeno, alquilo(1-4C), OH, alcoxi (1-4C), NH₂, NH(alquilo 1-4C) y CH₂OH; y

n es 0, 1 o 2.

11. Compuesto según la reivindicación 10, en el que:

R¹ es H o (alquilo 1-6C);

R² es NR^bR^c;

NR^bR^c forma un anillo heterocíclico de 5 a 6 eslabones que presenta un heteroátomo en el anillo que es nitrógeno y que presenta opcionalmente un segundo heteroátomo en el anillo o un grupo seleccionado de entre N, O y SO₂, en el que el anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de entre OH, halógeno, CF₃, alquilo(1-4C), CO₂(alquilo 1-4C), CO₂H, NH₂, NHC(=O)O(alquilo 1-4C) y oxo;

Y es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de entre halógeno, alcoxi (1-4C), CF₃ y CHF₂;

X es -CH₂-;

R³ es H o (alquilo 1-4C);

cada R⁴ se selecciona independientemente de entre halógeno, alquilo(1-4C), OH, alcoxi (1-4C), NH₂, NH(alquilo 1-4C) y CH₂OH; y

n es 0, 1 o 2.

12. Compuesto según la reivindicación 11, en el que el anillo heterocíclico formado por NR^bR^c está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de entre OH, F, NH₂, CO₂H, CO₂Et, NHCO₂C(CH₃)₃, CF₃, metilo, etilo, isopropilo, CO₂C(CH₃)₃ y oxo.

13. Compuesto según la reivindicación 12, en el que Y es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno.

14. Compuesto según la reivindicación 10, en el que:

R¹ es H o (alquilo 1-6C);

R² es NR^bR^c;

NR^bR^c forma un anillo heterocíclico de 4 eslabones que presenta un átomo de nitrógeno en el anillo, en el que dicho anillo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de entre halógeno, OH, (alquilo 1-4C), alcoxi (1-4C), -OC(=O)(alquilo 1-4C), NH₂, -NHC(=O)O(alquilo 1-4C) e hidroxialquilo(1-4C);

Y es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de entre halógeno, alcoxi (1-4C), CF₃ y CHF₂;

X es -CH₂-;

R³ es H o (alquilo 1-4C);

cada R^4 se selecciona independientemente de entre halógeno, alquilo(1-4C), OH, alcoxi (1-4C), NH_2 , NH (alquilo 1-4C) y CH_2OH ; y

n es 0, 1 o 2.

15. Compuesto según la reivindicación 14, en el que el anillo heterocíclico formado por NR^bR^c está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados de entre F, OH, metilo, OMe, $OC(=O)C(CH_3)_2$, NH_2 , $-NHC(=O)OC(CH_3)_3$ y CH_2OH .

16. Compuesto según la reivindicación 15, en el que Y es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno.

17. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 10 a 16, en el que n es cero o uno.

18. Compuesto según la reivindicación 17, en el que R^3 es hidrógeno.

19. Compuesto según la reivindicación 18, en el que R^1 es hidrógeno.

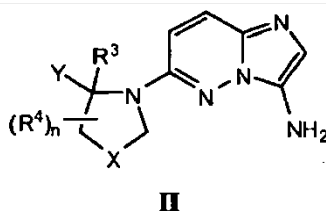
20. Composición farmacéutica, que comprende un compuesto de fórmula I como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

21. Compuesto de fórmula I como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su utilización en el tratamiento del dolor, del cáncer, de la inflamación, de la enfermedad neurodegenerativa o de la infección por *Trypanosoma cruzi* en un mamífero.

22. Compuesto de fórmula I como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su utilización en el tratamiento de una enfermedad osteolítica en un mamífero.

23. Procedimiento para la preparación de un compuesto según la reivindicación 1, que comprende:

(a) para un compuesto de fórmula I en la que R^2 es NR^bR^c , hacer reaccionar un compuesto correspondiente de fórmula II



con un compuesto que presenta la fórmula HNR^bR^c en presencia de un reactivo de acoplamiento; o

(b) para un compuesto de fórmula I en la que R^2 es NR^bR^c y R^b es H, hacer reaccionar un compuesto correspondiente de fórmula II con un compuesto que presenta la fórmula $O=C=N-R^c$; o

(c) para un compuesto de fórmula I en la que R^2 es $hetAr^2$ o un anillo fenilo que está opcionalmente sustituido con $NHSO_2$ (alquilo 1-4C), hacer reaccionar un compuesto correspondiente de fórmula II con un compuesto correspondiente que presenta la fórmula $HOC(=O)R^2$ en presencia de un reactivo de acoplamiento y una base; o

(d) para un compuesto de fórmula I en la que R^2 es alquilo(1-4C), fluoroalquilo(1-4C), CF_3 , hidroxialquilo(1-4C), o cicloalquilo(3-6C) que está opcionalmente sustituido con (alquilo 1-4C), CN, OH, CF_3 , CO_2 (alquilo 1-4C) o CO_2H , hacer reaccionar un compuesto correspondiente de fórmula II con un compuesto correspondiente que presenta la fórmula $(R^2CO)_2O$ en presencia de una base; y

retirar o añadir algunos grupos protectores si se desea, y formar una sal si se desea.