

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 539 257**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/5025 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.07.2011 E 11737952 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.03.2015 EP 2598505**

54 Título: **Imidazo[1,2-b]piridazinas sustituidas**

30 Prioridad:

13.10.2010 US 392743 P
28.07.2010 EP 10171006

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
29.06.2015

73 Titular/es:

BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH
(100.0%)
Alfred-Nobel-Str. 10
40789 Monheim, DE

72 Inventor/es:

REHWINKEL, HARTMUT;
HAEGEBARTH, ANDREA;
POLITZ, OLIVER;
NEUHAUS, ROLAND y
BÖMER, ULF

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 539 257 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

Imidazo[1,2-b]piridazinas sustituidas.

Campo de la invención

La invención se refiere a imidazo[1,2-b]piridazinas, un procedimiento para su fabricación y su uso para el tratamiento de neoplasia benigna y maligna.

Antecedentes

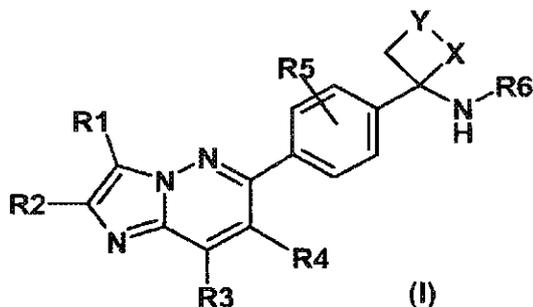
El cáncer es la segunda causa de muerte más frecuente en los Estados Unidos ocasionando 450.000 muertes al año. Aunque se ha realizado un progreso sustancial en la identificación de algunas de las causas de cáncer medioambientales y hereditarias más probables, hay una necesidad de modalidades terapéuticas adicionales que elijan como objetivo el cáncer y enfermedades relacionadas. En particular, hay una necesidad de métodos terapéuticos para tratar enfermedades asociadas al crecimiento/proliferación no regulados. El cáncer es una enfermedad compleja que surge después de un proceso de selección para las células que adquieren capacidades funcionales como supervivencia/resistencia aumentada a la muerte celular programada y un potencial proliferativo ilimitado. Así, se prefiere desarrollar fármacos para tratamiento del cáncer estudiando distintas características de los tumores establecidos. Una ruta que se ha demostrado que media en señales de supervivencia importantes para las células de los mamíferos comprende receptor tirosina cinasas como receptor de factor de crecimiento procedente de plaquetas (PDGF-R), receptor de factor 2/3 de crecimiento epidérmico humano (HER2/3) o el receptor de factor 1 de crecimiento similar a la insulina (IGF-1R) (todos por sus siglas en inglés). Después de activación de los respectivos por ligando, estos receptores activan la ruta de fosfatidilinositol 3-cinasa (Pi3K)/Akt. La ruta de la fosfatidilinositol 3-cinasa (Pi3K)/ proteína cinasa Akt es central para el control del crecimiento, proliferación y supervivencia, celular, conduciendo el progreso de los tumores. Por lo tanto, en la clase de cinasas de señalización específicas de serina-treonina, Akt (proteína cinasa B; PKB) con las isoenzimas Akt1 (PKB α), Akt2 (PKB β) y Akt3 (PKB γ) tiene gran interés para intervención terapéutica. Akt es activada principalmente de una manera dependiente de la Pi3-cinasa y la activación es regulada por el supresor de tumores PTEN (homólogo de fosfatasa y tensina), que actúa esencialmente como antagonista funcional de Pi3K. La ruta Pi3K/Akt regula funciones celulares fundamentales (por ejemplo, transcripción, traducción, crecimiento y supervivencia) y está implicada en enfermedades humanas incluyendo diabetes y cáncer. La ruta con frecuencia está sobreactivada en un amplio intervalo de entidades tumorales incluyendo carcinomas de mama y de próstata. La regulación hacia arriba puede ser debida a sobreexpresión o activación de manera constitutiva de receptores tirosina cinasas (por ej., EGFR, HER2/3), que están aguas arriba y están implicados en su activación directa o mutantes de función de ganancia o de pérdida de algunos de los componentes como pérdida de PTEN o PTEN mutado (Michelle M. Hill, Brian A. Hemmings, *Pharmacology & Therapeutics* 93 (2.002) 243-251). Se fija como objetivo la ruta por alteraciones genómicas incluyendo mutación, multiplicación y reordenamiento más frecuentemente que cualquier otra ruta en cáncer humano, con la posible excepción de las rutas de p53 y retinoblastoma. Las alteraciones de la ruta Pi3K/Akt provocan una cascada de hechos biológicos, que conducen a progresión de tumores, supervivencia, angiogénesis y metástasis. La activación de cinasas Akt activa la absorción de nutrientes aumentada, convirtiendo las células a un metabolismo dependiente de la glucosa que redirige los precursores de lípidos y aminoácidos a procedimientos anabólicos que soportan crecimiento y proliferación celular. Estos fenotipos metabólicos con Akt sobreactivada conducen a tumores malignos que presentan una conversión metabólica a glicolisis aeróbica (el efecto Warburg). Con respecto a esto, se discute que la ruta Pi3K/Akt es central para la supervivencia a pesar de las condiciones de crecimiento desfavorables tales como agotamiento de glucosa o hipoxia. Un aspecto más de la ruta PI3K/Akt activada es proteger las células de la muerte celular programada ("apoptosis") y se considera por lo tanto que transduce una señal de supervivencia. Actuando como un modulador de señalización anti-apoptótica en células tumorales, la ruta Pi3K/Akt, en particular Akt misma es un objetivo para el tratamiento del cáncer (Constantine S. Mitsiades, Nicholas Mitsiades y Michael Koutsilieris, *Current Cancer Drugs Targets*, 2.004, 4, 235-256). Akt activada fosforila y regula diversos objetivos, por ej., BAD, GSK3 o FKHL1, que afectan a diferentes rutas de señalización como supervivencia celular, síntesis de proteínas o movimiento de las células. Esta ruta Pi3K/Akt también desempeña una función principal de la resistencia de células tumorales a tratamientos anti-cáncer convencionales. El bloqueo de la ruta Pi3K/Akt podía inhibir simultáneamente, por lo tanto, la proliferación de células tumorales (por ejemplo, vía la inhibición del efecto metabólico) y sensibilizar hacia agentes pro-apoptóticos. La inhibición de Akt sensibiliza de manera selectiva las células tumorales a estímulos apoptóticos como Trail, Campotecina y Doxorubicina. Dependiendo de los antecedentes genéticos/operaciones moleculares de los tumores, los inhibidores de Akt podían inducir la muerte celular apoptótica en monoterapia también.

A partir de la patente internacional WO 2008/070016 se sabe que se supone que los inhibidores de Akt tricíclicos son inhibidores de cinasa Akt no específicos. No se describen datos para ningún compuesto específico. Se describen diferentes inhibidores de Akt en las patentes internacionales WO 2009/021992, WO 2010088177, WO 2010114780. En una reciente descripción, Y. Li et al (*Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2.009, 19, 834-836 y referencias citadas en la misma) se detalla la dificultad para encontrar inhibidores óptimos de Akt. La potencial aplicación de inhibidores de Akt en múltiples marcos de enfermedad, tales como por ejemplo, cáncer, hace muy deseable el suministro de más inhibidores de Akt además de los disponibles en la actualidad.

Descripción de la invención

Una solución al problema anterior es el suministro de inhibidores alternativos de Akt. Se ha encontrado que los nuevos compuestos de Imidazo[1,2-b]piridazinas sustituidos, que se describen con detalle a continuación, presentan otro perfil distinto de los inhibidores de AKT existentes.

- 5 Según un primer aspecto, la invención se refiere a compuestos de la fórmula (I):



en la que:

R1 es hidrógeno, halógeno, alquenileno-C2-6-C(O)NH₂, alquenileno-C2-6-C(O)OR₁₀ o un grupo seleccionado de: alquilo-C1-6, alquenilo-C2-6, cicloalquilo-C3-7, arilo, heteroarilo,

- 10 en la que dicho grupo está opcionalmente sustituido, una o más veces, de manera idéntica o de manera diferente, con un sustituyente seleccionado de:

hidroxi, halógeno, alquilo-C1-6, haloalquilo-C1-4, hidroxialquilo-C1-4, alcoxi-C1-6, -NR₈R₉, ciano, -C(O)NR₈R₉, -C(O)OR₁₀, -NHC(O)R₁₁, -NHS(O)₂R₁₁, -S(O)₂R₁₁, -S(O)₂NR₈R₉,

R2 es hidrógeno, halógeno, ciano o un grupo seleccionado de alquilo-C1-6, cicloalquilo-C3-7,

- 15 en la que dicho alquilo-C1-6 está opcionalmente sustituido, una o más veces, de manera idéntica o de manera diferente, con un sustituyente seleccionado de: hidroxi, halógeno, alcoxi-C1-6,

R3 es hidrógeno, alquilo-C1-6, cicloalquilo-C3-7,

R4 es fenilo opcionalmente sustituido, una o más veces, de manera idéntica o de manera diferente, con un sustituyente seleccionado de: alquilo-C1-6, halógeno, ciano,

- 20 R5 es hidrógeno, halógeno,

R6 es hidrógeno, alquilo-C1-6,

R8, R9 que pueden ser iguales o diferentes, son hidrógeno, alquilo-C1-4 o cicloalquilo-C3-7, en la que dicho alquilo-C1-4 y cicloalquilo-C3-7 está opcionalmente sustituido de la misma manera o de manera diferente una o más veces con halógeno, hidroxi, mono- o di-alquilamino-C1-4, alcoxi-C1-4 o

- 25 en el caso de -NR₈R₉, R8 y R9 junto con el nitrógeno a que están unidos pueden formar también un anillo heterocíclico-C3-6,

R10 es hidrógeno, alquilo-C1-6,

R11 es alquilo-C1-4 (opcionalmente sustituido de la misma manera o de manera diferente una o más veces con halógeno, hidroxi) o cicloalquilo-C3-7,

- 30 X es -(CH₂)_n,

n es 0, 1, 2 ó 3,

Y es -CH₂-, -CH(OH)-,

o un N-óxido, una sal, un tautómero o un estereoisómero de dicho compuesto o una sal de dicho N-óxido, tautómero o estereoisómero.

- 35 Un aspecto más de la invención son compuestos según las reivindicaciones 1 ó 2, en los que:

R1 es hidrógeno, halógeno, alquenilo-C2-3-C(O)NH₂, alquenilo-C2-3-C(O)OR₁₀ o un grupo seleccionado de alquilo-

C1-3, alqueno-C2-3, arilo, heteroarilo, en los que dicho grupo está opcionalmente sustituido, una o más veces, de manera idéntica o de manera diferente, con un sustituyente seleccionado de: hidroxilo, halógeno, alquilo-C1-3, haloalquilo-C1-3, hidroxialquilo-C1-3, alcoxi-C1-3, -NR8R9, ciano, -C(O)NR8R9, -C(O)OR10, -NHC(O)R11, -NHS(O)₂R11, -S(O)₂R11, -S(O)₂NR8R9,

5 R2 es hidrógeno, halógeno, ciano o un grupo seleccionado de alquilo-C1-3,

en la que dicho alquilo-C1-3 está opcionalmente sustituido, una o más veces, de manera idéntica o de manera diferente, con un sustituyente seleccionado de: hidroxilo, halógeno, alcoxi-C1-3,

R3 es hidrógeno, alquilo-C1-3,

10 R4 es fenilo opcionalmente sustituido, una o más veces, de manera idéntica o de manera diferente, con un sustituyente seleccionado de: alquilo-C1-3, halógeno, ciano,

R5 es hidrógeno, halógeno,

R6 es hidrógeno, alquilo-C1-3,

R8, R9 que pueden ser iguales o diferentes, son hidrógeno, alquilo-C1-3,

R10 es hidrógeno, alquilo-C1-3,

15 R11 es alquilo-C1-4 (opcionalmente sustituido de la misma manera o de manera diferente una o más veces con halógeno, hidroxilo),

X es -(CH₂)_n,

n es 0, 1, 2 ó 3,

Y es -CH₂-, -CH(OH)-,

20 o un N-óxido, una sal, un tautómero o un estereoisómero de dicho compuesto o una sal de dicho N-óxido, tautómero o estereoisómero.

Otro aspecto de la invención son compuestos según las reivindicaciones 1 ó 2, en los que:

R1 es hidrógeno, halógeno o un grupo seleccionado de: alquilo-C1-6, cicloalquilo-C3-7, arilo, heteroarilo,

25 en los que dicho grupo está opcionalmente sustituido, una o más veces, de manera idéntica o de manera diferente, con un sustituyente seleccionado de: hidroxilo, halógeno, alquilo-C1-6, haloalquilo-C1-4, hidroxialquilo-C1-4, alcoxi-C1-6, -NR8R9, ciano, -C(O)NR8R9, -C(O)OR10, -NHC(O)R11, -NHS(O)₂R11, -S(O)₂R11, -S(O)₂NR8R9,

R2 es hidrógeno, halógeno, ciano o un grupo seleccionado de alquilo-C1-6, cicloalquilo-C3-7,

en los que dicho alquilo-C1-6 está opcionalmente sustituido, una o más veces, de manera idéntica o de manera diferente, con un sustituyente seleccionado de: hidroxilo, halógeno, alcoxi-C1-6,

30 R3 es hidrógeno, alquilo-C1-6, cicloalquilo-C3-7,

R4 es fenilo opcionalmente sustituido, una o más veces, de manera idéntica o de manera diferente, con un sustituyente seleccionado de: alquilo-C1-6, halógeno, ciano,

R5 es hidrógeno, halógeno,

R6 es hidrógeno, alquilo-C1-6,

35 R8, R9 que pueden ser iguales o diferentes, son hidrógeno, alquilo-C1-4 o cicloalquilo-C3-7, en los que dicho alquilo-C1-4 y cicloalquilo-C3-7 está opcionalmente sustituido de la misma manera o de manera diferente una o más veces con halógeno, hidroxilo, mono- o di-alquilamino-C1-4, alcoxi-C1-4 o

en el caso de -NR8R9, R8 y R9 junto con el nitrógeno a que están unidos pueden formar también un anillo heterocíclico-C3-6,

40 R10 es hidrógeno, alquilo-C1-6,

R11 es alquilo-C1-4 (opcionalmente sustituido de la misma manera o de manera diferente una o más veces con halógeno, hidroxilo) o cicloalquilo-C3-7,

X es -(CH₂)_n,

n es 0, 1, 2 ó 3,

Y es -CH₂-, -CH(OH)-,

o un N-óxido, una sal, un tautómero o un estereoisómero de dicho compuesto o una sal de dicho N-óxido, tautómero o estereoisómero.

5 Un aspecto más de la invención son compuestos de la fórmula (I) según la reivindicación 1, en los que:

R1 es hidrógeno, halógeno, alquilenil-C2-6-C(O)NH₂, alquilenil-C2-6-C(O)OR₁₀ o un grupo seleccionado de alquilo-C1-6, alquencilo-C2-6, cicloalquilo-C3-7, arilo, heteroarilo,

10 en los que dicho grupo está opcionalmente sustituido, una o más veces, de manera idéntica o de manera diferente, con un sustituyente seleccionado de: hidroxilo, halógeno, alquilo-C1-6, haloalquilo-C1-4, hidroxialquilo-C1-4, alcoxi-C1-6, -NR₈R₉, ciano, -C(O)NR₈R₉, -C(O)OR₁₀, -NHC(O)R₁₁, -NHS(O)₂R₁₁, -S(O)₂R₁₁, -S(O)₂NR₈R₉,

R2 es hidrógeno, halógeno, ciano o un grupo seleccionado de alquilo-C1-6, cicloalquilo-C3-7,

en los que dicho alquilo-C1-6 está opcionalmente sustituido, una o más veces, de manera idéntica o de manera diferente, con un sustituyente seleccionado de: hidroxilo, halógeno, alcoxi-C1-6,

R3 es hidrógeno, alquilo-C1-6, cicloalquilo-C3-7,

15 R4 es fenilo opcionalmente sustituido, una o más veces, de manera idéntica o de manera diferente, con un sustituyente seleccionado de: alquilo-C1-6, halógeno, ciano,

R5 es hidrógeno, halógeno,

R6 es hidrógeno,

20 R8, R9 que pueden ser iguales o diferentes, son hidrógeno, alquilo-C1-4 o cicloalquilo-C3-7, en los que dicho alquilo-C1-4 y cicloalquilo-C3-7 están opcionalmente sustituidos de la misma manera o de manera diferente una o más veces con: halógeno, hidroxilo, mono- o di-alquilamino C1-4, alcoxi-C1-4 o

en el caso de -NR₈R₉, R8 y R9 junto con el nitrógeno a que están unidos pueden formar también un anillo heterocíclico-C3-6,

R10 es hidrógeno, alquilo-C1-6,

25 R11 es alquilo-C1-4 (opcionalmente sustituido de la misma manera o de manera diferente una o más veces con halógeno, hidroxilo) o cicloalquilo-C3-7,

X es -(CH₂)_n-,

n es 0, 1, 2 ó 3,

Y es -CH₂-, -CH(OH)-,

30 o un N-óxido, una sal, un tautómero o un estereoisómero de dicho compuesto o una sal de dicho N-óxido, tautómero o estereoisómero.

Un aspecto más de la invención son compuestos de la fórmula (I) según la reivindicación 1, en los que:

35 R1 es hidrógeno, halógeno, alquencilo-C2-3-C(O)NH₂, alquencilo-C2-3-C(O)OR₁₀ o un grupo seleccionado de alquilo-C1-3, alquencilo-C2-3, arilo, heteroarilo, en los que dicho grupo está opcionalmente sustituido, una o más veces, de manera idéntica o de manera diferente, con un sustituyente seleccionado de: hidroxilo, halógeno, alquilo-C1-3, haloalquilo-C1-3, hidroxialquilo-C1-3, alcoxi-C1-3, -NR₈R₉, ciano, -C(O)NR₈R₉, -C(O)OR₁₀, -NHC(O)R₁₁, -NHS(O)₂R₁₁, -S(O)₂R₁₁, -S(O)₂NR₈R₉,

R2 es hidrógeno, halógeno, ciano o un grupo alquilo-C1-3,

40 que es opcionalmente sustituido, una o más veces, de manera idéntica o de manera diferente, con un sustituyente seleccionado de: hidroxilo, halógeno, alcoxi-C1-3,

R3 es hidrógeno, alquilo-C1-3,

R4 es fenilo opcionalmente sustituido, una o más veces, de manera idéntica o de manera diferente, con un sustituyente seleccionado de: alquilo-C1-3, halógeno, ciano,

R5 es hidrógeno, halógeno,

- R6 es hidrógeno,
- R8, R9 que pueden ser iguales o diferentes, son hidrógeno, alquilo-C1-3,
- R10 es hidrógeno, alquilo-C1-6,
- 5 R11 es alquilo-C1-4 (opcionalmente sustituido de la misma manera o de manera diferente una o más veces con halógeno, hidroxilo),
- X es $-(CH_2)_n-$,
n es 0, 1, 2 ó 3,
- Y es $-CH_2-$, $-CH(OH)-$,
- 10 o un N-óxido, una sal, un tautómero o un estereoisómero de dicho compuesto o una sal de dicho N-óxido, tautómero o estereoisómero.
- Otro aspecto de la invención son compuestos de la fórmula (I) en los que:
- R1 es hidrógeno, halógeno o un grupo seleccionado de: alquilo-C1-6, cicloalquilo-C3-7, arilo, heteroarilo,
- 15 en los que dicho grupo está opcionalmente sustituido, una o más veces, de manera idéntica o de manera diferente, con un sustituyente seleccionado de: hidroxilo, halógeno, alquilo-C1-6, haloalquilo-C1-4, hidroxialquilo-C1-4, alcoxi-C1-6, $-NR_8R_9$, ciano, $-C(O)NR_8R_9$, $-C(O)OR_{10}$, $-NHC(O)R_{11}$, $-NHS(O)_2R_{11}$, $-S(O)_2R_{11}$, $-S(O)_2NR_8R_9$,
- R2 es hidrógeno, halógeno, ciano o un grupo seleccionado de alquilo-C1-6, cicloalquilo-C3-7,
- en los que dicho alquilo-C1-6 está opcionalmente sustituido, una o más veces, de manera idéntica o de manera diferente, con un sustituyente seleccionado de: hidroxilo, halógeno, alcoxi-C1-6,
- R3 es hidrógeno, alquilo-C1-6, cicloalquilo-C3-7,
- 20 R4 es fenilo opcionalmente sustituido, una o más veces, de manera idéntica o de manera diferente, con un sustituyente seleccionado de: alquilo-C1-6, halógeno, ciano,
- R5 es hidrógeno, halógeno,
- R6 es hidrógeno,
- 25 R8, R9 que pueden ser iguales o diferentes, son hidrógeno, alquilo-C1-4 o cicloalquilo-C3-7, en los que dicho alquilo-C1-4 y cicloalquilo-C3-7 está opcionalmente sustituido de la misma manera o de manera diferente una o más veces con: halógeno, hidroxilo, mono- o di-alquilamino-C1-4, alcoxi-C1-4 o
- en el caso de $-NR_8R_9$, R8 y R9 junto con el nitrógeno a que están unidos pueden formar también un anillo heterocíclico-C3-6,
- R10 es hidrógeno, alquilo-C1-6,
- 30 R11 es alquilo-C1-4 (opcionalmente sustituido de la misma manera o de manera diferente una o más veces con halógeno, hidroxilo) o cicloalquilo-C3-7,
- X es $-(CH_2)_n-$
n es 0, 1, 2 ó 3,
- Y es $-CH_2-$, $-CH(OH)-$,
- 35 o un N-óxido, una sal, un tautómero o un estereoisómero de dicho compuesto o una sal de dicho N-óxido, tautómero o estereoisómero.
- Un aspecto más de la invención son compuestos de la fórmula (I) según la reivindicación 1 ó 2, en los que:
- R1 es hidrógeno, halógeno, alquilen-C2-6-C(O)NH₂, alquilen-C2-6-C(O)OR₁₀ o un grupo seleccionado de: alquilo-C1-6, alquilenilo-C2-6, cicloalquilo-C3-7, arilo, heteroarilo,
- 40 en los que dicho grupo está opcionalmente sustituido, una o más veces, de manera idéntica o de manera diferente, con un sustituyente seleccionado de: hidroxilo, halógeno, alquilo-C1-6, haloalquilo-C1-4, hidroxialquilo-C1-4, alcoxi-C1-6, $-NR_8R_9$, ciano, $-C(O)NR_8R_9$, $-C(O)OR_{10}$, $-NHC(O)R_{11}$, $-NHS(O)_2R_{11}$, $-S(O)_2R_{11}$, $-S(O)_2NR_8R_9$,
- R2 es hidrógeno, halógeno, ciano o un grupo seleccionado de alquilo-C1-6, cicloalquilo-C3-7,

R3 es hidrógeno, alquilo-C1-6, cicloalquilo-C3-7,

R4 es fenilo,

R5 es hidrógeno,

R6 es hidrógeno,

- 5 R8, R9 que pueden ser iguales o diferentes, son hidrógeno, alquilo-C1-4 o cicloalquilo-C3-7, en los que dicho alquilo-C1-4 y cicloalquilo-C3-7 es opcionalmente sustituido de la misma manera o de manera diferente una o más veces con halógeno, hidroxilo, mono- o di-alquilamino-C1-4, alcoxi-C1-4 o

en el caso de -NR₈R₉, R8 y R9 junto con el nitrógeno a que están unidos pueden formar también un anillo heterocíclico-C3-6,

- 10 R10 es hidrógeno, alquilo-C1-6,

R11 es alquilo-C1-4 (opcionalmente sustituido de la misma manera o de manera diferente una o más veces con halógeno, hidroxilo) o cicloalquilo-C3-7,

X es -(CH₂)_n-,

n es 0, 1, 2 ó 3,

- 15 Y es -CH₂-, -CH(OH)-,

o un N-óxido, una sal, un tautómero o un estereoisómero de dicho compuesto o una sal de dicho N-óxido, tautómero o estereoisómero.

Un aspecto más de la invención son compuestos de la fórmula (I) según la reivindicación 1 ó 2, en los que:

- 20 R1 es hidrógeno, halógeno, alquilenil-C2-3-C(O)NH₂, alquilenil-C2-3-C(O)OR₁₀ o un grupo seleccionado de: alquilo-C1-3, alquilenilo-C2-3, arilo, heteroarilo, en los que dicho grupo está opcionalmente sustituido, una o más veces, de manera idéntica o de manera diferente, con un sustituyente seleccionado de: hidroxilo, halógeno, alquilo-C1-3, haloalquilo-C1-3, hidroxialquilo-C1-3, alcoxi-C1-3, -NR₈R₉, ciano, -C(O)NR₈R₉, -C(O)OR₁₀, -NHC(O)R₁₁, -NHS(O)₂R₁₁, -S(O)₂R₁₁, -S(O)₂NR₈R₉,

R2 es hidrógeno, halógeno, ciano o un grupo seleccionado de alquilo-C1-3,

- 25 R3 es hidrógeno, alquilo-C1-3,

R4 es fenilo,

R5 es hidrógeno,

R6 es hidrógeno,

R8, R9 que pueden ser iguales o diferentes, son hidrógeno, alquilo-C1-3

- 30 R10 es hidrógeno, alquilo-C1-3,

R11 es alquilo-C1-3 (opcionalmente sustituido de la misma manera o de manera diferente una o más veces con halógeno, hidroxilo),

X es -(CH₂)_n-,

n es 0, 1, 2 ó 3,

- 35 Y es -CH₂-, -CH(OH)-,

o un N-óxido, una sal, un tautómero o un estereoisómero de dicho compuesto o una sal de dicho N-óxido, tautómero o estereoisómero.

Un aspecto más de la invención son compuestos de la fórmula (I) en los que:

R1 es hidrógeno, halógeno o un grupo seleccionado de: alquilo-C1-6, cicloalquilo-C3-7, arilo, heteroarilo,

- 40 en los que dicho grupo está opcionalmente sustituido, una o más veces, de manera idéntica o de manera diferente, con un sustituyente seleccionado de: hidroxilo, halógeno, alquilo-C1-6, haloalquilo-C1-4, hidroxialquilo-C1-4, alcoxi-C1-6, -NR₈R₉, ciano, -C(O)NR₈R₉, -C(O)OR₁₀, -NHC(O)R₁₁, -NHS(O)₂R₁₁, -S(O)₂R₁₁, -S(O)₂NR₈R₉,

R2 es hidrógeno, halógeno, ciano o un grupo seleccionado de alquilo-C1-6, cicloalquilo-C3-7,

R3 es hidrógeno, alquilo-C1-6, cicloalquilo-C3-7,

R4 es fenilo,

R5 es hidrógeno,

5 R6 es hidrógeno,

R8, R9 que pueden ser iguales o diferentes, son hidrógeno, alquilo-C1-4 o cicloalquilo-C3-7, en los que dicho alquilo-C1-4 y cicloalquilo-C3-7 está opcionalmente sustituido de la misma manera o de manera diferente una o más veces con halógeno, hidroxilo, mono- o di-alquilamino-C1-4, alcoxi-C1-4 o

10 en el caso de -NR8R9, R8 y R9 junto con el nitrógeno a que están unidos pueden formar también un anillo heterocíclico-C3-6,

R10 es hidrógeno, alquilo-C1-6,

R11 es alquilo-C1-4 (opcionalmente sustituido de la misma manera o de manera diferente una o más veces con halógeno, hidroxilo) o cicloalquilo-C3-7,

X es $-(CH_2)_n-$,

15 n es 0, 1, 2 ó 3,

Y es $-CH_2-$, $-CH(OH)-$,

o un N-óxido, una sal, un tautómero o un estereoisómero de dicho compuesto o una sal de dicho N-óxido, tautómero o estereoisómero.

Un aspecto más de la invención son compuestos de la fórmula (I) según la reivindicación 1 ó 2, en los que:

20 R1 es hidrógeno, halógeno, alquilenil-C2-6-C(O)NH2, alquilenil-C2-6-C(O)OR10 o un grupo seleccionado de: alquilo-C1-6, alquilenil-C2-6, arilo, heteroarilo, en los que dicho grupo está opcionalmente sustituido, una o más veces, de manera idéntica o de manera diferente, con un sustituyente seleccionado de: hidroxilo, halógeno, alquilo-C1-6, hidroxialquilo-C1-4, ciano, $-C(O)NR8R9$, $-C(O)OR10$, $-NHC(O)R11$, $-NHS(O)_2R11$, $-S(O)_2R11$, $-S(O)_2NR8R9$,

R2 es hidrógeno, halógeno, ciano o alquilo-C1-6,

25 R3 es hidrógeno,

R4 es fenilo,

R5 es hidrógeno,

R6 es hidrógeno,

30 R8, R9 que pueden ser iguales o diferentes, son hidrógeno, alquilo-C1-4 o cicloalquilo-C3-7, en los que dicho alquilo-C1-4 y cicloalquilo-C3-7 están opcionalmente sustituidos de la misma manera o de manera diferente una o más veces con: halógeno, hidroxilo, mono- o di-alquilamino-C1-4, alcoxi-C1-4 o

en el caso de -NR8R9, R8 y R9 junto con el nitrógeno a que están unidos pueden formar también un anillo heterocíclico-C3-6,

R10 es hidrógeno, alquilo-C1-6,

35 R11 es alquilo-C1-4,

X es $-(CH_2)_n-$,

n es 1,

Y es $-CH_2-$,

40 o un N-óxido, una sal, un tautómero o un estereoisómero de dicho compuesto o una sal de dicho N-óxido, tautómero o estereoisómero.

Un aspecto más de la invención son compuestos de la fórmula (I) según la reivindicación 1 ó 2, en los que:

R1 es hidrógeno, halógeno, (alquilenil-C2-3)-C(O)NH2, (alquilenil-C2-3)-C(O)OR10 o un grupo seleccionado de:

alquilo-C1-3, alqueno-C2-3, arilo, heteroarilo,

en los que dicho grupo está opcionalmente sustituido, una o más veces, de manera idéntica o de manera diferente, con un sustituyente seleccionado de: hidroxilo, halógeno, alquilo-C1-3, hidroxialquilo-C1-3, ciano, -C(O)NR8R9, -C(O)OR10, -NHC(O)R11, -NHS(O)₂R11, -S(O)₂R11, -S(O)₂NR8R9,

5 R2 es hidrógeno, halógeno, ciano o alquilo-C1-3,

R3 es hidrógeno,

R4 es fenilo,

R5 es hidrógeno,

R6 es hidrógeno,

10 R8, R9 que pueden ser iguales o diferentes, son hidrógeno o alquilo-C1-3,

R10 es hidrógeno, alquilo-C1-3,

R11 es alquilo-C1-3,

X es -(CH₂)_n-,

n es 1,

15 Y es -CH₂-,

o un N-óxido, una sal, un tautómero o un estereoisómero de dicho compuesto o una sal de dicho N-óxido, tautómero o estereoisómero.

Otro aspecto de la invención son compuestos de la fórmula (I) en los que:

R1 es hidrógeno, halógeno o un grupo seleccionado de alquilo-C1-6, arilo, heteroarilo,

20 en los que dicho grupo está opcionalmente sustituido, una o más veces, de manera idéntica o de manera diferente, con un sustituyente seleccionado de: hidroxilo, halógeno, alquilo-C1-6, hidroxialquilo-C1-4, ciano, -C(O)NR8R9, -C(O)OR10, -NHC(O)R11, -NHS(O)₂R11, -S(O)₂R11, -S(O)₂NR8R9,

R2 es hidrógeno, halógeno, ciano o alquilo-C1-6,

R3 es hidrógeno,

25 R4 es fenilo,

R5 es hidrógeno,

R6 es hidrógeno,

30 R8, R9 que pueden ser iguales o diferentes, son hidrógeno, alquilo-C1-4 o cicloalquilo-C3-7, en los que dicho alquilo-C1-4 y cicloalquilo-C3-7 está opcionalmente sustituido de la misma manera o de manera diferente una o más veces con halógeno, hidroxilo, mono- o di-alquilamino-C1-4, alcoxi-C1-4 o

en el caso de -NR8R9, R8 y R9 junto con el nitrógeno al que están unidos forman también un anillo heterocíclico-C3-6.

R10 es hidrógeno, alquilo-C1-6,

R11 es alquilo-C1-4,

35 X es -(CH₂)_n-,

n es 1,

Y es -CH₂-,

o un N-óxido, una sal, un tautómero o un estereoisómero de dicho compuesto o una sal de dicho N-óxido, tautómero o estereoisómero.

40 Otro aspecto de la invención son compuestos de la fórmula (I) en los que:

R1 es hidrógeno, halógeno o un grupo seleccionado de alquilo-C1-3, arilo, heteroarilo,

en los que dicho grupo está opcionalmente sustituido, una o más veces, de manera idéntica o de manera diferente, con un sustituyente seleccionado de: hidroxilo, halógeno, alquilo-C1-3, hidroxialquilo-C1-3, ciano, -C(O)NR8R9, -C(O)OR10, -NHC(O)R11, -NHS(O)₂R11, -S(O)₂R11, -S(O)₂NR8R9,

5 R2 es hidrógeno, halógeno, ciano o un grupo seleccionado de alquilo-C1-3,

R3 es hidrógeno,

R4 es fenilo,

R5 es hidrógeno,

R6 es hidrógeno,

10 R8, R9 que pueden ser iguales o diferentes, son hidrógeno, alquilo-C1-3 o cicloalquilo-C3-6, en los que dicho alquilo-C1-3 y cicloalquilo-C3-6 está opcionalmente sustituido de la misma manera o de manera diferente una o más veces con halógeno, hidroxilo, mono- o di-alquilamino-C1-3, alcoxi-C1-3 o

en el caso de -NR8R9, R8 y R9 junto con el nitrógeno a que están unidos pueden formar también un anillo heterocíclico-C3-6.

15 R10 es hidrógeno, alquilo-C1-3,

R11 es alquilo-C1-3,

X es -(CH₂)_n-,

n es 1,

Y es -CH₂-,

20 o un N-óxido, una sal, un tautómero o un estereoisómero de dicho compuesto o una sal de dicho N-óxido, tautómero o estereoisómero.

Otro aspecto de la invención son compuestos de la fórmula (I) en los que:

25 R1 es hidrógeno, halógeno, alquilo-C1-3, alqueno-C2-3, -(CH=CH)C(O)NH₂, -(CH=CH)C(O)OR10, pirazolilo (opcionalmente sustituido con metilo), piridilo (opcionalmente sustituido con hidroxilo, metoxi, -C(O)OR10), indazolilo, fenilo, en los que el grupo fenilo puede estar opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en: halógeno, metilo, hidroximetilo, ciano, C(O)NH₂, -C(O)OR10, -S(O)₂R11, SO₂-NH₂,

R2 es hidrógeno, metilo, halógeno (especialmente cloro, bromo),

R3 es hidrógeno,

R4 es fenilo,

30 R5 es hidrógeno,

R6 es hidrógeno,

R10 es alquilo-C1-3,

R11 es alquilo-C1-3,

X es -CH₂-,

35 Y es -CH₂-,

o un N-óxido, una sal, un tautómero o un estereoisómero de dicho compuesto o una sal de dicho N-óxido, tautómero o estereoisómero.

Otro aspecto de la invención son compuestos de la fórmula (I) en los que:

40 R1 es hidrógeno, bromo, metilo, etilo, -CH=CH₂, -(CH=CH)C(O)NH₂, -(CH=CH)C(O)OR10, pirazolilo (opcionalmente sustituido con metilo), piridilo (opcionalmente sustituido con hidroxilo, metoxi, -C(O)OR10 (R10=metilo, etilo), indazolilo, fenilo, en los que el grupo fenilo puede estar opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en: fluoro, metilo, hidroximetilo, ciano, C(O)NH₂, -C(O)OR10, -S(O)₂R11, SO₂-NH₂,

R2 es hidrógeno, metilo, cloro, bromo,

R3 es hidrógeno,

R4 es fenilo,

R5 es hidrógeno,

5 R6 es hidrógeno,

R10 es metilo,

R11 es metilo,

X es -CH₂-,

Y es -CH₂-,

10 o un N-óxido, una sal, un tautómero o un estereoisómero de dicho compuesto o una sal de dicho N-óxido, tautómero o estereoisómero.

Otro aspecto de la invención son compuestos de la fórmula (I) en los que:

15 R1 es hidrógeno, bromo, metilo, fenilo, en los que el grupo fenilo puede estar opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en: halógeno, metilo, hidroximetilo, ciano, -C(O)OR₁₀, -S(O)₂R₁₁, SO₂-N(CH₃)₂, SO₂-NH₂,

R2 es hidrógeno,

R3 es hidrógeno,

R4 es fenilo,

R5 es hidrógeno,

20 R6 es hidrógeno,

R10 es metilo,

R11 es metilo,

X es -CH₂-,

Y es -CH₂-,

25 o un N-óxido, una sal, un tautómero o un estereoisómero de dicho compuesto o una sal de dicho N-óxido, tautómero o estereoisómero.

En un aspecto de la invención los compuestos de la fórmula (I) como se describió anteriormente se seleccionan del grupo que consiste en:

1-[4-(7-Fenil-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)-fenil]-ciclobutilamina,

30 1-[4-(3-Metil-7-fenil-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)-fenil]-ciclobutilamina,

3- {6-[4-(1-Amino-ciclobutil)-fenil]-7-fenil-imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-benzonitrilo,

1-{4-[3-(4-Metanosulfonilfenil)-7-fenil-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]-fenil}-ciclobutilamina,

4- {6-[4-(1-Amino-ciclobutil)-fenil]-7-fenil-imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-benzonitrilo,

Éster metílico del ácido 3- {6-[4-(1-amino-ciclobutil)-fenil]-7-fenil-imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-benzoico,

35 1-{4-[3-(4-Fluorofenil)-7-fenil-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]-fenil}-ciclobutilamina,

1-[4-(7-Fenil-3-p-tolil-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)-fenil]-ciclobutilamina,

(3-{6-[4-(1-Amino-ciclobutil)-fenil]-7-fenil-imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-fenil)-metanol,

Formiato de (4-{6-[4-(1-amino-ciclobutil)-fenil]-7-fenil-imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-fenil)-metanol,

Un aspecto más de la invención son compuestos de la fórmula (I) como se describió anteriormente seleccionados

del grupo que consiste en:

Hidrocloruro de 4-{6-[4-(1-amino-ciclobutil)-fenil]-7-fenil-imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-bencenosulfonamida,

Hidrocloruro de 1-[4-(3-bromo-7-fenil-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)-fenil]-ciclobutilamina,

Hidrocloruro de (5-{6-[4-(1-amino-ciclobutil)-fenil]-7-fenil-imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-fluorofenil)-metanol,

5 Hidrocloruro de 4-{6-[4-(1-amino-ciclobutil)-fenil]-7-fenil-imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-benzamida,

Hidrocloruro de 3-{6-[4-(1-amino-ciclobutil)-fenil]-7-fenil-imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-benzamida,

1-{4-[7-Fenil-3-(1H-pirazol-4-il)-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]-fenil}-ciclobutilamina,

Hidrocloruro de 1-[4-(2-metil-7-fenil-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)-fenil]-ciclobutilamina.

10 Un aspecto más de la invención son compuestos de la fórmula (I) como se describió anteriormente seleccionados del grupo que consiste en:

5-{6-[4-(1-Amino-ciclobutil)-fenil]-7-fenil-imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-piridin-2-ol

Éster metílico del ácido 5-{6-[4-(1-amino-ciclobutil)-fenil]-7-fenil-imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-piridin-2- carboxílico,

1-{4-[7-Fenil-3-(2H-pirazol-3-il)-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]-fenil}-ciclobutilamina,

1-{4-[3-(1H-Indazol-6-il)-7-fenil-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]-fenil}-ciclobutilamina,

15 Éster etílico del ácido 5-{6-[4-(1-amino-ciclobutil)-fenil]-7-fenil-imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-nicotínico,

1-{4-[3-(5-Metoxipiridin-3-il)-7-fenil-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]-fenil}-ciclobutilamina,

3-{6-[4-(1-Amino-ciclobutil)-fenil]-2-metil-7-fenil-imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-benzamida,

(5-{6-[4-(1-Amino-ciclobutil)-fenil]-2-metil-7-fenil-imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-fluorofenil)-metanol,

1-{4-[2-Metil-7-fenil-3-(1H-pirazol-4-il)-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]-fenil}-ciclobutilamina,

20 1-{4-[3-(4-Fluorofenil)-2-metil-7-fenil-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]-fenil}-ciclobutilamina,

4-{6-[4-(1-Amino-ciclobutil)-fenil]-2-metil-7-fenil-imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-benzamida,

1-{4-[2-Metil-7-fenil-3-(2H-pirazol-3-il)-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]-fenil}-ciclobutilamina,

1-{4-[2-Metil-7-fenil-3-(5-metil-2H-pirazol-3-il)-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]-fenil}-ciclobutilamina,

1-{4-[2-Bromo-3-(4-fluorofenil)-7-fenil-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]-fenil}-ciclobutilamina,

25 1-{4-[2-Cloro-3-(4-fluorofenil)-7-fenil-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]-fenil}-ciclobutilamina,

(E)-3-{6-[4-(1-Amino-ciclobutil)-fenil]-7-fenil-imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-acrilamida,

1-[4-(7-Fenil-3-vinil-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)-fenil]-ciclobutilamina,

(E)-3-{6-[4-(1-Amino-ciclobutil)-fenil]-2-metil-7-fenil-imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-acrilamida,

Éster metílico del ácido (E)-3-{6-[4-(1-amino-ciclobutil)-fenil]-2-metil-7-fenil-imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-acrílico,

30 1-[4-(2-Metil-7-fenil-3-vinil-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)-fenil]-ciclobutilamina

1-[4-(3-Etil-2-metil-7-fenil-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)-fenil]-ciclobutilamina

En otro aspecto de la invención los compuestos de la fórmula (I) como se describió anteriormente se seleccionan del grupo que consiste en:

1-[4-(7-Fenil-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)-fenil]-ciclobutilamina,

35 1-[4-(3-Metil-7-fenil-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)-fenil]-ciclobutilamina,

3-{6-[4-(1-Amino-ciclobutil)-fenil]-7-fenil-imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-benzonitrilo,

1-{4-[3-(4-Metanosulfonilfenil)-7-fenil-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]-fenil}-ciclobutilamina,

- 4- {6-[4-(1-Amino-ciclobutil)-fenil]-7-fenil-imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-benzocitrilo,
 Éster metílico del ácido 3- {6-[4-(1-amino-ciclobutil)-fenil]-7-fenil-imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-benzoico,
 1-{4-[3-(4-Fluorofenil)-7-fenil-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]-fenil}-ciclobutilamina,
 1-[4-(7-Fenil-3-p-tolil-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)-fenil]-ciclobutilamina,
 5 (3-{6-[4-(1-Amino-ciclobutil)-fenil]-7-fenil-imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-fenil)-metanol,
 Formiato de (4-{6-[4-(1-amino-ciclobutil)-fenil]-7-fenil-imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-fenil)-metanol,
 Hidrocloruro de 4- {6-[4-(1-amino-ciclobutil)-fenil]-7-fenil-imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-bencenosulfonamida,
 Hidrocloruro de 1-[4-(3-bromo-7-fenil-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)-fenil]-ciclobutilamina,
 Hidrocloruro de (5-{6-[4-(1-amino-ciclobutil)-fenil]-7-fenil-imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-fluorofenil)-metanol,
 10 Hidrocloruro de 4- {6-[4-(1-amino-ciclobutil)-fenil]-7-fenil-imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-benzamida,
 Hidrocloruro de 3-{6-[4-(1-amino-ciclobutil)-fenil]-7-fenil-imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-benzamida,
 1-{4-[7-Fenil-3-(1H-pirazol-4-il)-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]-fenil}-ciclobutilamina,
 Hidrocloruro de 1-[4-(2-metil-7-fenil-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)-fenil]-ciclobutilamina.
 5- {6-[4-(1-Amino-ciclobutil)-fenil]-7-fenil-imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-piridin-2-ol
 15 Éster metílico del ácido 5-{6-[4-(1-amino-ciclobutil)-fenil]-7-fenil-imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-piridin-2-carboxílico,
 1-{4-[7-Fenil-3-(2H-pirazol-3-il)-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]-fenil}-ciclobutilamina,
 1-{4-[3-(1H-Indazol-6-il)-7-fenil-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]-fenil}-ciclobutilamina,
 Éster etílico del ácido 5-{6-[4-(1-amino-ciclobutil)-fenil]-7-fenil-imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-nicotínico,
 1-{4-[3-(5-Metoxipiridin-3-il)-7-fenil-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]-fenil}-ciclobutilamina,
 20 3-{6-[4-(1-Amino-ciclobutil)-fenil]-2-metil-7-fenil-imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-benzamida,
 (5-{6-[4-(1-Amino-ciclobutil)-fenil]-2-metil-7-fenil-imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-fluorofenil)-metanol,
 1-{4-[2-Metil-7-fenil-3-(1H-pirazol-4-il)-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]-fenil}-ciclobutilamina,
 1-{4-[3-(4-Fluorofenil)-2-metil-7-fenil-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]-fenil}-ciclobutilamina,
 4- {6-[4-(1-Amino-ciclobutil)-fenil]-2-metil-7-fenil-imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-benzamida,
 25 1-{4-[2-Metil-7-fenil-3-(2H-pirazol-3-il)-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]-fenil}-ciclobutilamina,
 1-{4-[2-Metil-7-fenil-3-(5-metil-2H-pirazol-3-il)-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]-fenil}-ciclobutilamina,
 1-{4-[2-Bromo-3-(4-fluorofenil)-7-fenil-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]-fenil}-ciclobutilamina,
 1-{4-[2-Cloro-3-(4-fluorofenil)-7-fenil-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]-fenil}-ciclobutilamina,
 (E)-3-{6-[4-(1-Amino-ciclobutil)-fenil]-7-fenil-imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-acrilamida,
 30 1-[4-(7-Fenil-3-vinil-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)-fenil]-ciclobutilamina,
 (E)-3-{6-[4-(1-Amino-ciclobutil)-fenil]-2-metil-7-fenil-imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-acrilamida,
 Éster metílico del ácido (E)-3-{6-[4-(1-amino-ciclobutil)-fenil]-2-metil-7-fenil-imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-acrílico,
 1-[4-(2-Metil-7-fenil-3-vinil-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)-fenil]-ciclobutilamina,
 1-[4-(3-Etil-2-metil-7-fenil-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)-fenil]-ciclobutilamina.
- 35 Un aspecto de la presente invención son los compuestos descritos en los ejemplos así como los compuestos intermedios como se usa para su síntesis.

Un aspecto de la invención es el compuesto intermedio (II) en el que Rx es R6 o un grupo protector, Ry es hidrógeno

o un grupo protector, según lo cual Rx y Ry juntos o Y y Rx juntos, pueden formar un grupo protector cíclico, según lo cual X, Y, R1, R2, R3, R4, R5 y R6 se definen según la reivindicación 1 o preferiblemente Rx es -C(O)OtBu y Ry es hidrógeno.

Otro aspecto de la invención son compuestos de la fórmula (I), en los que:

- 5 R1 es hidrógeno, halógeno, alquilenil-C2-6-C(O)NH₂, alquilenil-C2-6-C(O)OR₁₀ o un grupo seleccionado de alquilo-C1-6, alqueniilo-C2-6, cicloalquilo-C3-7, arilo, heteroarilo,

en los que dicho grupo está opcionalmente sustituido, una o más veces, de manera idéntica o de manera diferente, con un sustituyente seleccionado de: hidroxilo, halógeno, alquilo-C1-6, haloalquilo-C1-4, hidroxialquilo-C1-4, alcoxi-C1-6, -NR₈R₉, ciano, -C(O)NR₈R₉, -C(O)OR₁₀, -NHC(O)R₁₁, -NHS(O)₂R₁₁, -S(O)₂R₁₁, -S(O)₂NR₈R₉,

- 10 Para R1 = alqueniilo-C2-6, el grupo alqueniilo-C2-6 está preferiblemente no sustituido, especialmente vinilo.

R1 es hidrógeno, halógeno o un grupo seleccionado de alquilo-C1-6, cicloalquilo-C3-7, arilo, heteroarilo,

en los que dicho grupo está opcionalmente sustituido, una o más veces, de manera idéntica o de manera diferente, con un sustituyente seleccionado de: hidroxilo, halógeno, alquilo-C1-6, haloalquilo-C1-4, hidroxialquilo-C1-4, alcoxi-C1-6, -NR₈R₉, ciano, -C(O)NR₈R₉, -C(O)OR₁₀, -NHC(O)R₁₁, -NHS(O)₂R₁₁, -S(O)₂R₁₁, -S(O)₂NR₈R₉.

- 15 Otro aspecto de la invención son compuestos de la fórmula (I), en los que:

R1 es hidrógeno, halógeno o un grupo seleccionado de alquilo-C1-6, arilo, heteroarilo,

en los que dicho grupo está opcionalmente sustituido, una o más veces, de manera idéntica o de manera diferente, con un sustituyente seleccionado de: hidroxilo, halógeno, alquilo-C1-6, hidroxialquilo-C1-4, ciano, -C(O)NR₈R₉, -C(O)OR₁₀, -NHC(O)R₁₁, -NHS(O)₂R₁₁, -S(O)₂R₁₁, -S(O)₂NR₈R₉.

- 20 Otro aspecto de la invención son compuestos de la fórmula (I), en los que:

R1 hidrógeno, alquilo-C1-3, fenilo (que es opcionalmente sustituido con ciano, metilsulfonilo, metoxicarbonilo, flúor, metilo, hidroximetilo, aminosulfonilo), bromo, pirazolilo (que es opcionalmente sustituido con metilo), piridilo (que es opcionalmente sustituido con hidroxilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, metoxi), indazolilo, -CH=CH-C(O)-NH₂, -CH=CH-C(O)-OCH₃, alqueniilo-C2-3.

- 25 Un aspecto de la invención son compuestos de la fórmula (I), en los que:

R1 -CH=CH-C(O)-NH₂ o -CH=CH-C(O)-OCH₃.

Otro aspecto de la invención son compuestos de la fórmula (I), en la que:

- 30 R1 es hidrógeno, bromo, metilo, fenilo, en los que el grupo fenilo puede estar opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en: halógeno, metilo, hidroximetilo, ciano, -C(O)OR₁₀, -S(O)₂R₁₁, SO₂-N(CH₃)₂, SO₂-NH₂.

Otro aspecto de la invención son compuestos de la fórmula (I), en los que:

R2 es hidrógeno, halógeno, ciano o un grupo seleccionado de alquilo-C1-6, cicloalquilo-C3-7,

en los que dicho alquilo-C1-6 está opcionalmente sustituido, una o más veces, de manera idéntica o de manera diferente, con un sustituyente seleccionado de: hidroxilo, halógeno, alcoxi-C1-6.

- 35 Otro aspecto de la invención son compuestos de la fórmula (I), en la que:

R2 es hidrógeno, halógeno, ciano o un grupo seleccionado de alquilo-C1-6, cicloalquilo-C3-7,

Otro aspecto de la invención son compuestos de la fórmula (I), en los que:

R2 es hidrógeno, halógeno, ciano o un grupo alquilo-C1-6.

Otro aspecto de la invención son compuestos de la fórmula (I), en los que:

- 40 R2 es hidrógeno, metilo, bromo, cloro.

Otro aspecto de la invención son compuestos de la fórmula (I), en los que:

R2 es hidrógeno.

Otro aspecto de la invención son compuestos de la fórmula (I), en los que:

R2 es alquilo-C1-6.

Otro aspecto de la invención son compuestos de la fórmula (I), en los que:

R2 es metilo.

Otro aspecto de la invención son compuestos de la fórmula (I), en los que:

5 R3 es hidrógeno, alquilo-C1-6, cicloalquilo-C3-7.

Otro aspecto de la invención son compuestos de la fórmula (I), en los que:

R3 es hidrógeno.

Otro aspecto de la invención son compuestos de la fórmula (I), en los que:

10 R4 es fenilo opcionalmente sustituido, una o más veces, de manera idéntica o de manera diferente, con un sustituyente seleccionado de: alquilo-C1-6, halógeno, ciano.

Otro aspecto de la invención son compuestos de la fórmula (I), en los que:

R4 es fenilo.

Otro aspecto de la invención son compuestos de la fórmula (I), en los que:

R5 es hidrógeno, halógeno.

15 Otro aspecto de la invención son compuestos de la fórmula (I), en los que:

R5 es hidrógeno.

Otro aspecto de la invención son compuestos de la fórmula (I), en los que:

R6 es hidrógeno, alquilo-C1-6.

Otro aspecto de la invención son compuestos de la fórmula (I), en los que:

20 R6 es hidrógeno.

Otro aspecto de la invención son compuestos de la fórmula (I), en los que:

R8, R9 que pueden ser iguales o diferentes, son hidrógeno, alquilo-C1-4 o cicloalquilo-C3-7, en los que dicho alquilo-C1-4 y cicloalquilo-C3-7 es opcionalmente sustituido de la misma manera o de manera diferente una o más veces con halógeno, hidroxilo, mono- o di-alquilamino-C1-4, alcoxi-C1-4 o

25 en el caso de -NR8R9, R8 y R9 junto con el nitrógeno al que están unidos pueden formar también un anillo heterocíclico-C3-6.

Otro aspecto de la invención son compuestos de la fórmula (I), en los que:

30 R8, R9 que pueden ser iguales o diferentes, son hidrógeno, alquilo-C1-4 (opcionalmente sustituido de la misma manera o de manera diferente una o más veces con halógeno, hidroxilo, mono- o di-alquilamino-C1-4, alcoxi-C1-4) o cicloalquilo-C3-7 o

en el caso de -NR8R9, R8 y R9 junto con el nitrógeno al que están unidos pueden formar también un anillo heterocíclico-C3-6.

Otro aspecto de la invención son compuestos de la fórmula (I), en los que:

R10 es hidrógeno, alquilo-C1-6.

35 Otro aspecto de la invención son compuestos de la fórmula (I), en los que:

R10 es metilo.

Otro aspecto de la invención son compuestos de la fórmula (I), en los que:

R11 es alquilo-C1-4 (opcionalmente sustituido de la misma manera o de manera diferente una o más veces con halógeno, hidroxilo) o cicloalquilo-C3-7.

40 Otro aspecto de la invención son compuestos de la fórmula (I), en los que:

R11 es alquilo-C1-4.

Otro aspecto de la invención son compuestos de la fórmula (I), en los que:

R11 es metilo.

Otro aspecto de la invención son compuestos de la fórmula (I), en los que:

5 X es $-(CH_2)_n-$.

Otro aspecto de la invención son compuestos de la fórmula (I), en los que:

X es $-CH_2-$.

Otro aspecto de la invención son compuestos de la fórmula (I), en los que:

n es 0, 1, 2 ó 3.

10 Otro aspecto de la invención son compuestos de la fórmula (I), en los que:

n es 0, 1 ó 2.

Otro aspecto de la invención son compuestos de la fórmula (I), en los que:

n es 0 ó 1.

Otro aspecto de la invención son compuestos de la fórmula (I), en los que:

15 n es 1.

Otro aspecto de la invención son compuestos de la fórmula (I), en los que:

Y es $-CH_2-$, $-CH(OH)-$.

Otro aspecto de la invención son compuestos de la fórmula (I), en los que:

Y es $-CH_2-$.

20 En una realización más de los aspectos ya mencionados, la invención se refiere a compuestos de la fórmula (I), en los que R6 es hidrógeno y R5 es hidrógeno.

En otra realización de los aspectos ya mencionados, la invención se refiere a compuestos de la fórmula (I), en los que R6 es hidrógeno, R5 es hidrógeno y R4 es un resto fenilo no sustituido.

25 En una realización más de los aspectos ya mencionados, la invención se refiere a compuestos de la fórmula (I), en los que R5 es hidrógeno y R4 es un resto fenilo no sustituido.

Otro aspecto de la invención se refiere al grupo de compuestos obtenidos por combinaciones y subcombinaciones de todos los restos como se describe en los ejemplos.

Definiciones

30 Los constituyentes que son opcionalmente sustituidos como se indica en la presente memoria, pueden ser sustituidos, a menos que se observe de otro modo, una o más veces, independientemente entre sí en cualquier posición posible. Cuando cualquier variable tiene lugar más de una vez en cualquier constituyente, cada definición es independiente.

35 A menos que se defina de otro modo en las reivindicaciones los constituyentes definidos a continuación pueden ser opcionalmente sustituidos, una o más veces, de manera idéntica o de manera diferente, con un sustituyente seleccionado de: hidroxilo, halógeno, ciano, alquilo-C1-6, haloalquilo-C1-4, alcoxi-C1-6, $-NR_8R_9$, ciano, $(=O)$, $-C(O)NR_8R_9$, $-C(O)OR_{10}$, $-NHC(O)R_{11}$, $-NHS(O)_2R_{11}$. Un constituyente alquilo que es sustituido más veces por halógeno incluye también un resto alquilo completamente halogenado tal como por ej., CF_3 .

40 Si un constituyente está constituido por más de una parte, por ej., $-O$ -(alquil-C1-6)-cicloalquilo-C3-7, la posición de un posible sustituyente puede ser en cualquiera de estas partes en cualquier posición adecuada. Un guión al comienzo del constituyente marca el punto de unión al resto de la molécula. Si un anillo está sustituido el sustituyente podía estar en cualquier posición adecuada del anillo, también sobre un átomo de nitrógeno del anillo.

El término "que comprende" cuando se usa en la memoria descriptiva incluye "que consiste en".

Si se hace referencia a "como se mencionó anteriormente" o "mencionado anteriormente" en la descripción se hace

referencia a cualquiera de las descripciones realizadas en la memoria descriptiva en cualquiera de las páginas precedentes.

"Adecuado" dentro del sentido de la invención significa que se posible químicamente realizar por métodos dentro del conocimiento de un experto.

- 5 Si se hace referencia a "compuestos de la fórmula (I)" se entiende que se hace referencia a compuestos de la fórmula (I) como se reivindica en las reivindicaciones del compuesto.

10 "Alquilo-C1-6" es un grupo alquilo de cadena lineal o ramificado que tiene 1 a 6 átomos de carbono. Ejemplos son metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo y terc-butilo, pentilo, hexilo, preferiblemente 1-4 átomos de carbono (alquilo-C1-4), más preferiblemente 1-3 átomos de carbono (alquilo-C1-3). Otros constituyentes alquílicos mencionados en la presente memoria que tienen otro número de átomos de carbono se definirán como se mencionó anteriormente teniendo en cuenta la diferente longitud de su cadena.

15 "Haloalquilo-C1-4" es un grupo alquilo de cadena lineal o ramificado que tiene 1 a 4 átomos de carbono en que al menos un hidrógeno es sustituido por un átomo de halógeno. Ejemplos son clorometilo o 2-bromoetilo. Para un grupo alquilo C1-C4 parcialmente o completamente fluorado, se consideran los siguientes grupos parcialmente o completamente fluorados, por ejemplo: fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, fluoroetilo, 1,1-difluoroetilo, 1,2-difluoroetilo, 1,1,1-trifluoroetilo, tetrafluoroetilo y penta-fluoroetilo, según lo cual se prefieren fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, fluoroetilo, 1,1-difluoroetilo o 1,1,1-trifluoroetilo. Se considera que los grupos alquilo C1-C4 parcialmente o completamente fluorados están incluidos por el término haloalquilo-C1-4.

20 Los radicales "mono- o di-alquilamino-C1-4" contienen además del átomo de nitrógeno, independientemente uno o dos de los radicales alquilo-C1-4 ya mencionados. Ejemplos son el radical metilamino, el etilamino, el isopropilamino, el dimetilamino, el dietilamino y el diisopropilamino.

"Alquenilo-C2-6" es un radical alquenilo de cadena lineal o ramificado que tiene 2 a 4 átomos de carbono. Ejemplos son los radicales but-2-enilo, but-3-enilo (homoalilo), prop-1-enilo, prop-2-enilo (alilo) y el etenilo (vinilo).

25 "Alquenilen-2-6" se define como anteriormente excepto que este resto está unido a otros grupos/resto del compuesto de la fórmula (I) en los lados dando como resultado una posición espaciadora entre dos grupos, por ej., para R1= "alquenilen-2-6-C(O)NH2" el grupo alquenileno es un espaciador entre el heterociclo de la fórmula (I) y el grupo "-C(O)NH2".

"Halógeno" dentro del significado de la presente invención es yodo, bromo, cloro o flúor, preferiblemente "halógeno" dentro del significado de la presente invención es cloro o flúor.

30 "Hidroalquilo-C1-4" es un grupo alquilo de cadena lineal o ramificado que tiene 1 a 4 átomos de carbono según lo cual el grupo hidroxilo pueden estar unido a cualquiera de los átomos de carbono de la cadena. Ejemplos son hidroximetilo, 1-hidroxietilo, 1-hidroxipropilo, 2-hidroxipropilo, (HO)CH₂-CH(CH₃)-, (CH₃)₂-C(OH)-, 1-hidroxibutilo, 2-hidroxibutilo, 3-hidroxibutilo, se prefiere hidroximetilo.

35 "Alcoxi-C1-6" representa radicales, que además del átomo de oxígeno, contienen un radical alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene 1 a 6 átomos de carbono. Ejemplos que se pueden mencionar son los radicales hexoxi, pentoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, pro-poxi, isopropoxi, etoxi y metoxi, se prefieren metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi.

"Ariilo" representa un radical carbocíclico aromático mono- o bicíclico que tiene, como norma, 6 a 10 átomos de carbono; como ejemplo fenilo o naftilo. Se prefiere fenilo.

40 "Cicloalquilo-C3-7" representa ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo, preferiblemente ciclopropilo.

45 El término "heteroarilo" representa un heterociclo aromático de 5 ó 6 miembros monocíclico comprende sin estar restringido a ello, los radicales heteroarílicos de 5 miembros: furilo, tienilo, pirrolilo, oxa-zolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo (1,2,4-triazolilo, 1,3,4-triazolilo o 1,2,3-triazolilo), tiadiazolilo (1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo o 1,2,4-tiadiazolilo) y oxadiazolilo (1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo o 1,2,4-oxadiazolilo), así como los radicales heteroarílicos de 6 miembros: piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo y piridazinilo así como restos bicíclicos tales como por ej., benzofuranilo, benzotienilo, indazolilo, purinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, ftalazinilo, naftiridinilo, quinocalinilo, quinazolinilo, cinolinilo, pteridinilo, indolizininilo, indolilo, isoindolilo. Los radicales heteroarílicos de 5 ó 6 miembros preferidos son: furanilo, tienilo, pirrolilo, tiazolilo, oxazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo o piridazinilo. Radicales heteroarílicos de 5 ó 6 miembros más preferidos son: furan-2-ilo, tien-2-ilo, pirrol-2-ilo, tiazolilo, oxazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, piridin-2-ilo, piridin-4-ilo, pirimidin-2-ilo, pirimidin-4-ilo, pirazin-2-ilo o piridazin-3-ilo. El radical bicíclico preferido es indazolilo.

En general y a menos que se mencione de otro modo, los radicales heteroarílicos o heteroarilénicos incluyen todas

las posibles formas isómeras de los mismos, por ej., los isómeros de posición de los mismos. Así, para algún ejemplo no restrictivo ilustrativo, el término piridinilo o piridinileno incluye piridin-2-ilo, piridin-2-ileno, piridin-3-ilo, piridin-3-ileno, piridin-4-ilo y piridin-4-ileno o el término tienilo o tienileno incluye tien-2-ilo, tien-2-ileno, tien-3-ilo y tien-3-ileno.

5 Los grupos heteroarílicos mencionados en la presente memoria pueden ser sustituidos por sus sustituyentes o grupos moleculares precursores determinados, a menos que se indique de otro modo, en cualquier posición posible, tal como por ejemplo, en cualquier carbono del anillo o átomo de nitrógeno del anillo sustituible. Análogamente, se tiene que entender que es posible que cualquier grupo heteroarílico se una al resto de la molécula vía cualquier átomo adecuado si es químicamente adecuado. A menos que se indique de otro modo, se asume que cualquier

10 heteroátomo de un anillo heteroarílico con valencias no satisfechas mencionado en la presente memoria tiene el átomo o los átomos de hidrógeno para satisfacer las valencias. A menos que se indique de otro modo, los anillos que contienen átomos de nitrógeno del anillo de tipo amino o imino cuaternizable (-N⁼) pueden ser preferiblemente no cuaternizados sobre esos átomos de nitrógeno del anillo de tipo amino o imino por los sustituyentes o grupos moleculares precursores mencionados.

15 En el caso de -NR8R9, cuando R8 y R9 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico-C3-6, el término "anillo heterocíclico-C3-6" incluye todos los anillos heterocíclicos saturados que contienen 4 a 7 átomos del anillo y con 1 ó 2 átomos de nitrógeno o 1 átomo de nitrógeno y 1 átomo de oxígeno. El anillo heterocíclico-C3-6 puede ser opcionalmente sustituido una o más veces, de manera idéntica o de manera diferente, con un sustituyente seleccionado de: alquilo-C1-4, haloalquilo-C1-4, alcoxi-C1-4, hidroxilo, flúor, según lo

20 cual el alquilo-C1-4 puede ser opcionalmente sustituido además con hidroxilo. Ejemplos preferidos son azetidina, 3-hidroxiacetidina, 3-fluoroacetidina, 3,3-difluoroacetidina, pirrolidina, 3-hidroxipirrolidina, piperidina, 3-hidroxipiperidina, 4-hidroxipiperidina, 3-fluoropiperidina, 3,3-difluoropiperidina, 4-fluoropiperidina, 4,4-difluoropiperidina, piperazina, N-metil-piperazina, N-(2-hidroxi-etil)-piperazina, morfolina.

25 El grupo NR8R9 incluye, por ejemplo, NH₂, N(H)CH₃, N(CH₃)₂, N(H)CH₂CH₃ y N(CH₃)CH₂CH₃. En el caso de -NR8R9, cuando R8 y R9 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico-C3-6, el término "anillo heterocíclico-C3-6" se definió anteriormente.

El grupo NH(CO)R11 incluye por ejemplo NH(CO)CH₃, NH(CO)C₂H₅, NH(CO)C₃H₇, NH(CO)CH(CH₃)₂.

El grupo NHS(O)₂R11 incluye por ejemplo NHS(O)₂CH₃, NHS(O)₂C₂H₅, NHS(O)₂C₃H₇, NHS(O)₂CH(CH₃)₂.

30 El grupo C(O)NR8R9 incluye, por ejemplo, C(O)NH₂, C(O)N(H)CH₃, C(O)N(CH₃)₂, C(O)N(H)CH₂CH₃, C(O)N(CH₃)CH₂CH₃ o C(O)N(CH₂CH₃)₂. En el caso de -NR8R9, cuando R8 y R9 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico-C3-6, el término "anillo heterocíclico-C3-6" se definió anteriormente.

El grupo C(O)OR10 incluye por ejemplo C(O)OH, C(O)OCH₃, C(O)OC₂H₅, C(O)C₃H₇, C(O)CH(CH₃)₂, C(O)OC₄H₉, C(O)OC₅H₁₁, C(O)OC₆H₁₃; para C(O)O(alquilo-C1-6) la parte alquílica puede ser lineal o ramificada.

35 Las sales de los compuestos según la invención incluyen todas las sales de adición de ácido inorgánico y orgánico y sales con bases, especialmente todas las sales de adición de ácido inorgánico y orgánico farmacéuticamente aceptables, en particular todas las sales de adición de ácido inorgánico y orgánico farmacéuticamente aceptables y sales con bases usadas habitualmente en farmacia.

40 Un aspecto de la invención son sales de los compuestos según la invención incluyendo todas las sales de adición de ácido inorgánico y orgánico, especialmente todas las sales de adición de ácido inorgánico y orgánico farmacéuticamente aceptables, en particular todas las sales de adición de ácido inorgánico y orgánico farmacéuticamente aceptables usadas habitualmente en farmacia. Otro aspecto de la invención son las sales con ácidos di- y tricarbónicos.

45 Ejemplos de sales de adición de ácido incluyen, pero no se limitan a, hidroclouros, hidrobromuros, fosfatos, nitratos, sulfatos, sales de ácido sulfámico, formiatos, acetatos, propionatos, citratos, D-gluconatos, benzoatos, 2-(4-hidroxibenzoil)-benzoatos, butiratos, salicilatos, sulfosalicilatos, lactatos, maleatos, lauratos, malatos, fumaratos, succinatos, oxalatos, malonatos, piruvatos, acetoacetatos, tartaratos, estearatos, benzensulfonatos, toluenosulfonatos, metanosulfonatos, trifluorometansulfonatos, 3-hidroxi-2-naftoatos, bencenosulfonatos, naftalindisulfonatos y trifluoroacetatos.

50 Ejemplos de sales con bases incluyen, pero no se limitan a, litio, sodio, potasio, calcio, aluminio, magnesio, titanio, meglumina, amonio, sales opcionalmente procedentes de NH₃ o aminas orgánicas que tienen de 1 a 16 átomos de carbono tales como por ej., etilamina, dietilamina, trietilamina, etilidipropilamina, monoetanolamina, dietanolamina, trietanolamina, dicitlohexilamina, dimetilaminoetanol, procaína, dibencilamina, N-metil morfolina, arginina, lisina, etilendiamina, N-metilpiperidina y sales de guanidinio.

Las sales incluyen sales insolubles en agua y, en particular, solubles en agua.

55 Según el experto en la materia los compuestos de la fórmula (I) según esta invención así como sus sales pueden

contener, por ej., cuando se aíslan en forma cristalina, cantidades variables de disolventes. Se incluyen dentro del alcance de la invención por lo tanto todos los solvatos y en particular todos los hidratos de los compuestos de la fórmula (I) según esta invención así como todos los solvatos y en particular todos los hidratos de las sales de los compuestos de la fórmula (I) según esta invención.

5 La invención también incluye todas las variaciones isotópicas adecuadas de un compuesto de la invención. Una variación isotópica de un compuesto de la invención se define como una en que al menos un átomo es reemplazado por un átomo con el mismo número atómico pero una masa atómica diferente de la masa atómica encontrada normalmente o predominantemente en la naturaleza. Ejemplos de isótopos que se pueden incorporar a un compuesto de la invención incluyen isótopos de: hidrógeno, carbono, nitrógeno oxígeno, fósforo, azufre, flúor, cloro, bromo y yodo, tales como ^2H (deuterio), ^3H (tritio), ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{17}O , ^{18}O , ^{32}P , ^{33}P , ^{33}S , ^{34}S , ^{35}S , ^{36}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{82}Br , ^{123}I , ^{124}I , ^{129}I y ^{131}I , respectivamente. Ciertas variaciones isotópicas de un compuesto de la invención, por ejemplo, aquéllas en que se incorpora uno o más isótopos radioactivos tales como ^3H o ^{14}C , son útiles en estudios de distribución en tejidos de fármacos y/o sustratos. Se prefieren en particular los isótopos tritados y de carbono-14, es decir, ^{14}C , por su facilidad de preparación y detectabilidad. Además, la sustitución con isótopos tales como deuterio puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas dando como resultado mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, aumentada en requerimientos de vida media in vivo o dosis reducida y por lo tanto se puede preferir en algunas circunstancias. En general se pueden preparar variaciones isotópicas de un compuesto de la invención por procedimientos convencionales conocidos por un experto en la materia tal como por los métodos ilustrativos o por las preparaciones descritas en los ejemplos a partir de ahora usando variaciones isotópicas apropiadas de reactivos adecuados.

El término "combinación" en la presente invención se usa como conocen los expertos en la materia y puede estar como una combinación fijada, una combinación no fijada o estuche de piezas.

Una "combinación fijada" en la presente invención se usa como conocen los expertos en la materia y se define como una combinación en la que dicho primer ingrediente activo y dicho segundo ingrediente activo están presentes juntos en una dosis unitaria o en una entidad única. Un ejemplo de una "combinación fijada" es una composición farmacéutica en la que dicho primer ingrediente activo y dicho segundo ingrediente activo están presentes en mezcla para administración simultánea, tal como en una formulación. Otro ejemplo de una "combinación fijada" es una asociación farmacéutica en la que dicho primer ingrediente activo y dicho segundo ingrediente activo están presentes en una unidad sin estar en mezcla.

Una combinación no fijada o "estuche de piezas" en la presente invención se usa como conocen los expertos en la materia y se define como una combinación en la que dicho primer ingrediente activo y dicho segundo ingrediente activo están presentes en más de una unidad. Un ejemplo de una combinación no fijada o estuche de piezas es una combinación en la que dicho primer ingrediente activo y dicho segundo ingrediente activo están presentes por separado. Los componentes de la combinación no fijada o estuche de piezas se pueden administrar por separado, de manera secuencial, de manera simultánea, al mismo tiempo o cronológicamente escalonados.

El término "otro perfil" como se usa en la descripción de la invención significa que los compuestos según la invención poseen una selectividad diferenciadora a AKT1 y AKT2.

El término "antineoplásicos (antineoplásicos)", incluye pero no se limita a (i) agentes alquilantes/carbamilantes tales como Ciclofosfamida (Endoxan®), Ifosfamida (Holoxan®), Tiotepa (Thiotepa Lederie®), Melfalán (Alkeran®) o cloroetilnitrosourea (BCNU); (ii) derivados de platino como cis-platino (Platinex® BMS) oxaliplatino (Eloxatin®), satraplatino o carboplatino (Cabroplai® BMS); (iii) agentes antimetabólicos/ inhibidores de tubulina tales como alcaloides de la vinca (vincristina, vinblastina, vinorelbina), taxanos tales como Paclitaxel (Taxol®), Docetaxel (Taxotere®) y análogos así como nuevas formulaciones y conjugados de los mismos (como la formulación de nanopartículas Abraxane® con paclitaxel ligado a albúmina), epotilones tales como Epotilón B (Patupilone®), Azaepotilón (Ixabepilone®) o Sagopilona; (iv) inhibidores de la topoisomerasa tales como antraciclina (ejemplificados por Doxorubicina / Adriblastin®), epipodofilotoxinas (ejemplificado por Etopósido / Etopophos®) y camptotecina y análogos de camptotecina (ejemplificados por Irinotecán / Camptosar® o Topotecán / Hycamtin®); (v) antagonistas de pirimidina tales como 5-fluorouracilo (5-FU), Capecitabina (Xeloda®), Arabinosilcitosina / Citarabina (Alexan®) o Gemcitabina (Gemzar®); (vi) antagonistas de purina tales como 6-mercaptopurina (Purinethol®), 6-tioguanina o fludarabina (Fludara®) y (vii) antagonistas de ácido fólico tales como metotrexato (Farmitrexat®) o premetrexed (Alimta®).

El término "antineoplásico específico objetivo", incluye pero no se limita a (i) inhibidores de cinasa tales como por ej., Imatinib (Glivec®), ZD-1839 / Gefitinib (Iressa®), Bay43-9006 (Sorafenib, Nexavar®), SU11248 / Sunitinib (Sutent®) OSI-774 / Erlotinib (Tarceva®), Dasatinib (Sprycel®), Lapatinib (Tykerb®) o, véase también a continuación, Vatalanib, Vandetanib (Zactima®) o Pazopanib; (ii) inhibidores del proteasoma tales como PS-341 / Bortezomib (Velcade®); (iii) inhibidores de histona deacetilasa como SAHA (Zolinza®), PXD101, MS275, MGCD0103, Depsipeptido / FK228, NVP-LBH589, Ácido valproico (VPA), CRA/ PCI 24781, ITF2357, SB939 y butiratos (iv) inhibidores de la proteína 90 de choque térmico como 17-alilaminogeldanamicina (17-AAG) o 17-dimetilaminogeldanamicina (17-DMAG); (v) agentes de objetivo vascular (los VTA) como fosfato de combretastina A4 o AVE8062 / AC7700 y fármacos anti-angiogénicos como los anticuerpos VEGF, tales como Bevacizumab

(Avastin®) o inhibidores de tirosina cinasa KDR tales como PTK787 / ZK222584 (Vatalanib®) o Vandetanib (Zactima®) o Pazopanib; (vi) anticuerpos monoclonales tales como Trastuzumab (Herceptin®), Rituximab (MabThera / Rituxan®), Alemtuzumab (Campath®), Tositumomab (Bexxar®), C225/ Cetuximab (Erbix®), Avastina (véase anteriormente) o Panitumumab (Vectibix®) así como mutantes y conjugados de anticuerpos monoclonales, por ej., Gemtuzumab ozogamicina (Mylotarg®) o Ibritumomab tiuxetan (Zevalin®) y fragmentos de anticuerpos; (vii) terapéutica a base de oligonucleótidos como G-3139 / Oblimersen (Genasense®) o el inhibidor de DNMT1 MG98; (viii) receptor de tipo Toll / agonistas TLR 9 como Promune®, agonistas de TLR 7 como Imiquimod (Aldara®) o Isatoribina y análogos de los mismos o agonistas de TLR 7/8 como Resiquimod así como ARN inmunoestimulador como los agonistas de TLR 7/8; (ix) inhibidores de proteasas; (x) terapéutica hormonal tal como anti-estrógenos (por ej., Tamoxifeno o Raloxifeno), anti-andrógenos (por ej., Flutamida o Casodex), análogos de LHRH (por ej., Leuprolida, Goserelina o Triptorelina) e inhibidores de la aromataza (por ej., Femara, Arimedex o Aromasin).

Otros "antineoplásicos específicos objetivo" incluyen bleomicina, retinoides tales como ácido retinoico todo trans (ATRA), inhibidores de ADN metiltransferasa tales como 5-Aza-2'-deoxicitidina (Decitabina, Dacogen®) y 5-azacitidina (Vidaza®), alanosina, citocinas tales como interleucina-2, interferones tales como interferón α 2 o interferón- γ , antagonistas bcl2 (por ej., ABT-737 o análogos), agonistas de receptores de muerte, tales como TRAIL, anticuerpos agonistas DR4/5, agonistas FasL y TNF-R (por ej., agonistas de receptor TRAIL como mapatumumab o lexatumumab).

Ejemplos específicos de antineoplásicos incluyen, pero no se limitan a, 5 FU, actinomicina D, ABARELIX, ABCIXIMAB, ACLARUBICINA, ADAPALENO, ALEMTUZUMAB, ALTRETAMINA, AMINOGLUTETIMIDA, AMIPRILOSA, AMRUBICINA, ANASTROZOL, ANCITABINA, ARTEMISININ, AZATIOPRINA, BASILIXIMAB, BENDAMUSTINA, BEVACIZUMAB, BEXXAR, BICALUTAMIDA, BLEOMICINA, BORTEZOMIB, BROXURIDINA, BUSULFÁN, CAMPATH, CAPECITABINA, CARBOPLATINO, CARBOQUONA, CARMUSTINA, CETRORELIX, CLORAMBUCILO, CLORMETINA, CISPLATINO, CLADRIBINA, CLÓMIFENO, CICLOFOSFAMIDA, DACARBAZINA, DACLIZUMAB, DACTINOMICINA, DASATINIB, DAUNORUBICINA, DECITABINA, DESLORELIN, DEXRAZOXANO, DOCETAXEL, DOXIFLURIDINA, DOXORUBICINA, DROLOXIFENO, DROSTANOLONA, EDELFOFINA, EFLORNITINA, EMITEFUR, EPIRUBICINA, EPITIOSTANOL, EPTAPLATINO, ERBITUX, ERLOTINIB, ESTRAMUSTINA, ETOPÓSIDO, EXEMESTANO, FADROZOL, FINASTERIDA, FLOXURIDINA, FLUCITOSINA, FLUDARABINA, FLUOROURACILO, FLUTAMIDA, FORMESTANO, FOSCARNET, FOSFESTROL, FOTEMUSTINA, FULVESTRANT, GEFITINIB, GENASENSE, GEMCITABINA, GLIVEC, GOSERELINA, GUSPERIMUS, HERCEPTINA, IDARRUBICINA, IDOXURIDINA, IFOSFAMIDA, IMATINIB, IMPROSULFÁN, INFLIXIMAB, IRINOTECÁN, IXABEPILONA, LANREOTIDA, LAPATINIB, LETROZOL, LEUPRORELINA, LOBAPLATINO, LOMUSTINA, LUPROLIDA, MELFALÁN, MERCAPTOPURINA, METOTREXATO, METUREDEPA, MIBOPLATINO, MIFEPRISTONA, MILTEFOSINA, MIRIMOSTIM, MITOGUAZONA, MITOLACTOL, MITOMICINA, MITOXANTRONA, MIZORIBINA, MOTEXAFIN, MILOTARG, NARTOGRASTIM, NEBAZUMAB, NEDAPLATINO, NILUTAMIDA, NIMUSTINA, OCTREOTIDA, ORMELOXIFENO, OXALIPLATINO, PACLITAXEL, PALIVIZUMAB, PANITUMUMAB, PATUPILONA, PAZOPANIB, PEGASPARGASA, PEGFILGRASTIM, PEMETREXED, PENTETREOTIDA, PENTOSTATINA, PERFOFOSFAMIDA, PIPOSULFÁN, PIRARRUBICINA, PLICAMICINA, PREDNIMUSTINA, PROCARBAZINA, PROPAGERMANIO, CLORURO DE PROSPIDIO, RALOXIFENO, RALTITREXED, RANIMUSTINA, RANPIRNASA, RASBURICASA, RAZOXANO, RITUXIMAB, RIFAMPICINA, RITROSULFÁN, ROMURTIDA, RUBOXISTAURINA, SAGOPILONA, SARGRAMOSTIM, SATRAPLATINO, SIROLIMUS, SOBUZOXANO, SORAFENIB, ESPIROMUSTINA, ESTREPTOZOCINA, SUNITINIB, TAMOXIFENO, TASONERMINA, TEGAFUR, TEMOPORFINA, TEMOZOLOMIDA, TENIPÓSIDO, TESTOLACTONA, TIOTEPA, TIMALFASINA, TIAMIPIRINA, TOPOTECÁN, TOREMIFENO, TRAIL, TRASTUZUMAB, TREOSULFÁN, TRIAZIQUONA, TRIMETREXATO, TRIPTORELINA, TROFOSFAMIDA, UREDEPA, VALRRUBICINA, VATALANIB, VANDETANIB, VERTEPORFINA, VINBLASTINA, VINCRISTINA, VINDESINA, VINOELBINA, VOROZOL, ZEVALINA y ZOLINZA.

Los compuestos según la invención y sus sales pueden existir en forma de tautómeros que están incluidos en las realizaciones de la invención.

Los compuestos de la invención pueden existir, dependiendo de su estructura, en diferentes formas estereoisómeras. Estas formas incluyen isómeros configuracionales u opcionalmente isómeros conformacionales (enantiómeros y/o diastereoisómeros incluyendo los de atropisómeros). La presente invención por lo tanto incluye enantiómeros, diastereoisómeros así como mezclas de los mismos. De esas mezclas de enantiómeros y/o diastereoisómeros se pueden aislar formas estereoisómeras puras con métodos conocidos en la técnica, preferiblemente métodos de cromatografía, especialmente cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) usando fase aquiral o quiral. La invención incluye además todas las mezclas de los estereoisómeros mencionados anteriormente independientes de la relación, incluyendo los racematos.

Algunos de los compuestos y sales según la invención pueden existir en diferentes formas cristalinas (polimorfos) que están dentro del alcance de la invención.

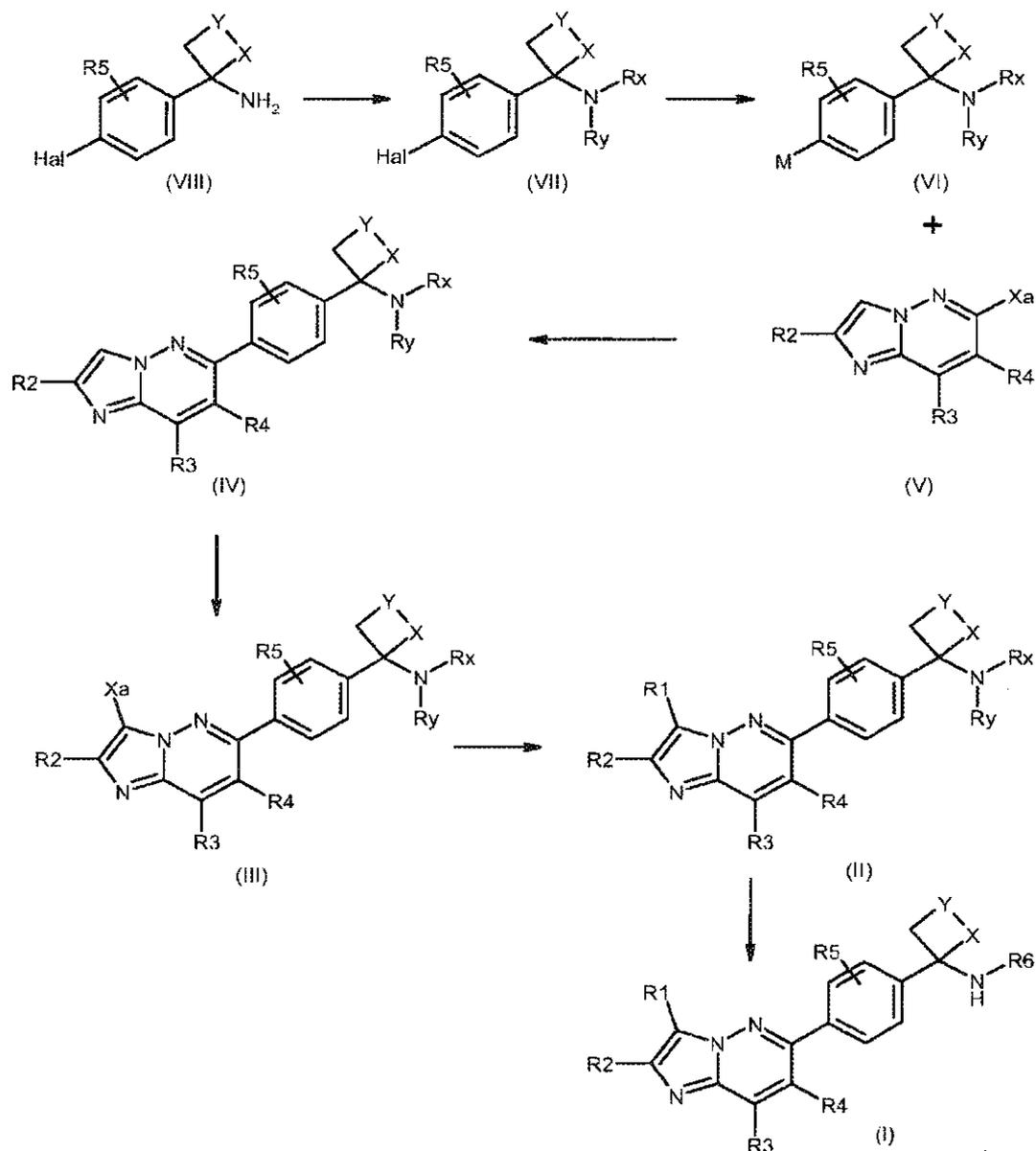
Además, los derivados de los compuestos de la fórmula (I) y las sales de los mismos que se convierten en un compuesto de la fórmula (I) o una sal de los mismos en un sistema biológico (bioprecursores o pro-fármacos) se convierten por la invención. Dicho sistema biológico es por ej., un organismo de mamífero, en particular un individuo

humano. El bioprecursor se convierte, por ejemplo, en el compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo por procesos metabólicos.

5 Los compuestos intermedios usados para la síntesis de los compuestos de las reivindicaciones 1-5 como se describe a continuación, así como su uso para la síntesis de los compuestos de las reivindicaciones 1-5, son un aspecto más de la presente invención. Los compuestos intermedios preferidos son compuestos intermedios de la fórmula (II) así como los Ejemplos de compuesto intermedio como se describe a continuación.

Los compuestos según la invención se pueden preparar según los siguientes esquemas:

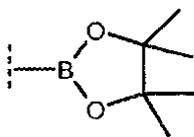
Esquema de reacción 1



10

Los compuestos según la invención se pueden preparar según el esquema de reacción 1 en el que: X, Y, R1, R2*, R3, R4, R5 y R6 tienen los significados definidos en la reivindicación 1; R_x tiene el significado de R6 y también puede ser un grupo protector; R_y es H o un grupo protector, según lo cual R_x y R_y juntos o Y y R_x juntos, pueden formar un grupo protector cíclico; Hal es un halógeno; Xa es un grupo saliente tal como halógeno o un éster de sulfonilo, preferiblemente Cl, Br, I, OTs, OTf u ONf; M es -B(OH)₂, -Sn(alquil-C1-4)₃, -ZnCl, -ZnBr, -ZnI o

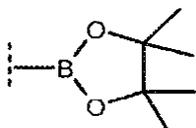
15



*) obsérvese la excepción como se especifica en la página 40.

Se pueden preparar compuestos de fórmula general (I) a partir de compuestos de fórmula general (II). Rx puede ser opcionalmente R6 o un grupo protector u otro precursor que requiera más manipulación. Por ejemplo, Rx en compuestos de fórmula general (II) puede ser un grupo protector tal como el grupo Boc, $-\text{CO}(\text{OtBu})$ o Rx y Ry, junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un grupo protector cíclico tal como una ftalimida. La preparación de compuestos de fórmula general (I) se puede llevar a cabo así por el uso de una reacción de desprotección adecuada, tal como en el caso de un grupo Boc, condiciones ácidas de reacción, por ejemplo, con una disolución de cloruro de hidrógeno 4 M en dioxano, en un disolvente apropiado, tal como por ejemplo DCM y metanol, a temperatura normal. Más condiciones para desproteger el grupo Boc o más grupos protectores que pueden ser adecuados para uso en el bloqueo de la funcionalidad amino en compuestos de fórmula general (II), incluyendo su síntesis y desprotección, se encuentran, por ejemplo, en T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, 1.999, 3ª Ed., o en P. Kocienski, *Protecting Groups*, Thieme Medical Publishers, 2.000. De manera similar, cuando Ry no es H, entonces Ry es un grupo protector, tal como por ejemplo cuando Rx y Ry juntos forman un grupo protector cíclico tal como por ejemplo una ftalimida.

Se pueden preparar compuestos de fórmula general (II) haciendo reaccionar un compuesto de fórmula general (III) con un compuesto R-M, por ejemplo por formación de enlace C-C catalizada por metal de transición. La reacción de formación de enlace C-C catalizada por metal de transición se puede conseguir, por ejemplo, si M tiene el significado de

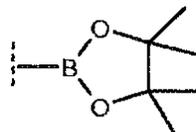


20 y Xa es Cl, en un disolvente adecuado tal como THF, NMP, DMF, DME, dioxano o mezclas de lo anterior, en presencia de una base adecuada, tal como disolución acuosa de carbonato de sodio o carbonato de potasio, a una temperatura adecuada, tal como de 60°C a 120°C y empleando un catalizador de metal adecuado, tal como un catalizador de paladio, por ejemplo 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) $[\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2]$, bis (trerc.-butilfosfin)paladio(0) $[\text{Pd}(\text{PtBu}_3)_2]$ o $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$.

25 Se pueden preparar compuestos de fórmula general (III) haciendo reaccionar un grupo saliente Xa en un compuesto de fórmula general (IV). Esta transformación se puede conseguir, por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto de fórmula general (IV) con N-bromosuccinimida o N-clorosuccinimida. Sin embargo, esta transformación está restringida a compuestos en que R2 es H o alquilo o cicloalquilo.

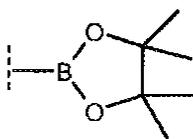
30 *) R2 = halógeno se introduce en compuestos en que R1 no es hidrógeno, como un ejemplo se hace referencia a los ejemplos 6 y 7.

Se pueden preparar compuestos de fórmula general (IV) haciendo reaccionar un compuesto de fórmula general (V) con un compuesto de fórmula general (VI), por ejemplo por formación de enlace C-C catalizada por metal de transición. La reacción de formación de enlace C-C catalizada por metal de transición se puede conseguir, por ejemplo, si M tiene el significado de,



35 y Xa es Cl, en un disolvente adecuado tal como THF, NMP, DMF, DME, dioxano o mezclas de lo anterior, en presencia de una base adecuada, tal como disolución acuosa de carbonato de sodio o carbonato de potasio, a una temperatura adecuada, tal como de 60°C a 120°C y empleando un catalizador de metal adecuado, tal como un catalizador de paladio, por ejemplo 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) $[\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2]$, bis (trerc.-butilfosfin)paladio(0) $[\text{Pd}(\text{PtBu}_3)_2]$ o $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$.

40 Los compuestos de fórmula general (VI) se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula general (VII) usando métodos conocidos, por ejemplo, si M tiene el significado de

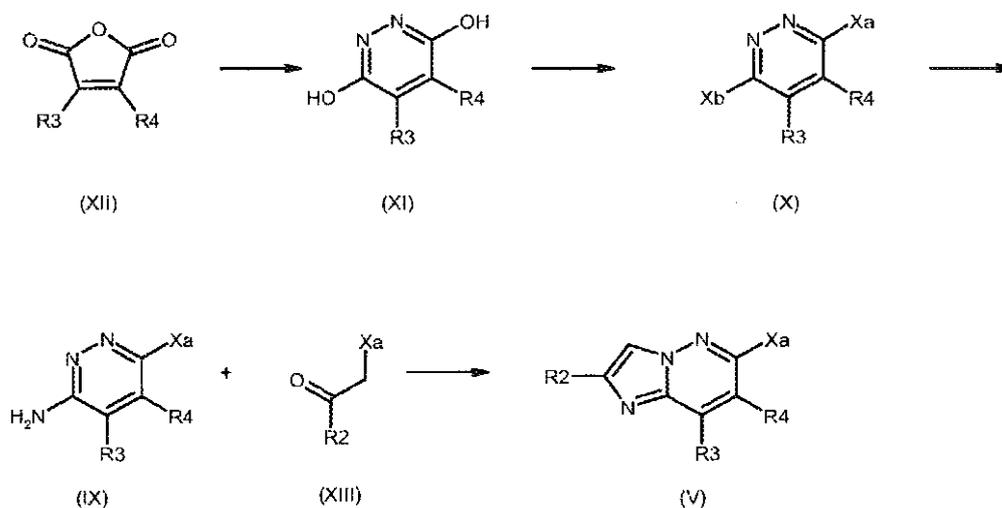


mediante una reacción de borilación catalizada por paladio, usando un complejo de metal adecuado tal como un complejo de paladio formado in situ a partir de una sal de paladio adecuada y un ligando de fosfina adecuado, por ejemplo, $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$ y SPhos (CAS 657408-07-6) o un complejo de paladio preformado tal como un reactivo de boro adecuado, tal como pinacol borano o bis(pinacolato)diboro (CAS 73183-34-3), un disolvente adecuado, tal como dioxano, DMSO o THF y temperaturas elevadas, tales como hasta el punto de ebullición del disolvente, preferiblemente 80 - 120°C. Un procedimiento análogo para la borilación catalizada por paladio de haluros de arilo usando pinacol borano se indica por Buchwald et al., en J. Org. Chem. 2.008, pág. 5.589. Alternativamente, se puede conseguir borilación por intercambio halógeno-metal, seguido por enfriamiento rápido del anión con un éster de borato adecuado. Por ejemplo, se pueden hacer reaccionar compuestos de fórmula general (VII) con 2 Eq de sec-butil litio o n-butil litio en un disolvente adecuado tal como THF, a temperatura adecuada, tal como de -78 °C a -20 °C, preferiblemente de -78 °C a -50 °C, seguido por reacción con metil pinacol borato o isopropil pinacol borato. Se conocen procedimientos análogos en la bibliografía, tal como en la patente europea EP1870099.

Los compuestos de fórmula general (VII) y (VIII) están comercialmente disponibles, se pueden preparar usando los métodos descritos a continuación, se pueden preparar usando métodos conocidos o se pueden preparar por métodos análogos a los conocidos por el experto en la materia .

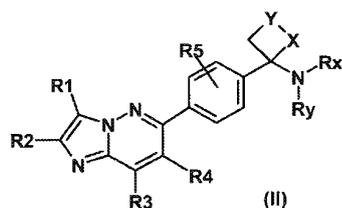
Un aspecto de la invención es la reacción de los compuestos de las fórmulas generales (V) y (VI) seguido por introducción de un grupo saliente para formar un compuesto de fórmula general (III). Un aspecto más es la introducción de R1 para formar un compuesto de fórmula general (II) así como desprotección del compuesto de fórmula general (II) para formar un compuesto de fórmula general (I).

Esquema de reacción 2



Se pueden preparar compuestos de fórmula general (V) según el esquema de reacción 2 por reacción de (IX) con un compuesto (XIII), en el que R2, R3 y R4 tienen los significados definidos anteriormente; Xa y Xb son halógeno. Los compuestos (XIII) están comercialmente disponibles. Los compuestos de fórmula general (V) y (IX) y (XIII) se describen en la Patente de EE.UU. 2007/0078136 (patente internacional WO2007/1038314) también.

Otro aspecto de la invención es el compuesto intermedio de fórmula general (III):



en el que:

Rx es R6 o un grupo protector

5 Ry es hidrógeno o un grupo protector,

según lo cual Rx y Ry juntos o Y y Rx juntos, pueden formar un grupo protector cíclico,

según lo cual X, Y, R1, R2, R3, R4, R5 y R6 se definen según la reivindicación 1 así como su uso para la producción de los compuestos de fórmula general (I).

10 Es conocido para el experto en la materia que, si hay un número de centros reactivos en un compuesto de partida o intermedio, puede ser necesario bloquear uno o más centros reactivos temporalmente mediante grupos protectores para permitir que tenga lugar una reacción específicamente en el centro de reacción deseado. Una descripción detallada para el uso de un gran número de grupos protectores demostrados se encuentra, por ejemplo, en T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, 1.999, 3ª Ed., o en P. Kocienski, *Groups Protecting*, Thieme Medical Publishers, 2.000.

15 Los compuestos según la invención se aíslan y se purifican de una manera conocida de por sí, por ej., separando por destilación el disolvente a vacío y recristalizando el residuo obtenido de un disolvente adecuado o sometiéndolo a uno de los métodos de purificación habituales, tales como cromatografía sobre un material de soporte adecuado. Además, HPLC preparativa de fase inversa de compuestos de la presente invención que poseen una funcionalidad suficientemente básica o ácida, puede dar como resultado la formación de una sal, tal como, en el caso de un compuesto de la presente invención que sea suficientemente básico, una sal de trifluoroacetato o de formiato por ejemplo o en el caso de un compuesto de la presente invención que sea suficientemente ácido, una sal de amonio por ejemplo. Las sales de este tipo se pueden transformar en su forma básica libre o ácida libre, respectivamente, por diversos métodos conocidos para el experto en la materia o se pueden usar como sales en ensayos biológicos posteriores. Adicionalmente, el procedimiento de secado durante el aislamiento de los compuestos de la presente invención puede no retirar completamente trazas de codisolventes, especialmente tales como ácido fórmico o ácido trifluoroacético, para proporcionar solvatos o complejos de inclusión. El experto en la materia reconocerá que son aceptables solvatos o complejos de inclusión para usar en ensayos biológicos posteriores. Se tiene que entender que la forma específica (por ejemplo, sal, base libre, solvato, complejo de inclusión) de un complejo de la presente invención cuando está aislado como se describe en la presente memoria no es necesariamente la única forma en que se puede aplicar dicho compuesto a un ensayo biológico para cuantificar la actividad biológica específica.

20 Se pueden obtener sales de los compuestos de la fórmula (I) según la invención disolviendo el compuesto libre en un disolvente adecuado (por ejemplo, una cetona tal como acetona, metil etil cetona o metil isobutil cetona, un éter tal como dietil éter, tetrahidrofurano o dioxano, un hidrocarburo clorado tal como cloruro de metileno o cloroformo o un alcohol alifático de bajo peso molecular tal como metanol, etanol o isopropanol) que contenga el ácido o base deseado, o al que se añada después el ácido o base deseado. Se puede emplear el ácido o la base en preparación de sal, dependiendo de si está implicado un ácido o una base mono o polibásica y dependiendo de qué sal se desee, en una relación cuantitativa equimolar o una que difiera de la misma. Las sales se obtienen por filtración, reprecipitación, precipitación con un no disolvente para la sal o por evaporación del disolvente. Las sales obtenidas se pueden convertir en los compuestos libres que, a su vez, se pueden convertir en sales. De esta manera, las sales farmacéuticamente no aceptables, que se puedan obtener, por ejemplo, como productos del procedimiento en la fabricación a escala industrial, se pueden convertir en sales farmacéuticamente aceptables por procedimientos conocidos para el experto en la materia.

25 Se pueden obtener diastereómeros puros y enantiómeros puros de los compuestos y las sales de acuerdo con la invención, por ejemplo, por síntesis asimétrica, usando compuestos de partida quirales en síntesis y por separación de mezclas de enantiómeros y diastereómeros obtenidas en la síntesis.

30 Las mezclas de enantiómeros y diastereómeros se pueden separar en los enantiómeros puros y los diastereómeros puros por métodos conocidos para un experto en la materia. Preferiblemente, se separan mezclas de diastereómeros por cristalización, en particular cristalización fraccionada o cromatografía. Se pueden separar mezclas de enantiómeros por ejemplo por formación de diastereómeros con un agente auxiliar quiral, resolviendo los diastereómeros obtenidos y retirando el agente auxiliar quiral. Como agentes auxiliares quirales, por ejemplo, se

- pueden usar ácidos quirales para separar bases enantiómeras tales como por ejemplo ácido mandélico y se pueden usar bases quirales para separar ácidos enantiómeros vía formación de sales diastereómeras. Además, se pueden formar derivados diastereómeros tales como ésteres diastereómeros de mezclas enantiómeras de alcoholes o mezclas enantiómeras de ácidos, respectivamente, usando ácidos quirales o alcoholes quirales, respectivamente, como agentes auxiliares quirales. Adicionalmente, se pueden usar complejos diastereómeros o clatratos diastereómeros para separar mezclas enantiómeras. Alternativamente, se pueden separar mezclas enantiómeras usando columnas de separación quirales en cromatografía. Otro método adecuado para el aislamiento de los enantiómeros es la separación enzimática.
- Un aspecto preferido de la invención es el procedimiento para la preparación de los compuestos de las reivindicaciones 1-5 de acuerdo con los ejemplos.
- Opcionalmente, se pueden convertir compuestos de la fórmula (I) en sus sales u opcionalmente, se pueden convertir sales de los compuestos de la fórmula (I) en los compuestos libres. Los procedimientos correspondientes son habituales para el experto.
- Opcionalmente, se pueden convertir compuestos de la fórmula (I) en sus N-óxidos. También se puede introducir el N-óxido mediante un compuesto intermedio. Se pueden preparar N-óxidos por tratamiento de un precursor apropiado con un agente oxidante, tal como ácido metacloroperbenzoico, en un disolvente apropiado, tal como diclorometano, a temperaturas adecuadas, tales como de 0 °C a 40 °C, según lo cual se prefiere en general temperatura ambiente. Los procedimientos correspondientes adicionales para formar N-óxidos son habituales para el experto.
- Utilidad comercial
- Los compuestos de la fórmula (I) y los estereoisómeros de los compuestos de la fórmula (I) según la invención se refieren de ahora en adelante como los compuestos de la invención. En particular, los compuestos de la invención son farmacéuticamente aceptables. Los compuestos según la invención presentan propiedades farmacéuticas valiosas, que los hace comercialmente utilizables. En particular, inhiben la ruta Pi3K/Akt y presentan actividad celular. Se espera que sean comercialmente aplicables en el tratamiento de enfermedades (por ejemplo, enfermedades dependientes de Pi3K/Akt sobreactivada). Se entiende que una activación anormal de la ruta PI3K/AKT es una etapa esencial hacia la iniciación y mantenimiento de tumores humanos y así su inhibición, por ejemplo con inhibidores de AKT, es una propuesta válida para el tratamiento de tumores humanos. Para una revisión reciente véase Garcia-Echeverria et al (Oncogene, 2.008, 27, 551-5.526).
- La actividad celular y términos análogos en la presente invención se usan como conocen los expertos en la materia, como un ejemplo, inhibición de fosforilación, inhibición de proliferación celular, inducción de muerte celular programada o quimiosensibilización.
- Quimiosensibilización y términos análogos en la presente invención se usan como conocen los expertos en la materia. Estos estímulos incluyen, por ejemplo, efectores de receptor de muerte y rutas de supervivencia así como agentes citotóxicos/antineoplásicos y fijados como objetivo y finalmente terapia con radiación. Inducción de muerte celular programada y términos análogos de acuerdo con la presente invención se usan para identificar un compuesto que ejecuta la muerte celular programada en células puestas en contacto con ese compuesto o en asociación con otros compuestos usados de manera rutinaria para terapia.
- Apoptosis en la presente invención se usa como conocen los expertos en la materia. La inducción de apoptosis en células puestas en contacto con el compuesto de esta invención puede no acoplarse necesariamente con inhibición de proliferación celular. Preferiblemente, la inhibición de proliferación y/o inducción de apoptosis son específicos para células con crecimiento celular anormal.
- Además, los compuestos según la presente invención inhiben la actividad de la proteína cinasa en células y tejidos, causando un desplazamiento hacia proteínas del sustrato desfosforilado y como consecuencia funcionales, por ejemplo la inducción de apoptosis, detiene el ciclo celular y/o sensibilización a fármacos contra el cáncer, antineoplásicos y específicos, objetivo. En una realización preferida, la inhibición de la ruta Pi3K/Akt induce efectos celulares como se menciona en la presente memoria, solos, o en asociación con fármacos contra el cáncer citotóxicos o de objetivo clásicos.
- Además se encontró que la inhibición de la ruta de señalización AKT para inhibir neovascularización retiniana en el modelo de retinopatía inducida por oxígeno así como se demostró un potencial uso terapéutico de una inhibición de AKT sobre neovascularización coroidea (Wang et al., Acta Histochem. Cytochem. 44 (2): 103-111, 2.011; Yang et al., Investigative Ophthalmology & Visual Science (IOVS), Abril 2.009, Vol. 50, Nº 4). Estos resultados conducen a la conclusión de que la inhibición de AKT podía proporcionar una terapia útil para enfermedades oculares asociadas a neovascularización ocular como, por ej., Degeneración Macular Relacionada con la Edad (AMD, por sus siglas en inglés), Degeneración Macular (DM) y retinopatía diabética. Así una realización de la invención incluye métodos de tratamiento de enfermedades oculares asociadas a neovascularización ocular especialmente AMD, DM y retinopatía diabética que comprende administrar un compuesto de fórmula general (I) así como el uso de esos compuestos para

el tratamiento de dichas enfermedades.

5 Los compuestos según la presente invención presentan propiedades anti-proliferativas y/o proapoptóticas y/o quimiosensibilizantes. De acuerdo con esto, los compuestos de la presente invención son útiles para el tratamiento de trastornos hiperproliferativos, en particular cáncer. Por lo tanto, los compuestos de la presente invención son útiles para inducir un efecto anti-proliferativo y/o pro-apoptótico y/o quimiosensibilizante en mamíferos, tales como seres humanos, que padecen trastornos hiperproliferativos, como cáncer.

10 La invención se refiere además a un compuesto según la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el tratamiento y/o la profilaxis, preferiblemente tratamiento de enfermedades y/o trastornos (hiper)proliferativos responsables de inducción de apoptosis, que incluyen neoplasia benigna y neoplasia maligna, especialmente neoplasia maligna, incluyendo cáncer y los tipos de tumor como se describe a continuación.

Los compuestos según la presente invención presentan propiedades anti-proliferativas y/o pro-apoptóticas en mamíferos tales como seres humanos debido a inhibición de actividad metabólica de células cancerígenas que pueden sobrevivir a pesar de condiciones de crecimiento desfavorables tales como agotamiento de glucosa, hipoxia u otro quimioestrés.

15 Así, los compuestos según la presente invención son útiles para tratar, aliviar o evitar enfermedades de comportamiento benigno o maligno como se describe en la presente memoria, tales como por ej., para inhibir neoplasia celular.

20 Se usa neoplasia en la presente invención como conocen los expertos en la materia. Se describe una neoplasia benigna por hiperproliferación de células, incapaces de formar un tumor de metástasis, agresivo, in vivo. Por el contrario, una neoplasia maligna se describe por células con múltiples anomalías celulares y bioquímicas, capaces de formar una enfermedad sistémica, por ejemplo formando metástasis de tumores en órganos distantes.

25 Los compuestos según la presente invención se pueden usar preferiblemente para el tratamiento de neoplasia maligna. Ejemplos de neoplasia maligna tratables con los compuestos según la presente invención incluyen tumores sólidos y hematológicos. Los tumores sólidos se pueden ejemplificar por tumores de mama, vejiga, huesos, cerebro, sistema nervioso central y periférico, colon, glándulas endocrinas (por ej., tiroides y corteza adrenal), esófago, endometrio, células germinativas, cabeza y cuello, riñón, hígado, pulmón, laringe e hipofaringe, mesotelioma ovario, páncreas, próstata, recto, renal, intestino delgado, tejido blando, testículo, estómago, piel, uréter, vagina y vulva. Neoplasias malignas incluyen tumores malignos heredados ejemplificados por Retinoblastoma y tumor de Wilms. Además, las neoplasias malignas incluyen tumores primarios en dichos órganos y correspondientes tumores secundarios en órganos distantes ("metástasis de tumores"). Los tumores hematológicos puede ser ejemplificados por formas agresivas e indolentes de leucemia y linfoma, es decir enfermedad no de Hodgkins, leucemia mieloide crónica y aguda (CML / AML, por sus siglas en inglés), leucemia linfoblástica aguda (ALL, por sus siglas en inglés), enfermedad de Hodgkin, mieloma múltiple y linfoma de células T. También se incluyen síndrome mielodisplásico, neoplasia de células plasmáticas, síndromes paraneoplásicos y tumores malignos de sitio primario desconocido así como tumores malignos relacionados con SIDA.

35 Se observa que una neoplasia maligna no requiere necesariamente la formación de metástasis en órganos distantes. Algunos tumores ejercen efectos devastadores sobre el propio órgano primario por sus propiedades de crecimiento agresivas. Estas pueden conducir a la destrucción del tejido y la estructura del órgano dando como resultado finalmente el fallo de la función del órgano asignada y la muerte.

40 La resistencia a los fármacos es de particular importancia para el frecuente fallo de los tratamientos del cáncer habituales. Esta resistencia a los fármacos estado ocasionada por diversos mecanismos celulares y moleculares. Un aspecto de la resistencia a los fármacos está ocasionado por la activación constitutiva de señales de supervivencia anti-apoptóticas con PKB/Akt como una cinasa señalizadora de claves. La inhibición de la ruta Pi3K/Akt conduce a una sensibilización de nuevo a antineoplásicos clásicos o terapéutica del cáncer específica objetivo. Como consecuencia, la aplicabilidad comercial de los compuestos de acuerdo con la presente invención no está limitada a tratamiento de 1ª línea de los pacientes de cáncer. En una realización preferida, los pacientes de cáncer con resistencia a los antineoplásicos o fármacos anti-cáncer específicos objetivo también son susceptibles de tratamiento con estos compuestos para, por ejemplo, ciclos de tratamiento de 2ª o 3ª línea. En particular, los compuestos según la presente invención se podían usar junto con antineoplásicos clásicos o fármacos fijados como objetivo para volver a sensibilizar los tumores a estos agentes.

Los compuestos según la presente invención son adecuados para tratamiento, prevención o alivio de las enfermedades de comportamiento benigno y maligno como se describió anteriormente, tales como, por ejemplo, neoplasia benigna o maligna, en particular cáncer, especialmente un cáncer que es sensible a inhibición de la ruta Pi3K/Akt.

55 La presente invención incluye además un método para tratar, evitar o aliviar a mamíferos, incluyendo seres humanos, preferiblemente tratar a mamíferos, incluyendo seres humanos, que padecen una de las afecciones, dolencias, trastornos o enfermedades. El método se caracteriza por que se administra una cantidad

farmacológicamente activa y terapéuticamente eficaz y tolerable de uno o más de los compuestos de acuerdo con la presente invención al individuo con necesidad de dicho tratamiento.

5 La presente invención incluye además un método para tratar, evitar o aliviar enfermedades responsables de la inhibición de la ruta Pi3K/Akt, en un mamífero, incluyendo un ser humano, preferiblemente tratando enfermedades responsables de la inhibición de la ruta Pi3K/Akt, en un mamífero, incluyendo un ser humano, que comprende administrar una cantidad farmacológicamente activa y terapéuticamente eficaz y tolerable de uno o más de los compuestos según la presente invención a dicho mamífero.

10 La presente invención incluye además un método para inhibir la actividad de la proteína cinasa en células, que comprende administrar una cantidad farmacológicamente activa y terapéuticamente eficaz y tolerable de uno o más de los compuestos según la presente invención a un paciente con necesidad de dicho tratamiento.

15 La presente invención incluye además un método para tratar enfermedades hiperproliferativas de comportamiento benigno o maligno y/o trastornos responsables de la inducción de la apoptosis, tal como por ej., cáncer, en particular cualquiera de esas enfermedades cancerígenas descritas anteriormente, en un mamífero, que comprende administrar una cantidad farmacológicamente activa y terapéuticamente eficaz y tolerable de uno o más de los compuestos según la presente invención a dicho mamífero.

La presente invención incluye además un método para inhibir la hiperproliferación celular o detener el crecimiento celular anormal en un mamífero, que comprende administrar una cantidad farmacológicamente activa y terapéuticamente eficaz y tolerable de uno o más de los compuestos según la presente invención a dicho mamífero.

20 La presente invención incluye además un método para inducir apoptosis en el tratamiento de neoplasia benigna o maligna, en particular cáncer, que comprende administrar una cantidad farmacológicamente activa y terapéuticamente eficaz y tolerable de uno o más de los compuestos según la presente invención a un individuo con necesidad de dicho tratamiento.

25 La presente invención incluye además un método para inhibir la actividad de la proteína cinasa en células, que comprende administrar una cantidad farmacológicamente activa y terapéuticamente eficaz y tolerable de uno o más de los compuestos según la presente invención a un paciente con necesidad de dicho tratamiento.

La presente invención incluye además un método para sensibilizar a antineoplásicos o agentes anticancerígenos específicos del objetivo en un mamífero, que comprende administrar una cantidad farmacológicamente activa y terapéuticamente eficaz y tolerable de uno o más de los compuestos según la presente invención a dicho mamífero.

30 La presente invención incluye además un método para tratar neoplasia benigna y/o maligna, especialmente neoplasia maligna, en particular cáncer, en un mamífero, incluyendo un ser humano, que comprende administrar una cantidad farmacológicamente activa y terapéuticamente eficaz y tolerable de uno o más de los compuestos según la presente invención a dicho mamífero.

35 La presente invención incluye además un método para tratar tumores sólidos y hematológicos, según lo cual los tumores sólidos puede ser ejemplificados por tumores de mama, vejiga, huesos, cerebro, sistema nervioso central y periférico, colon, glándulas endocrinas (por ej., tiroides y corteza adrenal), esófago, endometrio, células germinativas, cabeza y cuello, riñón, hígado, pulmón, laringe e hipofaringe, mesotelioma, ovario, páncreas, próstata, recto, renal, intestino delgado, tejido blando, testículo, estómago, piel, uréter, vagina y vulva. Las neoplasias malignas incluyen tumores malignos heredados ejemplificados por Retinoblastoma y tumor de Wilms. Además, las neoplasias malignas incluyen tumores primarios en dichos órganos y los correspondientes tumores secundarios en
40 órganos distantes ("metástasis de tumores") y los tumores hematológicos puede ser ejemplificados por formas agresivas e indolentes de leucemia y linfoma, es decir enfermedad no de Hodgkin, leucemia mieloide crónica y aguda (CML / AML), leucemia linfoblástica aguda (ALL), enfermedad de Hodgkin, mieloma múltiple y linfoma de células T. También se incluyen síndrome mielodisplásico, neoplasia de células del plasma, síndromes paraneoplásicos y tumores malignos de sitio primario desconocido así como tumores malignos relacionados con el
45 SIDA.

La presente invención se refiere además al uso de los compuestos para la producción de composiciones farmacéuticas, que se emplean para el tratamiento, profilaxis y/o alivio de una o más de las enfermedades mencionadas, preferiblemente para el tratamiento de una o más de las enfermedades mencionadas.

50 La presente invención se refiere además al uso de los compuestos para la fabricación de composiciones farmacéuticas para tratar, evitar o aliviar, preferiblemente tratar enfermedades hiperproliferativas y/o trastornos responsables de la inducción de apoptosis, tales como por ej., neoplasia benigna o maligna, especialmente neoplasia maligna, en particular cáncer, especialmente las enfermedades cancerígenas y tipos de tumores mencionados anteriormente.

55 La presente invención se refiere además al uso de los compuestos según esta invención para la producción de composiciones farmacéuticas para tratar, evitar o aliviar, preferiblemente tratar neoplasia benigna o maligna, especialmente neoplasia maligna, en particular cáncer, tales como por ej., cualquiera de las enfermedades

cancerígenas y tipos de tumores mencionados anteriormente.

5 La invención se refiere además a un compuesto según la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el tratamiento y/o la profilaxis, preferiblemente el tratamiento de enfermedades, especialmente para el tratamiento y /o la profilaxis, preferiblemente el tratamiento de enfermedades y/o trastornos (hiper)proliferativos responsables de la inducción de apoptosis, que incluyen neoplasia benigna y neoplasia maligna, incluyendo cáncer.

La invención se refiere además al uso de un compuesto según la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la producción de una composición farmacéutica para el tratamiento, prevención o alivio de una enfermedad mediada por una función desregulada de una única proteína cinasa o múltiples proteínas cinasa y/o trastornos responsables de la inducción de apoptosis.

10 La invención se refiere además a una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de fórmula general (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, junto con al menos un auxiliar farmacéuticamente aceptable.

15 La invención además se refiere a una composición farmacéutica, que comprende un compuesto según la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el tratamiento y/o la profilaxis, preferiblemente el tratamiento de enfermedades y/o trastornos (hiper)proliferativos responsables de la inducción de apoptosis, que incluye neoplasia benigna y neoplasia maligna, incluyendo cáncer.

La presente invención se refiere además al uso de compuestos y sales farmacéuticamente aceptables según la presente invención para la fabricación de composiciones farmacéuticas, que se pueden usar para sensibilizar a antineoplásicos y/o agentes anticancerígenos específicos del objetivo.

20 La presente invención se refiere además al uso de compuestos según la presente invención para la fabricación de composiciones farmacéuticas, que se pueden usar para sensibilizar a tratamiento con radiación de las enfermedades mencionadas en la presente memoria, en particular cáncer.

25 La presente invención se refiere además al uso de los compuestos según la presente invención para la fabricación de composiciones farmacéuticas, que se pueden usar en el tratamiento de enfermedades sensibles al tratamiento inhibidor de la proteína cinasa y diferente de neoplasia celular. Estas enfermedades no malignas incluyen, pero no se limitan a, hiperplasia de próstata benigna, neurofibromatosis, dermatosis y síndromes mielodisplásicos.

La presente invención se refiere además a composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más de los compuestos según esta invención y un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

30 La presente invención se refiere además a composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más de los compuestos según esta invención y auxiliares y/o excipientes farmacéuticamente aceptables.

35 La composiciones farmacéuticas según esta invención se preparan por procedimientos, que se conocen de por sí y son familiares para el experto en la materia. Como composiciones farmacéuticas, los compuestos de la invención (= compuestos activos) se emplean como tales o preferiblemente en asociación con auxiliares y/o excipientes farmacéuticamente aceptables, por ej., en forma de comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas, píldoras, sellos, gránulos, cápsulas, comprimidos ovalados, supositorios, parches (por ej., como TTS), emulsiones (tales como por ej., micro-emulsiones o emulsiones de lípidos), suspensiones (tales como por ej., nanosuspensiones), geles, solubilizados o disoluciones (por ej., disoluciones estériles) o encapsuladas en liposomas o como beta-ciclodextrina o complejos de inclusión derivados de beta-ciclodextrina o similares, estando el contenido en compuesto activo ventajosamente entre 0,1 y 95% y donde, por la elección apropiada de los auxiliares y/o excipientes, se puede conseguir una forma de administración farmacéutica (por ejemplo, una forma de liberación retardada o una forma entérica) exactamente apta para el compuesto activo y/o para el comienzo deseado de acción.

40

45 El experto en la materia está familiarizado con auxiliares, vehículos, excipientes, diluyentes, portadores o adyuvantes que son adecuados para las formulaciones, preparaciones o composiciones farmacéuticas deseadas, debido a su conocimiento experto. Además de disolventes, se pueden usar formadores de gel, bases de ungüento y otros excipientes de compuestos activos, por ejemplo antioxidantes, dispersantes, emulsionantes, conservantes, solubilizantes (tales como por ej., polioxietilengliceroltricinoleato 35, PEG 400, Tween 80, Captisol, Solutol HS15 o similares), colorantes, agentes complejantes, activadores de la permeación, estabilizantes, cargas, aglutinantes, espesantes, agentes de disgregantes, tampones, reguladores del pH (por ej., para obtener formulaciones neutras, alcalinas o ácidas), polímeros, lubricantes, agentes de recubrimiento, propelentes, agentes de ajuste de la tonicidad, 50 tensioactivos, saborizantes, edulcorantes o colorantes.

En particular, se usan los auxiliares y/o excipientes de un tipo apropiado para la formulación deseada y el modo de administración deseado.

55 La administración de los compuestos, composiciones farmacéuticas o combinaciones según la invención se puede realizar en cualquiera de los modos de administración aceptados en general disponibles en la técnica. Ejemplos ilustrativos de modos de administración adecuados incluyen suministro intravenoso, oral, nasal, parenteral, tópico,

transdérmico y rectal. Se prefieren suministros orales e intravenosos.

En general, las composiciones farmacéuticas según la invención se pueden administrar de manera que la dosis del compuesto activo esté en el intervalo habitual para inhibidores de la ruta Pi3K/Akt. En particular, se prefiere una dosis en el intervalo de desde 0,01 a 4.000 mg del compuesto activo al día para un paciente adulto promedio con un peso corporal de 70 kg. Con respecto a esto, se tiene que observar que la dosis depende, por ejemplo, del compuesto específico usado, las especies tratadas, la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo y la dieta del individuo tratado, el modo y tiempo de administración, la velocidad de excreción, la importancia de la enfermedad que se tiene que tratar y la asociación de fármacos.

La composición farmacéutica se puede administrar en una sola dosis al día o en múltiples subdosis, por ejemplo, 2 a 4 dosis al día. Una sola dosis unitaria de la composición farmacéutica puede contener por ej., de 0,01 mg a 4.000 mg, preferiblemente 0,1 mg a 2.000 mg, más preferiblemente 0,5 a 1.500 mg, lo más preferiblemente 1 a 500 mg, del compuesto activo. Además, la composición farmacéutica se puede adaptar a semanalmente, mensualmente o incluso administración más infrecuente, por ejemplo usando un implante, por ej. un implante subcutáneo o intramuscular, usando el compuesto activo en forma de una sal poco soluble o usando el compuesto activo acoplado a un polímero.

La presente invención se refiere además a que comprende uno o más primeros ingredientes activos seleccionados de los compuestos de la invención y uno o más segundos ingredientes activos seleccionados de agentes anticancerígenos antineoplásicos y agentes anticancerígenos específicos del objetivo por ej., para tratar, evitar o aliviar enfermedades responsables o sensibles a inhibición de la ruta Pi3K/Akt, tales como enfermedades hiperproliferativas de comportamiento benigno o maligno y/o trastornos responsables de la inducción de apoptosis, en particular cáncer, tales como por ej., cualquiera de las enfermedades cancerígenas descritas anteriormente.

La invención se refiere además al uso de una composición farmacéutica que comprende uno o más de los compuestos según esta invención como único o únicos ingredientes activos y un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable en la fabricación de productos farmacéuticos para el tratamiento y/o la profilaxis de las enfermedades mencionadas anteriormente.

Dependiendo de la enfermedad particular que se tiene que tratar o evitar, se pueden coadministrar opcionalmente agentes activos terapéuticos adicionales, que normalmente se administran para tratar o prevenir esa enfermedad, con los compuestos de acuerdo con esta invención. Como se usa en la presente memoria, los agentes terapéuticos adicionales que se administran normalmente para tratar o prevenir una enfermedad particular son conocidos como apropiados para la enfermedad que se está tratando.

Los agentes anticancerígenos mencionados en la presente memoria anteriormente como parejas de asociación de los compuestos de acuerdo con esta invención, incluyen derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos, tales como por ejemplo sus sales farmacéuticamente aceptables.

El experto en la materia es conocedor de la dosis o dosis diarias totales y la forma o las formas de administración del agente o de los agentes terapéuticos adicionales coadministrados. Dicha dosis o dichas dosis diarias totales pueden variar dentro de un amplio intervalo dependiendo del agente asociado.

En la práctica de la presente invención, los compuestos según esta invención se pueden administrar en tratamiento asociado por separado, de manera secuencial, de manera simultánea, al mismo tiempo o cronológicamente escalonados (tales como por ej., formas farmacéuticas unitarias asociadas, como formas farmacéuticas unitarias separadas, como formas farmacéuticas unitarias discretas adyacentes, como asociaciones fijadas o no fijadas, como estuche de partes o como mezclas) con una o más terapéuticas clásicas (antineoplásicos y/o agentes anticancerígenos específicos del objetivo), en particular agentes anticancerígenos conocidos en la técnica, tales como cualquiera de, por ejemplo, los mencionados anteriormente.

En este contexto, la presente invención se refiere además a una asociación que comprende un primer ingrediente activo, que es al menos un compuesto según esta invención, y un segundo ingrediente activo, que es al menos un agente anti-cáncer conocido en la técnica, tal como por ejemplo, uno o más de los mencionados anteriormente en la presente memoria, para uso separado, secuencial, simultáneo, concurrente o escalonado cronológicamente en el tratamiento, tal como por ejemplo en el tratamiento de cualquiera de las enfermedades mencionadas en la presente memoria.

La presente invención se refiere además a una composición farmacéutica que comprende un primer ingrediente activo, que es al menos un compuesto según esta invención, y un segundo ingrediente activo, que es al menos un agente anti-cáncer conocido en la técnica, tal como por ej., uno o más de los mencionados en la presente memoria anteriormente, y opcionalmente, un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable, para uso secuencial, simultáneo, concurrente o escalonado cronológicamente en el tratamiento.

La presente invención se refiere además a un producto de asociación que comprende:

a.) al menos un compuesto según esta invención formulado con un portador o diluyente farmacéuticamente

aceptable, y

b.) al menos un agente anti-cáncer conocido en la técnica, tal como por ejemplo uno o más de los mencionados en la presente memoria anteriormente, formulado con un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

5 La presente invención se refiere además a un estuche que comprende un compuesto de fórmula general (I) según la reivindicación 1.

10 La presente invención se refiere además a un estuche de piezas que comprende una preparación de un primer ingrediente activo, que es un compuesto según esta invención, y un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable; una preparación de un segundo ingrediente activo, que es un agente anti-cáncer conocido en la técnica, tal como uno de los mencionados anteriormente y un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable; para uso simultáneo, concurrente, secuencial, separado o escalonado cronológicamente en el tratamiento. Opcionalmente, dicho estuche comprende instrucciones para su uso en el tratamiento, por ej., para tratar enfermedades hiperproliferativas y enfermedades responsables o sensibles a la inhibición de la ruta Pi3K/Akt, tales como por ej., neoplasia benigna o maligna, en particular cáncer, más precisamente, cualquiera de las enfermedades cancerígenas descritas anteriormente.

15 La presente invención se refiere además a una preparación asociada que comprende al menos un compuesto según esta invención y al menos un agente anti-cáncer conocido en la técnica para administración simultánea, concurrente, secuencial o separada.

La presente invención se refiere además a asociaciones, composiciones, formulaciones, preparaciones o estuches según la presente invención con actividad inhibidora de la ruta Pi3K/Akt.

20 Además, la presente invención se refiere además a un método para tratar con tratamiento asociado enfermedades hiperproliferativas y/o trastornos responsables de la inducción de apoptosis, tales como por ej., cáncer, en un paciente que comprende administrar una asociación, composición, formulación, preparación o estuche como se describe en la presente memoria a dicho paciente con necesidad del mismo.

25 Además, la presente invención se refiere además a un método para tratar enfermedades hiperproliferativas de comportamiento benigno o maligno y/o trastornos responsables de la inducción de apoptosis, tales como por ej., cáncer, en un paciente que comprende administrar en tratamiento asociado por separado, de manera simultánea, al mismo tiempo, de manera secuencial o escalonado cronológicamente una cantidad farmacéuticamente activa y terapéuticamente eficaz y tolerable de una composición farmacéutica, que comprende un compuesto según esta invención y un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable y una cantidad farmacéuticamente activa y terapéuticamente eficaz y tolerable de uno o más agentes anti-cáncer conocidos en la técnica, tales como por ej., uno o más de los mencionados en la presente memoria, a dicho paciente con necesidad de los mismos.

30 Aún más, la presente invención se refiere a un método para tratar, evitar o aliviar enfermedades hiperproliferativas y/o trastornos responsables de la inducción de apoptosis, tales como por ej., neoplasia benigna o maligna, por ej., cáncer, en particular cualquiera de las enfermedades cancerígenas mencionadas en la presente memoria, en un paciente que comprende administrar por separado, de manera simultánea, al mismo tiempo, de manera secuencial o escalonado cronológicamente a dicho paciente con necesidad del mismo una cantidad de un primer compuesto activo, que es un compuesto según la presente invención y una cantidad de al menos un segundo compuesto activo, siendo al menos dicho segundo compuesto activo un agente terapéutico clásico, en particular al menos un agente anti-cáncer conocido en la técnica, tal como por ej., uno o más de los antineoplásicos y agentes anti-cáncer específicos del objetivo mencionados en la presente memoria, en el que las cantidades del primer compuesto activo y el segundo compuesto activo dan como resultado un efecto terapéutico.

35 Incluso aún más, la presente invención se refiere a un método para tratar, evitar o aliviar, especialmente tratar enfermedades hiperproliferativas y/o trastornos responsables de la inducción de apoptosis, tales como por ej., neoplasia benigna o maligna, especialmente neoplasia maligna, por ej., cáncer, en particular cualquiera de las enfermedades cancerígenas y tipos de tumores mencionados en la presente memoria, en un paciente que comprende administrar una asociación según la presente invención.

45 Además, la presente invención se refiere además al uso de una composición, asociación, formulación, preparación o estuche según esta invención en la fabricación de un producto farmacéutico, tal como por ej., un envase comercial o un medicamento, para tratar, evitar o aliviar, especialmente tratar enfermedades hiperproliferativas y/o trastornos responsables de la inducción de apoptosis, tales como por ej., neoplasia maligna o benigna, especialmente neoplasia maligna, tal como por ej., cáncer, en particular las enfermedades y tipos de tumores mencionados en la presente memoria.

50 La presente invención se refiere además a un envase comercial que comprende uno o más compuestos de la presente invención junto con instrucciones para uso simultáneo, concurrente, secuencial o separado con uno o más antineoplásicos y/o agentes anti-cáncer específicos del objetivo, tales como por ej., cualquiera de los mencionados en la presente memoria.

La presente invención se refiere además a un envase comercial que consta esencialmente de uno o más compuestos de la presente invención como único ingrediente activo junto con instrucciones para uso simultáneo, concurrente, secuencial o separado con uno o más antineoplásicos y/o agentes anti-cáncer específicos del objetivo, tales como por ej., cualquiera de los mencionados en la presente memoria.

5 La presente invención se refiere además a un envase comercial que comprende uno o más antineoplásicos y/o agentes anti-cáncer específicos del objetivo, tales como por ej., cualquiera de los mencionados en la presente memoria, junto con instrucciones para uso simultáneo, concurrente, secuencial o separado con uno o más compuestos según la presente invención.

10 Las composiciones, asociaciones, preparaciones, formulaciones, estuches o envases mencionados en el contexto del tratamiento asociado según esta invención también pueden incluir más de uno de los compuestos de acuerdo con esta invención y/o más de un agente anti-cáncer conocido en la técnica mencionado.

15 El primer y segundo ingrediente activo de una asociación o estuche de partes de acuerdo con esta invención se pueden proporcionar como formulaciones separadas (es decir, independientemente entre sí), que se llevan juntos con posterioridad para uso simultáneo, concurrente, secuencial, separado o escalonado cronológicamente en tratamiento asociado o envasados y presentados juntos como componentes separados de un paquete de asociación para uso simultáneo, concurrente, secuencial, separado o escalonado cronológicamente en tratamiento asociado.

20 El tipo de formulación farmacéutica del primer y segundo ingrediente activo de una asociación o estuche de piezas según esta invención puede ser acorde, es decir, los dos ingredientes se formulan en comprimidos o cápsulas separados o pueden ser diferentes, es decir aptos para diferentes formas de administración, tales como por ej., un ingrediente activo es formulado como comprimido o cápsula y el otro es formulado para por ej., administración intravenosa.

25 La cantidades del primer y segundo ingredientes activos de las asociaciones, composiciones o estuches según esta invención pueden comprender juntos una cantidad terapéuticamente eficaz para el tratamiento, profilaxis o alivio de una enfermedad hiperproliferativa y/o un trastorno responsable de la inducción de apoptosis, en particular una de esas enfermedades mencionadas en la presente memoria, tales como por ej., neoplasia maligna o benigna, especialmente neoplasia maligna, por ej., cáncer, como cualquiera de las enfermedades cancerígenas y tipos de tumor mencionados en la presente memoria.

Además, se pueden usar compuestos según la presente invención en el tratamiento pre- o post-quirúrgico de cáncer.

Aún más, los compuestos de la presente invención se pueden usar en asociación con tratamiento con radiación.

30 Como apreciarán los expertos en la materia, la invención no se limita a las realizaciones particulares descritas en la presente memoria, sino que cubre todas las modificaciones de esas realizaciones que están dentro del espíritu y el alcance de la invención como se define por las reivindicaciones adjuntas.

35 Los siguientes ejemplos ilustran la invención con más detalle, sin restringirla. Compuestos adicionales de acuerdo con la invención, de los cuales no se describe de manera explícita la preparación, se pueden preparar de una manera análoga.

Los compuestos, que se mencionan en los ejemplos y las sales de los mismos representan realizaciones preferidas de la invención así como una reivindicación que cubre todas las subcombinaciones de los restos del compuesto de la fórmula (I) como se describe por los ejemplos específicos.

40 El término "según" dentro de la sección experimental se usa en el sentido de que el procedimiento referido se tiene que usar "de manera análoga a".

Parte experimental

45 La siguiente tabla enumera las abreviaciones usadas en este párrafo y en la sección de Ejemplos de compuestos intermedios y Ejemplos en cuanto a que no se explican dentro del cuerpo del texto. Se indican formas de pico de RMN como aparecen en el espectro, no se han considerado posibles efectos de orden superior. Se generaron nombres químicos usando AutoNom2000 como se implementa en ISIS Draw de MDL. En algunos casos se usaron nombres aceptados en general de reactivos comercialmente disponibles en vez de nombres generados por AutoNom2000.

Abreviatura	Significado
Boc	t-Butoxicarbonilo
a	ancho
Cl	ionización química

ES 2 539 257 T3

D	doblete
Dd	doblete de doblete
DAD	detector de haz de diodos
DBU	1,5-diazabicyclo(5.4.0)undec-5-eno
DCM	diclorometano
DIP	Diisopropil éter
EtOAc	acetato de etilo
Eq.	equivalente
ESI	ionización por electropulverización (ES)
HPLC	cromatografía líquida de alta resolución
LC-MS	cromatografía líquida - espectrometría de masas
M	multiplete
MS	espectrometría de masas
n-BuLi	n-Butil litio
NBS	N-Bromo-Succinimida
NMP	N-metilpirrolidona
RMN	espectroscopía de resonancia magnética nuclear: los desplazamientos químicos (δ) se proporcionan en ppm.
ONf	nonafluorobutanosulfonato
OTf	trifluorometanosulfonato
OTs	tosilato
Pd(dppf)Cl ₂	1,1' bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II)
Pd(PtBu ₃) ₂	bis (tri-terc.-butilfosfin)paladio (0) [Pd(PtBu ₃) ₂],
c	cuartete
t.a. o ta	temperatura ambiente
TR	tiempo de retención (cuando se mide con HPLC o UPLC) en minutos
S	singlete
T	triplete
THF	tetrahidrofurano
UPLC	cromatografía líquida de ultra-alta resolución

Otras abreviaturas tienen los significados habituales de por sí para el experto. Los diversos aspectos de la invención descritos en esta solicitud se ilustran mediante los siguientes ejemplos que no están destinados a limitar la invención de ningún modo.

Ejemplos

5 Procedimientos clásicos UPLC-MS.

Se realizó UPLC-MS analítica como se describe a continuación. Las masas (m/z) se indican a partir de la ionización de electropulverización de modo positivo a menos que se indique el modo negativo (ES-). En la mayoría de los casos se usa el método A. Si no, se indica.

Método UPLC-MS A

10 Instrumento: UPLC-MS Waters Acquity SQD 3001; Columna: Acquity UPLC BEH C18 1,7 50x2,1 mm; Eluyente A: agua + ácido fórmico al 0,1%, Eluyente B: acetonitrilo; Gradiente: 0-1,6 min 1-99% de B, 1,6-2,0 min 99% de B; Caudal 0,8 ml/min; Temperatura : 60 °C; Inyección: 2 µl; barrido DAD: 210-400 nm.

Método UPLC-MS B

15 Instrumento: UPLC-MS Waters Acquity SQD 3001; Columna: Acquity UPLC BEH C18 1,7 50x2,1 mm; Eluyente A: agua + 0,2% de amoníaco, Eluyente B: acetonitrilo; Gradiente: 0-1,6 min 1-99% de B, 1,6-2,0 min 99% de B; Caudal 0,8 ml/min; Temperatura : 60 °C; Inyección: 2 µl; barrido DAD: 210-400 nm; ELSD.

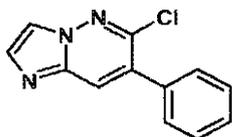
Método UPLC-MS C

20 Instrumento: UPLC-MS Waters Acquity ZQ4000; Columna: Acquity UPLC BEH C18 1,7 50x2,1 mm; Eluyente A: agua + 0,05% de ácido fórmico, Eluyente B: acetonitrilo + 0,05% de ácido fórmico; Gradiente: 0-1,6 min 1-99% de B, 1,6-2,0 min 99% de B; Caudal 0,8 ml/min; Temperatura: 60 °C; Inyección: 2 µl; barrido DAD: 210-400 nm.

Método UPLC-MS D

Instrumento: UPLC-MS Waters Acquity ZQ4000; Columna: Acquity UPLC BEH C18 1,7 50x2,1 mm; Eluyente A: agua + 0,2% de amoníaco, Eluyente B: acetonitrilo; Gradiente: 0-1,6 min 1-99% de B, 1,6-2,0 min 99% de B; Caudal 0,8 ml/min; Temperatura: 60 °C; Inyección: 2 µl; barrido DAD: 210-400 nm; ELSD.

25 Ejemplo de compuesto intermedio Int-1-0



6-cloro-7-fenil-imidazo[1,2-b]piridazina.

Etapas 1: 4-fenil-1,2-dihidro-piridazina-3,6-diona.

30 Se suspendieron 46 g (264,1 mmoles) de 3-Fenil-furan-2,5-diona en 1,56 l de agua. Después de adición de 34,4 g (264,1 mmoles) de sulfato de hidrazina se calentó la mezcla de reacción para hacerla hervir a reflujo (temperatura del baño: 115°C) y se mantuvo ahí durante cinco horas. Durante la noche, se mantuvo la mezcla de reacción a una temperatura del baño de 98°C. Después de enfriamiento se extrajo el precipitado, se lavó con agua (100 ml) y se secó a 40°C proporcionando 47,6 g (95,8%) del compuesto del título.

Etapas 2: 3,6-dicloro-4-fenil-piridazina.

35 Se suspendieron 47,5 g (252,4 mmoles) de 4-Fenil-1,2-dihidro-piridazin-3,6-diona en 235 ml (2,52 moles) de oxiclورو de fósforo. Se calentó la suspensión durante la noche a 80°C. Se vertió la mezcla de reacción sobre 4,5 l de agua y se agitó durante 60'. Se separó el precipitado, se lavó con agua (500 ml) y se secó en un horno de vacío a 40 °C proporcionando 56,8 g del compuesto del título que contiene aún algo de agua.

Etapas 3: 6-cloro-5-fenil-piridazin-3-il-amina.

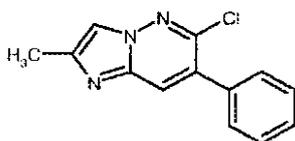
40 Se suspendieron 36,5 g (162 mmoles) de 3,6-Dicloro-4-fenil-piridazina en 1.000 ml de disolución acuosa de amoníaco (25%) y se agitó en un autoclave durante 18 horas a 100°C. Se transfirió la mezcla de reacción a un embudo de separación y se separaron las fases. Se lavó la fase acuosa dos veces con diclorometano. Se lavaron las fases orgánicas combinadas dos veces con agua, se evaporó el disolvente y el residuo bruto (dos regioisómeros, 6-cloro-5-fenil-piridazin-3-il-amina y 6-cloro-4-fenil-piridazin-3-il-amina 20,2 g = 60,6%) se usó sin purificación

adicional en la siguiente etapa.

Etapa 4: 6-cloro-7-fenil-imidazo[1,2-b]piridazina

La mezcla de 6-cloro-5-fenil-piridazin-3-il-amina y 6-cloro-4-fenil-piridazin-3-il-amina (20,2 g = 0,1 moles) se suspendió en 300 ml de agua y 30 ml de THF. Después de la adición de 32 ml (0,51 moles) de dietilacetal de cloroacetaldehído se calentó la mezcla de reacción durante cinco horas para hacerlo hervir a reflujo. Se añadieron 32 ml (0,51 moles) adicionales de dietilacetal de cloroacetaldehído y se continuó calentando durante otras seis horas. Se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo y se extrajo tres veces. Se secó la fase orgánica (sulfato de sodio), se filtró y se retiró el disolvente. Se purificó el residuo por cromatografía (Biotage, eluyentes: acetato de etilo/hexano). Se obtuvieron 6,8 g (30,1%) del compuesto del título, 6-cloro-7-fenil-imidazo[1,2-b]piridazina y 6,4 g (28,4%) del regioisómero, 6-cloro-8-fenil-imidazo[1,2-b]piridazina. RMN de ^1H (300 MHz, dDMSO): δ 8,38 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,39-7,62 (m, 5H).

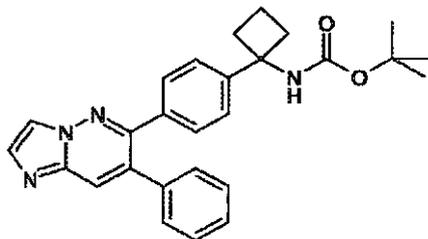
Ejemplo de compuesto intermedio Int-1-1



6-Cloro-2-metil-7-fenil-imidazo[1,2-b]piridazina.

La mezcla de 6-cloro-5-fenil-piridazin-3-il-amina y 6-cloro-4-fenil-piridazin-3-il-amina (Ejemplo de compuesto intermedio Int-1-0, etapa 3, 65 g = 316 mmoles) en 65 ml de tetrahydrofurano y 650 ml de agua se calentaron con 74,5 g (800 mmoles) de cloroacetona en analogía a la síntesis del Ejemplo de compuesto intermedio Int-1-0, etapa 4, durante 18 horas a reflujo. Después del tratamiento final usual y purificación del residuo por cromatografía (Biotage Isolera, Kronlab 8 cm, eluyentes: diclorometano/metanol) y posterior cristalización (metil-terc. butil éter/hexano) se obtuvieron 11,69 g (30,4%) del compuesto del título. RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 8,10-8,16 (2H), 7,76 (1H), 7,50-7,59 (3H), 7,14 (1H), 2,51 (s, 3H).

Ejemplo de compuesto intermedio Int-2-0



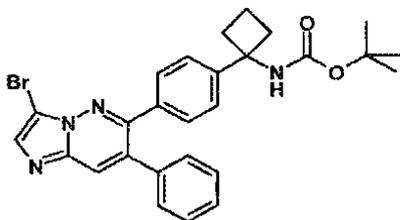
Éster terc-butílico del ácido {1-[4-(7-fenil-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)-fenil]-ciclobutil}-carbámico.

100 mg (0,44 mmoles) de 6-Cloro-7-fenil-imidazo[1,2-b]piridazina (Ejemplo de compuesto intermedio Int-1-0) en 1,5 ml de DME, 178,8 mg (0,48 mmoles) de éster terc-butílico del ácido {1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-ciclobutil}-carbámico, 0,85 ml de carbonato de sodio acuoso (10%) y 16 mg (0,02 mmoles) de 1,1 bis(difenilfosfina)ferrocenodichloropaldio (II) se pusieron en un vial de microondas (disolución no completa). La mezcla de reacción se desgaseó con argón, cerrado el vial con una tapa y se puso en un bloque de calentamiento. Se agitó la mezcla de reacción durante 18 h a 90 °C (disolución completa). Debido a la presencia aún de material de partida adicional se añadieron 86 mg de éster borónico, 0,42 ml de fase acuosa y 8 mg de catalizador de paladio y se continuó con agitación durante 6 horas a 90 °C. Se añadieron 20 ml de agua y 100 ml de diclorometano y se agitó vigorosamente la mezcla de reacción durante una hora. Después de separación de la fase orgánica, se extrajo la fase acuosa una vez más con diclorometano. Se lavaron los extractos orgánicos combinados con agua y se secaron sobre sulfato de sodio. Después de eliminación del agente de secado se evaporó el disolvente y se purificó el residuo por cromatografía sobre gel de sílice (eluyentes: diclorometano/metanol) proporcionando 109 mg (56,8%) del compuesto deseado que estaba ya ligeramente contaminado.

MS (ES+, M+1): 441

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 8,03 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,22-7,41 (m, 7H), 7,12-7,22 (m, 2H), 2,40-2,65 (m, 4H), 1,95-2,18 (m, 1H), 1,72-1,93 (m, 1H), 1,12-1,53 (m, 9H).

Ejemplo de compuesto intermedio Int-2-1



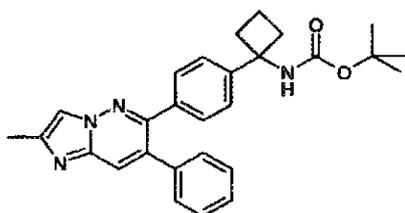
Éster terc-butílico del ácido {1-[4-(3-bromo-7-fenil-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)-fenil]-ciclobutil}-carbámico.

- 5 Se calentaron 198 mg (0,45 mmoles) de éster terc-butílico del ácido {1-[4-(7-Fenil-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)-fenil]-ciclobutil}-carbámico (Ejemplo de compuesto intermedio Int-2-0) y 80 mg (0,45 mmoles) de N-bromosuccinimida en 3,6 ml de triclorometano a reflujo durante una hora. Se evaporó el disolvente y se purificó el residuo por cromatografía sobre gel de sílice (eluyentes: diclorometano/metanol) proporcionando 115,6 mg (49,5%) del compuesto de bromo deseado.

MS (ES+, M+1): 519/ 521

- 10 RMN de ^1H (400 MHz, dDMSO): δ 8,18 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,15-7,35 (m, 9H), 2,20-2,43 (m, 4H), 1,83-2,03 (m, 1H), 1,64-1,82 (m, 1H), 0,96-1,40 (m, 9H).

Ejemplo de compuesto intermedio Int-2-2

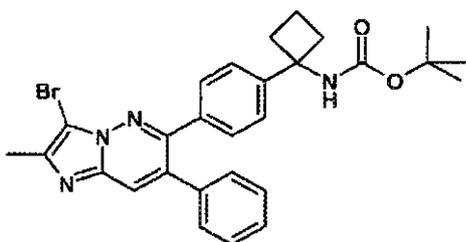


Éster terc-butílico del ácido {1-[4-(2-Metil-7-fenil-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)-fenil]-ciclobutil}-carbámico.

- 15 Se preparó el compuesto del título haciendo reaccionar 6-cloro-2-metil-7-fenil-imidazo[1,2-b]piridazina (Ejemplo de compuesto intermedio Int-1-1) con éster terc-butílico del ácido {1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-ciclobutil}-carbámico análogamente a como se describe en el Ejemplo de compuesto intermedio Int-2-0.

UPLC-MS: TR= 1,51 min; m/z = 455 (ES+, M+1)

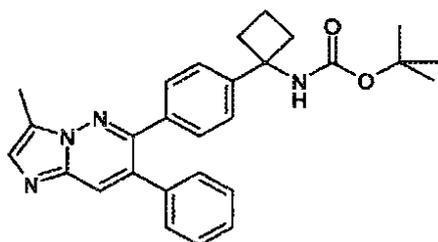
Ejemplo de compuesto intermedio Int-2-3



- 20 Éster terc-butílico del ácido {1-[4-(3-bromo-2-metil-7-fenil-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)-fenil]-ciclobutil}-carbámico.
- Se preparó el compuesto del título haciendo reaccionar éster terc-butílico del ácido {1-[4-(2-metil-7-fenil-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)-fenil]-ciclobutil}-carbámico (Ejemplo de compuesto intermedio Int-2-2) con NBS en cloroformo análogamente a como se describe en el Ejemplo de compuesto intermedio Int-2-1.

- 25 UPLC-MS: TR = 1,79 min; m/z = 533/535 (ES+, M+1)

Ejemplo de compuesto intermedio Int-3-0



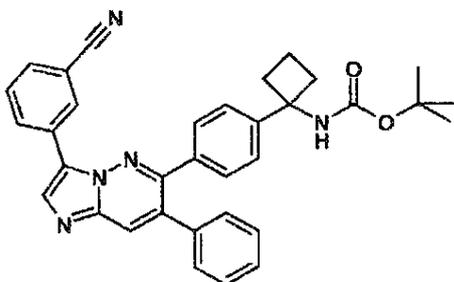
Éster terc-butílico del ácido {1-[4-(3-metil-7-fenil-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)-fenil]-ciclobutil}-carbámico.

5 Se disolvieron 101 mg (0,19 mmoles) de éster terc-butílico del ácido {1-[4-(3-bromo-7-fenil-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)-fenil]-ciclobutil}-carbámico (Ejemplo de compuesto intermedio Int-2-1) en 0,95 ml de THF. Después de adición de 0,49 ml (0,97 mmoles) de cloruro de metil Cinc (disolución 2 M en THF) y 7,9 mg (0,01 mmoles) de bis(difenilfosfino)ferrocenodichloropaladio (II) se calentó la mezcla de reacción durante 40' en el microondas a 100 °C. Se vertió la mezcla de reacción sobre agua (30 ml) y se extrajo dos veces con acetato de etilo (50 ml cada una). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con agua y se secó sobre sulfato de sodio. Después de filtración y evaporación del disolvente se purificó el residuo por cromatografía sobre gel de sílice (eluyentes: diclorometano/metanol) proporcionando 18,5 mg del compuesto deseado que fue 90% puro.

MS (ES+, M+1): 455

RMN de ¹H (300 MHz, CD₃OD): δ 7,90 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,10-7,47 (m, 9H), 2,62 (s, 3H), 2,29-2,55 (m, 4H), 1,95-2,18 (m, 1H), 1,73-1,95 (m, 1H), 1,01-1,49 (m, 9H).

15 Ejemplo de compuesto intermedio Int-3-1

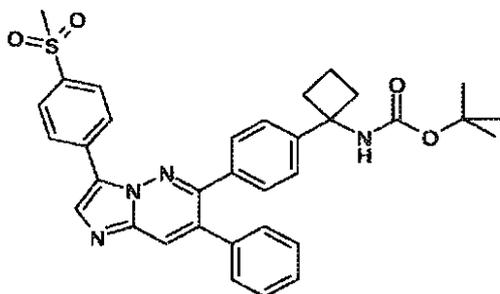


Éster terc-butílico del ácido (1-{4-[3-{3-cianofenil}-7-fenil-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]-fenil}ciclobutil)-carbámico.

20 Se disolvieron 311 mg (0,6 mmoles) de éster terc-butílico del ácido {1-[4-(3-bromo-7-fenil-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)-fenil]-ciclobutil}-carbámico, Ejemplo de compuesto intermedio Int-2-1, en 6,2 ml de THF. Después de adición de 6 ml (3 mmoles) de yoduro de 3-(cianofenil)zinc (disolución 0,5 M en THF) y 23 mg (0,03 mmoles) de bis(difenilfosfino)ferrocenodichloropaladio (II) se calentó la mezcla de reacción durante 40' en el microondas a 100 °C. Se añadieron 6 ml (3 mmoles) adicionales de yoduro de 3-(cianofenil)cinc (disolución 0,5 M en THF) y 46 mg (0,06 mmoles) de catalizador y se calentó la mezcla en el microondas durante una hora adicional a 100 °C. Se vertió la mezcla de reacción sobre agua (100 ml) y se extrajo dos veces con acetato de etilo (100 ml cada una). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con agua y se secó sobre sulfato de sodio. Después de filtración y evaporación del disolvente se purificó el residuo por cromatografía sobre gel de sílice (eluyentes: diclorometano/metanol) proporcionando 121 mg del compuesto deseado que sin embargo estaba fuertemente contaminado.

UPLC-MS: TR = 1,53 min; m/z = 543 (ES+, M+1)

Ejemplo de compuesto intermedio Int-3-2

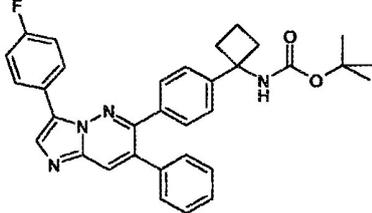
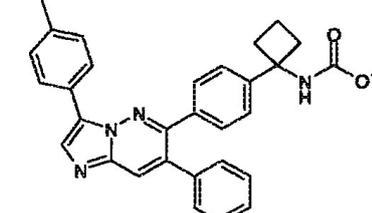
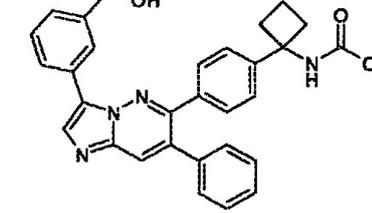
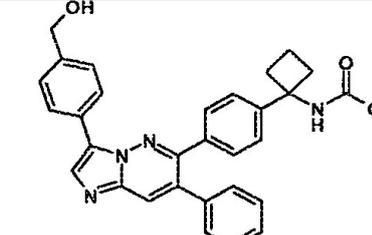


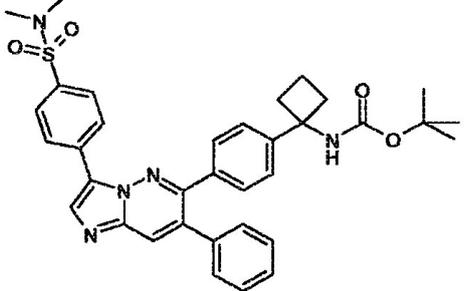
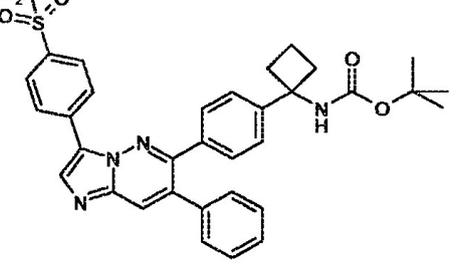
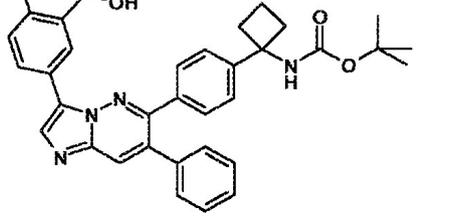
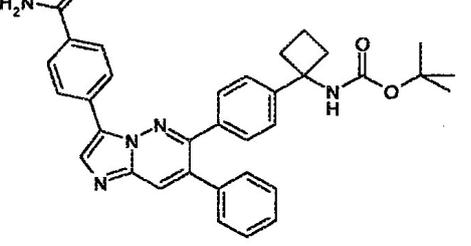
Éster terc-butílico del ácido (1-{4-[3-(4-metanosulfonil-fenil)-7-fenil-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]-fenil}-ciclobutil)-carbámico.

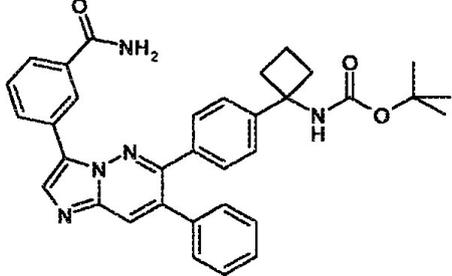
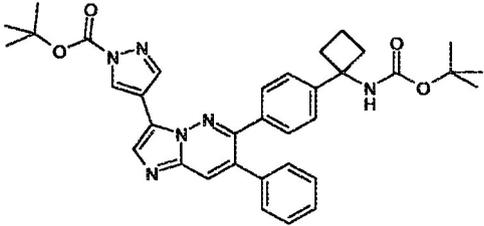
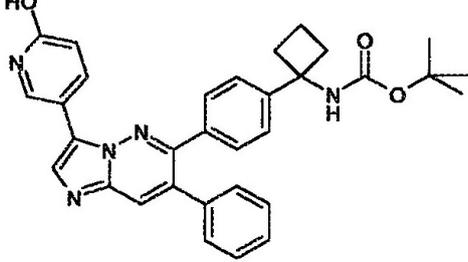
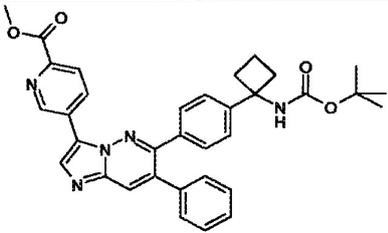
- 5 Se calentaron 170 mg (0,33 mmoles) de éster terc-butílico del ácido {1-[4-(3-bromo-7-fenil-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)-fenil]-ciclobutil}-carbámico, Ejemplo de compuesto intermedio Int-2-1, 130,9 mg (0,66 mmoles) de ácido 4-(metanosulfonilfenil)borónico, 26,7 mg (0,03 mmoles) de 1,1 bis(difenilfosfino)ferrocenodichloropaladio (II) y 104 mg (0,98 mmoles) de carbonato de sodio en 3,5 ml de dioxano y 0,64 ml de agua en un vial de microondas que se había sellado con una tapa de microondas durante 18 horas a 105°C (bloque de calentamiento). Se vertió la mezcla de reacción sobre agua/ diclorometano y se agitó vigorosamente durante 30'. Se separó la fase orgánica, se lavó dos veces con salmuera, se secó (sulfato de sodio) y se filtró. Se evaporó el disolvente y el residuo bruto (127,9 mg) se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

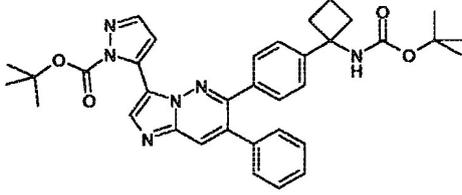
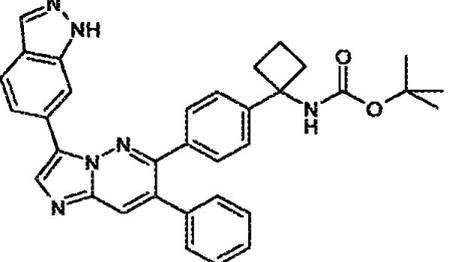
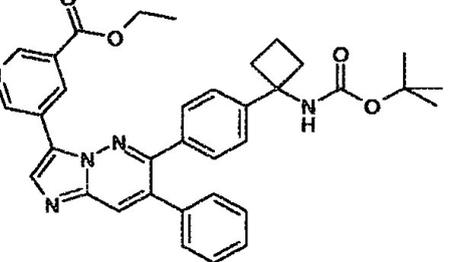
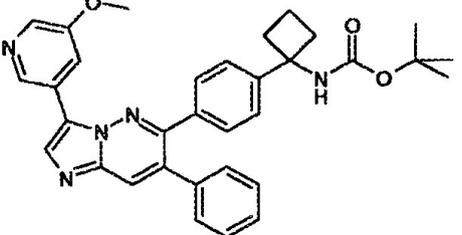
- 15 Los siguientes ejemplos de compuesto intermedio se prepararon análogamente según el Ejemplo de compuesto intermedio Int-3-2 haciendo reaccionar éster terc-butílico del ácido {1-[4-(3-bromo-7-fenil-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)-fenil]-ciclobutil}-carbámico, Ejemplo de compuesto intermedio Int-2-1, con el ácido borónico apropiado.

Ejemplo	Estructura/ Nombre	RMN de 1H	UPLC-MS resp. MS
Int-3-3	<p>éster terc-butílico del ácido (1-{4-[3-(4-cianofenil)-7-fenil-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]-fenil}ciclobutil)-carbámico.</p>	(400 MHz, dDMSO): δ 8,57 (s, 1H), 8,49 (d, 2H), 8,25 (s, 1H), 7,96 (d, 2H), 7,42 (d, 2H), 7,21-7,38 (m, 7H), 2,28-2,40 (m, 2H), 2,04-2,15 (m, 2H), 1,92-2,04 (m, 1H), 1,55-1,69 (m, 1H).	Método B: TR = 1,52 min; m/z = 542 (ES+, M+1)
Int-3-4	<p>Éster metílico del ácido 3-{6-[4-(1-terc-Butoxicarbonilamino-ciclobutil)-fenil]-7-fenil-imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-benzoico.</p>		Método B: TR = 1,54 min; m/z = 575 (ES+, M+1)

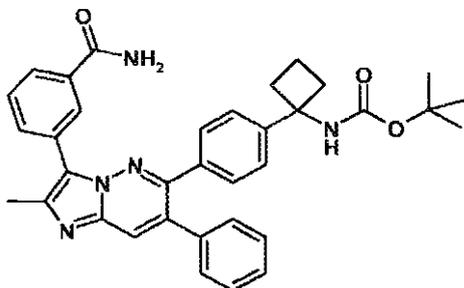
Ejemplo Compuesto intermedio	Estructura/ Name	RMN de 1H	UPLC-MS resp. MS
Int-3-5	 <p>Éster terc-butílico del ácido 1-{4-[3-(4-fluorofenil)-7-fenil-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]-fenil}-ciclobutil}-carbámico.</p>		TR = 1,55 min; m/z = 535 (ES+, M+1)
Int-3-6	 <p>Éster terc-butílico del ácido {1-[4-(7-fenil-3-p-tolil-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)-fenil]-ciclobutil}-carbámico.</p>		Método B: TR = 1,60 min; m/z = 531 (ES+, M+1)
Int-3-7	 <p>Éster terc-butílico del ácido (1-{4-[3-(3-hidroxiometil-fenil)-7-fenil-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]-fenil}-ciclobutil)-carbámico.</p>		Método B: TR = 1,45 min; m/z = 547 (ES+, M+1)
Int-3-8	 <p>Éster terc-butílico del ácido (1-{4-[3-(4-hidroxiometil-fenil)-7-fenil-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]-fenil}-ciclobutil)-carbámico.</p>		Método B: TR = 1,44 min; m/z = 547 (ES+, M+1)

Ejemplo Compuesto intermedio	Estructura/ Name	RMN de 1H	UPLC-MS resp. MS
Int-3-9	 <p>Éster terc-butílico del ácido (1-{4-[3-(4-dimetilsulfamoil-fenil)-7-fenil-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]-fenil}-ciclobutil)-carbámico.</p>		<p>Método B: TR = 1,54 min; m/z = 624 (ES+, M+1)</p>
Int-3-10	 <p>Éster terc-butílico del ácido (1-{4-[7-fenil-3-(4-sulfamoil-fenil)-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]-fenil}-ciclobutil)-carbámico.</p>		<p>TR = 1,39 min; m/z = 596 (ES+, M+1)</p>
Int-3-11	 <p>Éster terc-butílico del ácido (1-{4-[3-(4-fluoro-hidroxi-metil-fenil)-7-fenil-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]-fenil}-ciclobutil)-carbámico.</p>		<p>TR = 1,44 min; m/z = 565 (ES+, M+1)</p>
Int-3-12	 <p>Éster terc-butílico del ácido (1-{4-[3-(4-carbamoiil-fenil)-7-fenil-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]-fenil}-ciclobutil)-carbámico.</p>		<p>TR = 1,33 min; m/z = 560 (ES+, M+1)</p>

Ejemplo Compuesto intermedio	Estructura/ Nombre	RMN de 1H	UPLC-MS resp. MS
Int-3-13	 <p data-bbox="363 734 1023 792">Éster terc-butílico del ácido (1-{4-[3-(3-carbamoyl-phenyl)-7-phenyl-imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl]-fenil}-ciclobutil)-carbámico.</p>		TR = 1,34 min; m/z = 560 (ES+, M+1)
Int-3-14	 <p data-bbox="363 1070 1023 1160">Éster terc-butílico del ácido 4-{6-[4-(1-tert-butoxycarbonylamino-ciclobutil)-fenil]-7-phenyl-imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-pirazol-1-carboxílico.</p>		TR = 1,56 min; m/z = 607 (ES+, M+1)
Int-3-15	 <p data-bbox="363 1518 1023 1576">Éster terc-butílico del ácido (1-{4-[3-{6-hidroxi-piridin-3-yl}-7-phenyl-imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl]-fenil}-ciclobutil)-carbámico.</p>		TR = 1,23 min; m/z = 534 (ES+, M+1)
Int-3-16	 <p data-bbox="363 1868 1023 1957">Éster metílico del ácido 5-{6-[4-(1-tert-butoxycarbonylamino-ciclobutil)-fenil]-7-phenyl-imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl}-piridin-2-carboxílico.</p>		TR = 1,44 min; m/z = 576 (ES+, M+1)

Ejemplo Compuesto intermedio	Estructura/ Nombre	RMN de 1H	UPLC-MS res p. MS
Int-3-17	 <p>Éster terc-butílico del ácido 5-{6-[4-(1-terc-butoxicarbonilamino-ciclobutil)-fenil]-7-fenil-imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-pirazol-1-carboxílico.</p>		TR = 1,32 min; m/z = 507 (ES+, M+1- resto Boc)
Int-3-18	 <p>Éster terc-butílico del ácido (1-{4-[3-(1H-indazol-6-il)-7-fenil-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]-fenil}-ciclobutil)-carbámico.</p>		UPLC-MS: TR = 1,41 min; m/z = 557 (ES+, M+1)
Int-3-19	 <p>Éster etílico del ácido 5-{6-[4-(1-terc-butoxicarbonilamino-ciclobutil)-fenil]-7-fenil-imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-nicotínico.</p>		UPLC-MS: TR = 1,53 min; m/z = 590 (ES+, M+1)
Int-3-20	 <p>Éster terc-butílico del ácido (1-{4-[3-(5-metoxipiridin-3-il)-7-fenil-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]-fenil}-ciclobutil)-carbámico.</p>		UPLC-MS: TR = 1,44 min; m/z = 548 (ES+, M+1)

Ejemplo de compuesto intermedio Int-4-0

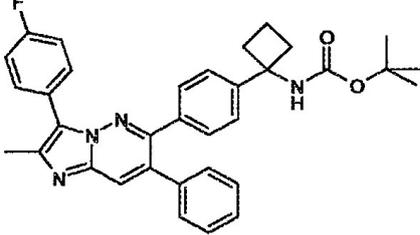
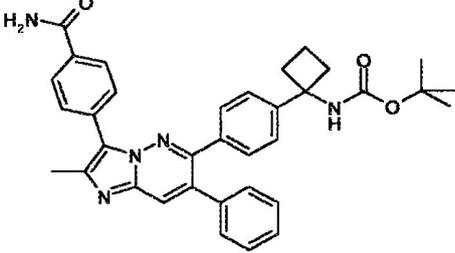
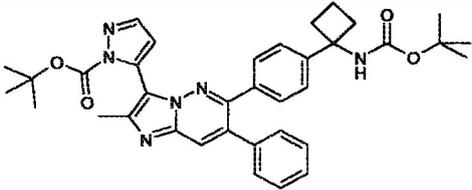
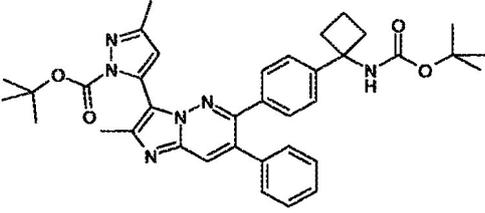


Éster terc-butílico del ácido (1-{4-[3-(3-carbamoyl-phenyl)-2-metil-7-fenil-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]-fenil}-ciclobutil)-carbámico.

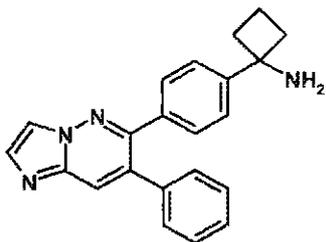
- 5 Se calentaron 150 mg (0,28 mmoles) de éster terc-butílico del ácido {1-[4-(3-bromo-2-metil-7-fenil-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)-fenil]-ciclobutil}-carbámico, Ejemplo de compuesto intermedio Int-2-3, 92,8 mg (0,56 mmoles) de ácido 3-(carbamoilfenil)borónico, 22,9 mg (0,028 mmoles) de 1,1-bis(difenilfosfino)ferrocenodichloropaladio (II) y 89,4 mg (0,84 mmoles) de carbonato de sodio en 3 ml de dioxano y 0,4 ml de agua (los dos disolventes se habían desgasado), en el microondas durante 30 minutos a 105°C. Se vertió la mezcla de reacción sobre agua/
- 10 diclorometano/ cloruro de amonio saturado y se agitó vigorosamente durante 30'. Se separó la fase orgánica, se lavó dos veces con salmuera, se secó (sulfato de sodio) y se filtró. Se evaporó el disolvente y el residuo bruto (210 mg > 100%) se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa. UPLC-MS (método C): TR = 1,39 min; m/z = 574 (ES+, M+1).

- 15 Los siguientes ejemplos de compuestos intermedios se prepararon análogamente según un Ejemplo de compuesto intermedio Int-4-0 haciendo reaccionar éster terc-butílico del ácido {1-[4-(3-bromo-2-metil-7-fenil-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)-fenil]-ciclobutil}-carbámico, Ejemplo de compuesto intermedio Int-2-3, con los ácidos borónicos apropiados.

Ejemplo Compuesto intermedio	Estructura/ Nombre	RMN de 1H	UPLC-MS resp. MS
Int-4-1	<p>Éster terc-butílico del ácido (1-{4-[3-(4-fluorohidroximetil-fenil)-2-metil-7-fenil-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]-fenil}-ciclobutil)-carbámico.</p>		TR = 1,59 min; m/z = 579 (ES+, M+1)
Int-4-2	<p>Éster terc-butílico del ácido 4-{6-[4-{1-tertbutoxycarbonylamino-ciclobutil}-fenil]-2-metil-7-fenil-imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-pirazol-1-carboxílico.</p>		TR = 1,40 min; m/z = 521 (ES+, M+1-resto Boc)

Ejemplo Compuesto intermedio	Estructura/ Nombre	RMN de 1H	UPLC-MS resp. MS
Int-4-3	 <p>Éster terc-butílico del ácido 1-{4-[3-(4-fluorofenil)-2-metil-7-fenil-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]-fenil}-ciclobutil)-carbámico</p>		TR = 1,72 min; m/z = 549 (ES+, M+1)
Int-4-4	 <p>Éster terc-butílico del ácido (1-{4-[3-(4-carbamoiil-fenil)-2-metil-7-fenil-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]-fenil}-ciclobutil)-carbámico</p>		TR = 1,44 min; m/z = 574 (ES+, M+1)
Int-4-5	 <p>Éster terc-butílico del ácido 5-{6-[4-(1-terc-butoxicarbonilamino-ciclobutil)-fenil]-2-metil-7-fenil-imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-pirazol-1-carboxílico.</p>		TR = 1,47 min; m/z = 521 (ES+, M+1-resto Boc)
Int-4-6	 <p>Éster terc-butílico del ácido 5-{6-[4-(1-terc-butoxicarbonilamino-ciclobutil)-fenil]-2-metil-7-fenil-imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-3-metil-pirazol-1-carboxílico.</p>		TR = 1,74 min; m/z = 535 (ES+, M+1-resto Boc)

Ejemplo 1:



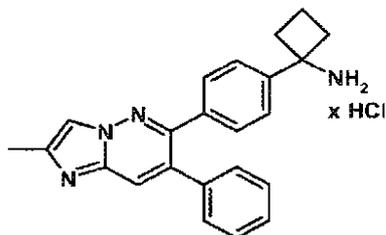
1-[4-(7-Fenil-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)-fenil]-ciclobutilamina.

5 Se agitaron 105 mg (0,24 mmoles) de éster terc-butílico del ácido {1-[4-(7-fenil-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)-fenil]-ciclobutil}-carbámico, (Ejemplo de compuesto intermedio Int-2-0, ligeramente contaminado), con 2,3 ml de cloruro de hidrógeno 4 M en dioxano durante 10 días a temperatura ambiente. Después de evaporación del disolvente se llevó el residuo a pH 9 con disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La mezcla se agitó durante cuatro horas. Se extrajo el precipitado y se lavó con agua. Se disolvió la sustancia sólida en diclorometano y se purificó por
10 cromatografía sobre gel de sílice (eluyentes: diclorometano/metanol) dando como resultado 49,6 mg del compuesto deseado que sin embargo ya estaba contaminado. Debido a estas impurezas se purificó de nuevo el compuesto por HPLC proporcionando 21,1 mg (23,7%) del compuesto del título.

MS (ES+, M+1): 341

RMN de ¹H (400 MHz, dDMSO): δ 8,32 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,15-7,32 (m, 7H), 2,20-2,40 (m, 2H), 1,88-2,09 (m, 3H), 1,53-1,69 (m, 1H).

15 Ejemplo 1.1:



Hidrocloruro de 1-[4-(2-metil-7-fenil-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)-fenil]-ciclobutilamina.

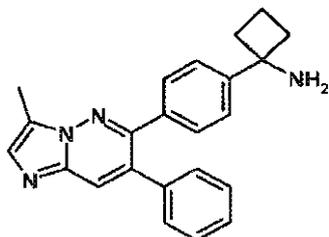
20 Se agitaron 100 mg (0,22 mmoles) de éster terc-butílico del ácido {1-[4-(2-metil-7-fenil-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)-fenil]-ciclobutil}-carbámico, (Ejemplo de compuesto intermedio Int-2-2), con 7,5 ml de cloruro de hidrógeno 4 M en dioxano durante la noche a temperatura ambiente. Después de evaporación del disolvente se trató el residuo con una mezcla de metil terc.-butil éter y diclorometano (1:1) y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se separó el precipitado por filtración proporcionando 132 mg (76%) del compuesto del título.

UPLC-MS: TR = 0,83 min; m/z = 338 (ES+, M-NH₂)

25 RMN de ¹H (300 MHz, dDMSO): δ 8,80-9,05 (s, a, 3H), 8,38 (s, 1H), 8,18-8,31 (m, 4H), 8,18 (s, 1H), 7,75 (d, 2H), 7,55-7,68 (m, 3H), 2,54-2,70 (m, 4H), 2,48 (s, completamente oscurecido por la señal del disolvente, 3H), 2,10-2,30 (m, 1H), 1,72-1,90 (m, 1H).

Ejemplo 2:

1-[4-(3-Metil-7-fenil-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)-fenil]-ciclobutilamina.

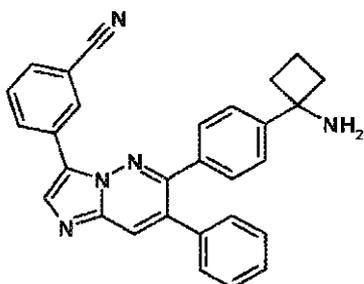


5 Se disolvieron 18 mg (0,04 mmoles) de éster terc-butílico del ácido {1-[4-(3-metil-7-fenil-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)-fenil]-ciclobutil}-carbámico (Ejemplo de compuesto intermedio Int-3-0) en 0,7 ml de dioxano. Se añadieron 0,4 ml de cloruro de hidrógeno 4 M en dioxano y se agitó la mezcla durante la noche a temperatura ambiente. Se evaporó el disolvente y se trató el residuo con disolución saturada de bicarbonato de sodio. Después de agitar durante una hora se extrajo la mezcla de reacción tres veces con acetato de etilo. Se lavaron los extractos orgánicos combinados con agua y se secó (sulfato de sodio). Después de eliminación del disolvente se purificó el residuo por cromatografía sobre gel de sílice (eluyentes diclorometano/ metanol) y HPLC adicional proporcionando 2,3 mg (14%) del compuesto del título.

10 MS (ES+, M+1): 355

RMN de ^1H (300 MHz, CD_3OD): δ 8,53 (a, NH_2 , parcialmente intercambiado, 2H), 7,93 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,38-7,52 (m, 4H), 7,12-7,38 (m, 5H), 2,55-2,75 (m con un singlete dentro, 5H), 2,35-2,55 (m, 2H), 2,09-2,26 (m, 1H), 1,79-1,98 (m, 1H).

Ejemplo 3:



15

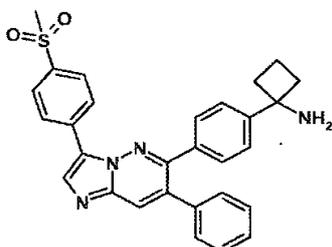
3-{6-[4-(1-Amino-ciclobutil)-fenil]-7-fenil-imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-benzonitrilo.

20 Se agitaron 115 mg (0,2 mmoles) de éster terc-butílico del ácido (1-{4-[3-(cianofenil)-7-fenil-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]-fenil}-ciclobutil)-carbámico, Ejemplo de compuesto intermedio Int-3-1, con 10 ml de cloruro de hidrógeno 4 M en dioxano durante cinco días a temperatura ambiente. Se evaporó el disolvente y se trató el residuo con disolución saturada de bicarbonato de sodio. Después de agitar durante dos horas se extrajo la mezcla de reacción dos veces con diclorometano. Se lavaron los extractos orgánicos combinados con agua y se secó (sulfato de sodio). Después de evaporación del disolvente se purificó el residuo por HPLC proporcionando 6,2 mg del compuesto del título que fue 90% puro. UPLC-MS (método B): TR = 1,34 min; m/z = 442 (ES+, M+1)

25 RMN de ^1H (300 MHz, CD_3OD): δ 8,67 (s, 1H), 8,49 (d, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,59-7,75 (m, 2H), 7,40-7,59 (m, 4H), 7,15-7,40 (m, 5H), 2,58-2,80 (m, 2H), 2,33-2,58 (m, 2H), 2,10-2,29 (m, 1H), 1,80-2,29 (m, 1H).

Ejemplo 4:

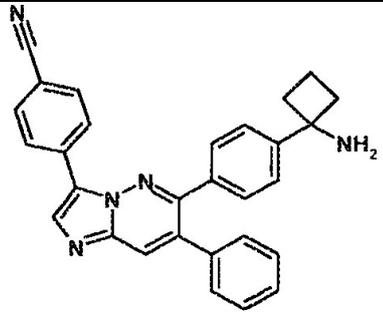
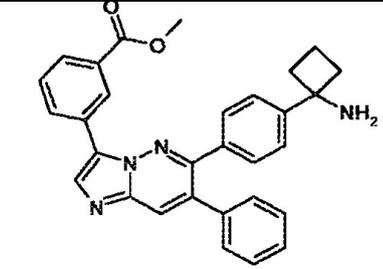
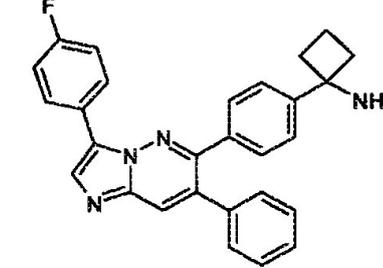
1-{4-[3-(4-Metanosulfonilfenil)-7-fenil-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]-fenil}-ciclobutilamina.

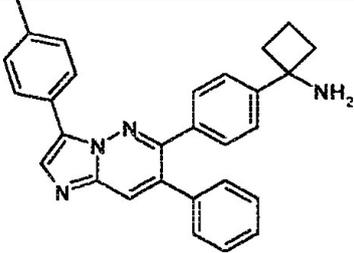
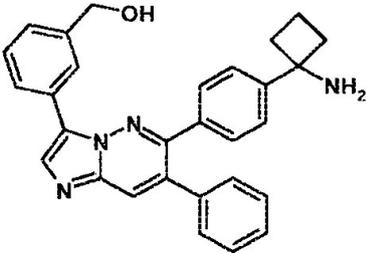
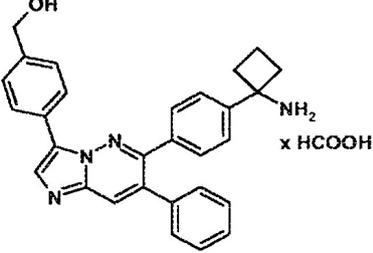
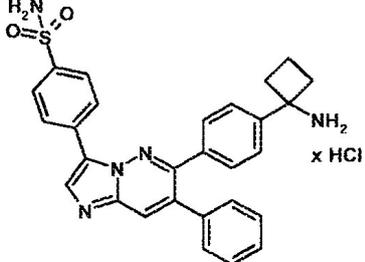


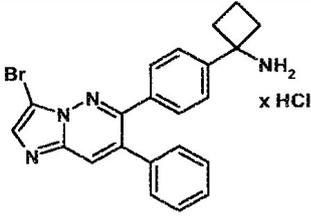
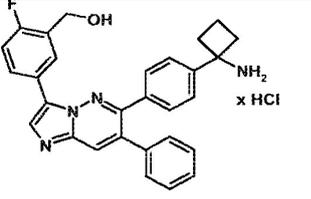
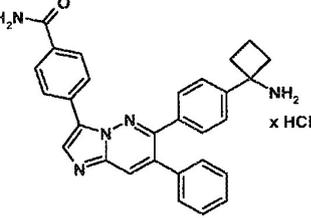
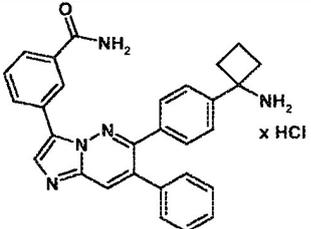
5 Se agitaron 120 mg (0,2 mmoles) de éster terc-butílico del ácido (1-{4-[3-(4-metanosulfonyl-fenil)-7-fenil-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]-fenil}-ciclobutil)-carbámico, Ejemplo de compuesto intermedio Int-3-2, con 10 ml de cloruro de hidrógeno 4 M en dioxano durante 23 horas a temperatura ambiente. Se evaporó el disolvente y se trató el residuo con disolución saturada de bicarbonato de sodio (pH 9). Después de agitar durante dos horas, se añadieron 100 ml de diclorometano y se continuó con agitación durante una hora. Se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa una vez más con diclorometano (50 ml). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con agua, salmuera, se secó, se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó el producto bruto (97,8 mg) por HPLC para proporcionar 20,8 mg del compuesto del título.

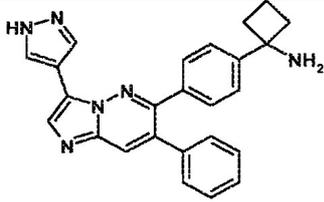
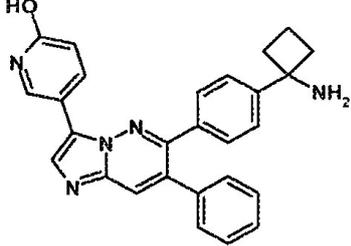
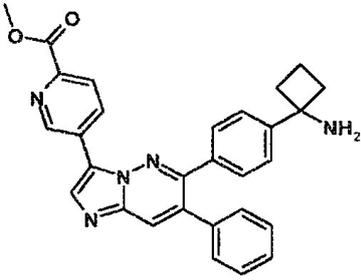
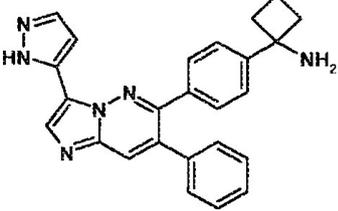
10 RMN de ^1H (300 MHz, dDMSO): δ 8,52 (s, 1H), 8,50 (d, 2H), 8,29 (s, 1H), 8,03 (d, 2H), 7,18-7,49 (m, 9H), 3,28 (s, 3H), 2,29-2,42 (m, parcialmente oscurecido por la señal del disolvente, 2H), 1,90-2,19 (m, 3H), 1,53-1,70 (m, 1H).

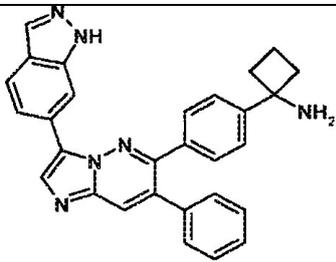
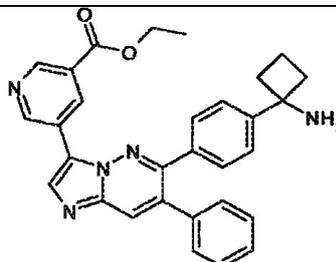
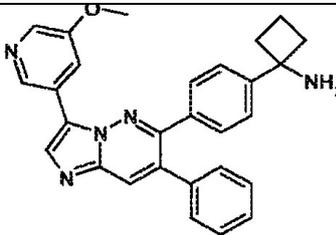
Los siguientes ejemplos se prepararon análogamente según el ejemplo 4 por escisión del grupo protector en los correspondientes ejemplos de intermedios y posterior purificación o en el caso de los hidroclouros por separación de los compuestos del título por filtración como se describe en el ejemplo 1.1.

Ejemplo	Estructura/ Nombre	RMN de ^1H	UPLC-MS resp. MS
4.1	 <p>4-{6-[4-(1-Amino-ciclobutil)-fenil]-7-fenil-imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-benzonitrilo.</p>	(400 MHz, dDMSO): δ 8,57 (s, 1H), 8,49 (d, 2H), 8,25 (s, 1H), 7,96 (d, 2H), 7,42 (d, 2H), 7,21-7,38 (m, 7H), 2,28-2,40 (m, 2H), 2,04-2,15 (m, 2H), 1,92-2,04 (m, 1H), 1,55-1,69 (m, 1H).	(ES+, M-NH ₂): 425
4.2	 <p>Éster metílico del ácido 3-{6-[4-(1-amino-ciclobutil)-fenil]-7-fenil-imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-benzoico</p>	RMN- ^1H (300 MHz, dDMSO): δ 9,03 (s, 1H), 8,38-8,51 (m, 2H), 8,21 (s, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,67 (dd, 1H), 7,15-7,48 (m, 9H), 3,89 (s, 3H), 2,25-2,39 (m, 2H), 1,89-2,10 (m, 3H), 1,52-1,68 (m, 1H),	TR = 1,00 min; m/z = 458 (ES+, M-NH ₂)
4.3	 <p>1-{4-[3-(4-Fluorofenil)-7-fenil-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]-fenil}-ciclobutilamina.</p>	RMN- ^1H (300 MHz, dDMSO): δ 8,31 (s, 1H), 8,15-8,30 (m, 4H), 7,19-7,48 (m, 10H), 2,31-2,48 (m, parcialmente oscurecido por la señal del disolvente, 2H), 2,10-2,30 (m, 2H), 1,92-2,12 (m, 1H), 1,58-1,76 (m, 1H).	TR= 0,99 min; m/z = 418 (ES+, M-NH ₂)

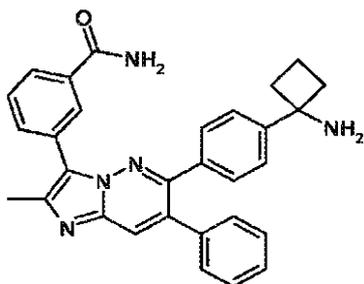
Ejemplo	Estructura/ Nombre	RMN de 1H	UPLC-MS resp. MS
4.4	 <p>1-[4-(7-Fenil-3-p-tolil-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)-fenil]-ciclobutilamina</p>		TR = 1,02 min; m/z = 431 (ES+, M+1)
4.5	 <p>(3-{6-[4-(1-Amino-ciclobutil)-fenil]-7-fenil-imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-fenil)-metanol.</p>		Método B: TR = 1,23 min; m/z = 430 (ES+, M-NH ₂)
4.6	 <p>Formiato de {4-[6-[4-(1-Amino-ciclobutil)-fenil]-7-fenil-imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]-fenil}-metanol</p>	(400 MHz, dDMSO): δ 8,30 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,17 (d, 2H), 7,38-7,48 (m, 4H), 7,19-7,38 (m, 7H), 4,52 (s, 2H), 2,32-2,42 (m, 2H), 2,09-2,20 (m, 2H), 1,92-2,05 (m, 1H), 1,59-1,72 (m, 1H),	Método B: TR = 1,11 min; m/z = 447 (ES+, M+1)
4.7	 <p>Hidrocloruro de 4-[6-[4-(1-amino-ciclobutil)-fenil]-7-fenil-imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]-bencenosulfonamida.</p>	(400 MHz, dDMSO): δ 8,75-8,92 (s, a, 3H), 8,64 (s, 1H), 8,32-8,40 (m, 3H), 7,96 (d, 2H), 7,25-7,59 (m, 11H), 2,48-2,59 (m, 4H), 2,10-2,22 (m, 1H), 1,69-1,82 (m, 1H).	TR = 0,83 min; m/z = 479 (ES+, M-NH ₂)

Ejemplo	Estructura/ Nombre	RMN de 1H	UPLC-MS resp. MS
4.8	 <p data-bbox="363 638 868 728">Hidrocloruro de 1-[4-(3-bromo-7-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)-fenil]-ciclobutilamina</p>	(300 MHz, dDMSO): δ 8,69-8,89 (s, a, 3H), 8,21 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,50 (d, 2H), 7,39 (d, 2H), 7,20-7,38 (m, 5H), 2,48-2,59 (m, 4H), 2,10-2,22 (m, 1H), 1,69-1,82 (m, 1H).	TR = 0,92 min; m/z = 402/ 404 (ES+, M-NH ₂)
4.9	 <p data-bbox="363 1019 868 1108">Hidrocloruro de (5-{6-[4-(1-amino-ciclobutil)-fenil]-7-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-fluorofenil)-metanol</p>	(400 MHz, dDMSO): δ 8,72-8,92 (s, a, 3H), 8,54 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,28-8,34 (m, 1H), 8,08-8,15 (m, 1H), 7,42-7,58 (m, 4H), 7,25-7,42 (m, 6H), 4,63 (s, 2H), 2,49-2,60 (m, parcialmente oscurecido por la señal del disolvente, 4H), 2,09-2,22 (m, 1H), 1,69-1,83 (m, 1H).	Método C: TR = 0,83 min; m/z = 448 (ES+, M-NH ₂)
4.10	 <p data-bbox="363 1366 868 1456">Hidrocloruro de 4-{6-[4-(1-amino-ciclobutil)-fenil]-7-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-benzamida.</p>	(300 MHz, dDMSO): δ 8,72-8,89 (s, a, 3H), 8,60 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,30 (d, 2H), 8,01 (d, 2H), 7,26-7,59 (m, 11H), 2,49-2,61 (m, parcialmente oscurecido por la señal del disolvente, 4H), 2,05-2,28 (m, 1H), 1,68-1,85 (m, 1H).	TR= 0,81 min; m/z = 443 (ES+, M-NH ₂)
4.11	 <p data-bbox="363 1780 868 1870">Hidrocloruro de 3-{6-[4-(1-amino-ciclobutil)-fenil]-7-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-benzamida</p>	(400 MHz, dDMSO): δ 8,78-8,90 (s, a, 3H), 8,69 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,62 (dd, 1H), 7,42-7,58 (m, 5H), 7,25-7,42 (m, 5H), 2,49-2,61 (m, parcialmente oscurecido por la señal del disolvente, 4H), 2,10-2,22 (m, 1H), 1,68-1,82 (m, 1H).	TR = 0,82 min; m/z = 443 (ES+, M-NH ₂)

Ejemplo	Estructura/ Nombre	RMN de 1H	UPLC-MS resp. MS
4.12	 <p data-bbox="363 645 834 701">1-{4-[7-Fenil-3-(1H-pirazol-4-il)-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]-fenil}-ciclobutilamina</p>	(400 MHz, dDMSO): δ 8,35 (s, 2H), 8,25 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,38-7,48 (m, 4H), 7,20-7,38 (m, 5H), 2,35-2,48 (m, parcialmente oscurecido por la señal del disolvente, 2H), 2,18-2,30 (m, 2H), 1,98-2,10 (m, 1H), 1,62-1,75 (m, 1H).	TR = 0,77 min; m/z = 390 (ES+, M-NH ₂)
4.13	 <p data-bbox="363 1010 794 1066">5-{6-[4-(1-Amino-ciclobutil)-fenil]-7-fenil-imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-piridin-2-ol</p>	(400 MHz, dDMSO): δ 8,43 (d, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,15-7,45 (m, 10H), 6,51 (d, 1H), 2,25-2,40 (m, 2H), 1,90-2,13 (m, 3H), 1,53-1,69 (m, 1H).	TR= 0,76 min; m/z = 417 (ES+, M-NH ₂)
4.14	 <p data-bbox="363 1440 863 1525">Éster metílico del ácido 5-{6-[4-(1-amino-ciclobutil)-fenil]-7-fenil-imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-piridin-2-carboxílico.</p>	(400 MHz, CDCl ₃): δ 9,68 (d, 1H), 8,68 (d, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,29 (d, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,17-7,48 (m, 9H), 4,09 (s, 3H), 2,49-2,61 (m, 2H), 2,00-2,28 (m, 3H), 1,72-1,90 (m, parcialmente oscurecido por la señal de agua del disolvente, 1H).	TR = 0,91 min; m/z = 459 (ES+, M-NH ₂)
4.15	 <p data-bbox="363 1805 834 1861">1-{4-[7-Fenil-3-(2H-pirazol-3-il)-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]-fenil}-ciclobutilamina.</p>	(400 MHz, CD ₃ OD): δ 8,23 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,67-7,88 (m, 1H), 7,18-7,52 (m, 10H), 2,52-2,69 (m, 2H), 2,25-2,40 (m, 2H), 2,05-2,20 (m, 1H), 1,72-1,90 (m, 1H).	TR = 0,83 min; m/z = 407 (ES+, M+1)

Ejemplo	Estructura/ Nombre	RMN de 1H	UPLC-MS resp. MS
4.16	 <p>1-{4-[3-(1H-Indazol-6-il)-7-fenil-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]-fenil}-ciclobutilamina</p>	(400 MHz, CD ₃ OD): δ 8,64 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,01-8,10 (m, 2H), 7,80-7,90 (m, 2H), 7,40-7,55 (m, 4H), 7,20-7,39 (m, 5H), 2,59-2,72 (m, 2H), 2,38-2,51 (m, 2H), 2,09-2,22 (m, 1H), 1,80-1,93 (m, 1H).	TR = 0,89 min; m/z = 460 (ES+, M-NH ₂)
4.17	 <p>Éster etílico del ácido 5-{6-[4-(1-amino-ciclobutil)-fenil]-7-fenil-imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-nicotínico</p>	(300 MHz, CD ₃ OD): δ 9,52 (d, 1H), 9,32 (d, 1H), 9,05 (d, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,38-7,50 (m, 4H), 7,20-7,38 (m, 5H), 4,43 (c, 2H), 2,45-2,62 (m, 2H), 2,19-2,32 (m, 2H), 1,99-2,18 (m, 1H), 1,68-1,82 (m, 1H), 1,41 (t, 3H).	TR = 0,90 min; m/z = 490 (ES+, M+1)
4.18	 <p>1-{4-[3-(5-Metoxipiridin-3-il)-7-fenil-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]-fenil}-ciclobutilamina</p>	(300 MHz, CD ₃ OD): δ 8,99 (d, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,33 (d, 1H), 8,21 (d, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,39-7,51 (m, 4H), 7,22-7,39 (m, 5H), 3,95 (s, 3H), 2,50-2,66 (m, 2H), 2,25-2,41 (m, 2H), 2,01-2,22 (m, 1H), 1,70-1,90 (m, 1H).	TR = 0,83 min; m/z = 448 (ES+, M+1)

Ejemplo 5:

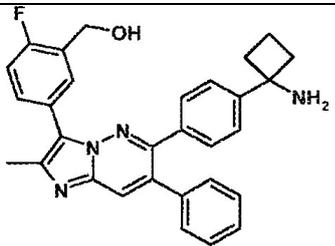
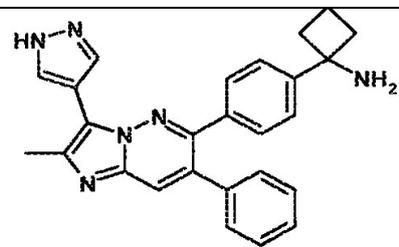
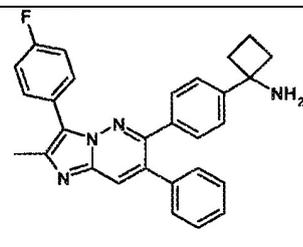


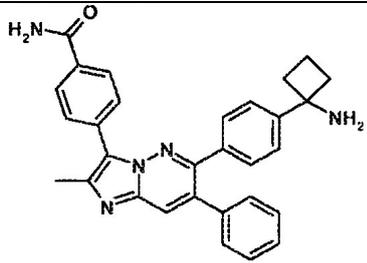
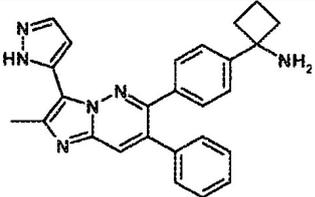
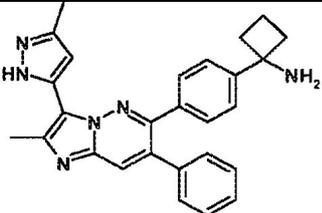
3-{6-[4-(1-Amino-ciclobutil)-fenil]-2-metil-7-fenil-imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-benzamida.

Se agitaron 210 mg de éster terc-butílico del ácido (1-{4-[3-(3-carbamoil-fenil)-2-metil-7-fenil-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]-fenil}-ciclobutil)-carbámico bruto, ejemplo de compuesto intermedio Int-4-0, con 15 ml de cloruro de hidrógeno 4 M en dioxano durante la noche a temperatura ambiente. Se evaporó el disolvente y se disolvió el residuo en metanol/diclorometano. Se añadió metil terc-butil éter hasta que precipitó el producto. Se agitó la mezcla de reacción durante uno hora y se extrajo el precipitado. Los cristales se disolvieron en metanol y se hicieron pasar a una columna PoraPak Rxn CX. Se lavó la columna con 100 ml de metanol y se eluyó el producto con metanol/ NH₃. Después de evaporación de los disolventes se purificó el residuo por HPLC para proporcionar 39,3 mg del compuesto del título.

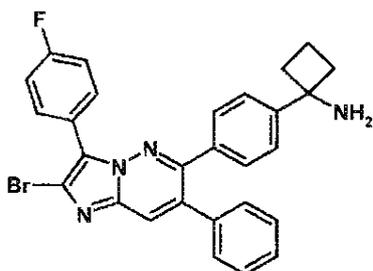
RMN de ¹H (400 MHz, dDMSO): δ 8,38-8,48 (m, 3H), 8,15 (d, 2H), 8,08 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,91-7,99 (m, 2H), 7,51-7,69 (m, 6H), 7,42 (s, 1H), 2,59 (s, 3H), 2,40-2,52 (m oscurecido por la señal del disolvente, 2H), 2,21-2,32 (m, 2H), 1,98-2,11 (m, 1H), 1,63-1,78 (m, 1H).

Los siguientes ejemplos se prepararon análogamente según el ejemplo 5 por escisión del grupo protector en los correspondientes ejemplos de compuesto intermedio y purificación posterior.

Ejemplo	Estructura/ Nombre	RMN de 1H	UPLC-MS resp. MS
5.1	 <p>(5-{6-[4-(1-Amino-ciclobutil)-fenil]-2-metil-7-fenil-imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-fluorofenil)-metanol</p>	(300 MHz, dDMSO): δ 8,42 (d, 2H), 8,18 (d, 2H), 7,91-8,03 (m, 2H), 7,68-7,80 (m, 1H), 7,49-7,68 (m, 5H), 7,28-7,42 (m, 1H), 4,66 (s, 2H), 2,57 (s, 3H), 2,38-2,60 (m, completamente oscurecido por la señal del disolvente, 2H), 2,19-2,35 (m, 2H), 1,92-2,13 (m, 1H), 1,60-1,80 (m, 1H).	TR = 1,03 min; m/z = 523 (ES-, M-1)
5.2	 <p>1-{4-[2-Metil-7-fenil-3-(1H-pirazol-4-il)-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]-fenil}-ciclobutilamina</p>	(400 MHz, CD ₃ OD): δ 8,35 (2H), 8,01-8,15 (m, 4H), 7,68 (s, 1H), 7,60 (d, 2H), 7,50-7,59 (m, 3H), 2,60-2,72 (m, 2H), 2,62 (s, 3H), 2,33-2,48 (m, 2H), 2,09-2,22 (m, 1H), 1,79-1,92 (m, 1H).	TR = 0,88 min; m/z = 404 (ES+, M-NH ₂)
5.3	 <p>1-{4-[3-(4-Fluorofenil)-2-metil-7-fenil-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]-fenil}-ciclobutilamina</p>		TR = 1,11 min; m/z = 493 (ES-, M-1)

Ejemplo	Estructura/ Nombre	RMN de 1H	UPLC-MS resp. MS
5.4	 <p>4-{6-[4-(1-Amino-ciclobutil)-fenil]-2-metil-7-fenil-imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-benzamida</p>	(400 MHz, dDMSO): δ 8,38--8,45 (m, 2H), 8,01-8,12 (m, 5H), 8,00 (s, 1H), 7,93 (d, 2H), 7,50-7,65 (m, 5H), 7,41 (s, a, 1H), 2,59 (s, 3H), 2,38-2,45 (m, ligeramente oscurecido por la señal del disolvente, 2H), 2,10-2,21 (m, 2H), 1,92-2,05 (m, 1H), 1,59-1,72 (m, 1H).	TR = 0,89 min; m/z = 518 (ES-, M-1)
5.5	 <p>1-{4-[2-Metil-7-fenil-3-(2H-pirazol-3-il)-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]-fenil}-ciclobutilamina</p>	(400 MHz, CD ₃ OD): δ 8,08-8,13 (m, 4H), 7,82 (d, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,50-7,65 (m, 5H), 7,13 (a, 1H), 2,70 (s, 3H), 2,55-2,68 (m, 2H), 2,25-2,39 (m, 2H), 2,05-2,19 (m, 1H), 1,72-1,88 (m, 1H).	TR = 0,85 min; m/z = 338 (ES+, M-NH ₂ -pirazol)
5.6	 <p>1-{4-[2-Metil-7-fenil-3-(5-metil-2H-pirazol-3-il)-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]-fenil}-ciclobutilamina</p>	(300 MHz, CD ₃ OD): δ 8,02-8,20 (m, 4H), 7,79 (s, 1H), 7,49-7,69 (m, 5H), 6,85 (a, 1H), 2,57-2,72 (m, 5H), 2,42 (s, 3H), 2,29-2,41 (m, 2H), 2,05-2,22 (m, 1H), 1,74-1,92 (m, 1H).	TR = 0,89 min; m/z = 338 (ES+, M-NH ₂ -metilpirazol)

Ejemplo 6:



1-{4-[2-Bromo-3-(4-fluorofenil)-7-fenil-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]-fenil}-ciclobutilamina.

5 Etapa 1: Éster terc-butílico del ácido (1-{4-[2-bromo-3-(4-fluorofenil)-7-fenil-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]-fenil}-

ciclobutil)-carbámico.

Se calentaron 100 mg (0,19 mmoles) de éster terc-butílico del ácido 1-{4-[3-(4-fluorofenil)-7-fenil-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]-fenil}-ciclobutil)-carbámico, ejemplo de compuesto intermedio Int-3-5 y 49,9 mg (0,28 mmoles) de N-bromosuccinimida en 1,5 ml de triclorometano para hacerlo hervir a reflujo durante la noche. Se evaporó el disolvente y se disolvió el residuo en diclorometano. Se extrajo la fase orgánica en un momento con hidrogenocarbonato de sodio saturado, con agua y salmuera y se secó (sulfato de sodio). Después de evaporación del disolvente se purificó el residuo por cromatografía sobre gel de sílice proporcionando 36 mg (31,4%) del compuesto del título.

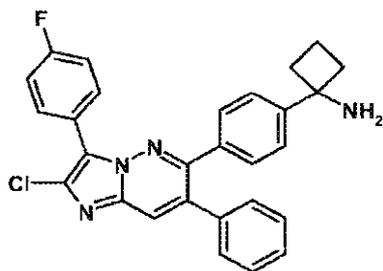
RMN de ^1H (300 MHz, dDMSO): δ 8,18 (s, 1H), 7,82-7,96 (m, 2H), 7,54 (a, 1H), 7,32-7,48 (m, 2H), 7,12-7,32 (m, 9H), 2,19-2,40 (m, 4H), 1,82-2,00 (m, 1H), 1,60-1,80 (m, 1H), 0,98-1,38 (m, 9H).

Etapa 2: 1-{4-[2-Bromo-3-(4-fluorofenil)-7-fenil-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]-fenil}-ciclobutilamina.

Se agitaron 36 mg (0,06 mmoles) de éster terc-butílico del ácido (1-{4-[2-bromo-3-(4-fluorofenil)-7-fenil-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]-fenil}-ciclobutil)-carbámico en 2,7 ml de cloruro de hidrógeno 4 M en dioxano durante la noche a temperatura ambiente. Después de evaporación del disolvente se disolvió el residuo en metanol y se hizo pasar por una columna PoraPak Rxn CX. Se lavó la columna con 100 ml de metanol y se eluyó el producto con metanol/ NH_3 proporcionando 29 mg (91,5%) del compuesto del título.

RMN de ^1H (400 MHz, dDMSO): δ 8,19 (s, 1H), 7,85-7,95 (m, 2H), 7,15-7,45 (m, 11H), 2,26-2,40 (m, 2H), 2,03-2,18 (m, 2H), 1,89-2,03 (m, 1H), 1,55-1,69 (m, 1H).

Ejemplo 7:



1-{4-[2-Cloro-3-(4-fluorofenil)-7-fenil-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]-fenil}-ciclobutilamina.

Etapa 1: Éster terc-butílico del ácido (1-{4-[2-cloro-3-(4-fluorofenil)-7-fenil-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]-fenil}-ciclobutil)-carbámico.

Se hirvieron 100 mg (0,19 mmoles) de éster terc-butílico del ácido 1-{4-[3-(4-fluorofenil)-7-fenil-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]-fenil}-ciclobutil)-carbámico, ejemplo de compuesto intermedio Int-3-5 y 37,5 mg (0,28 mmoles) de N-clorosuccinimida en 1,5 ml de triclorometano durante la noche. Se evaporó el disolvente y se disolvió el residuo en diclorometano. Se extrajo la fase orgánica en un momento con hidrogenocarbonato de sodio saturado, con agua y salmuera y se secó (sulfato de sodio). Se evaporó el disolvente y se purificó el residuo por cromatografía sobre gel de sílice proporcionando 12,1 mg (11,4%) del compuesto del título.

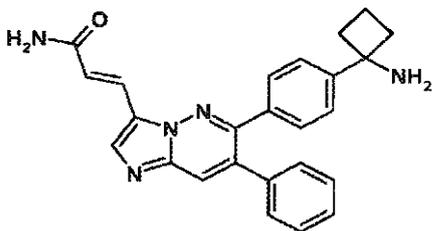
RMN de ^1H (300 MHz, dDMSO): δ 8,19 (s, 1H), 7,86-8,01 (m, 2H), 7,58 (a, 1H), 7,33-7,49 (m, 2H), 7,12-7,32 (m, 9H), 2,18-2,40 (m, 4H), 1,82-2,01 (m, 1H), 1,60-1,80 (m, 1H), 0,94-1,40 (m, 9H).

Etapa 2: 1-{4-[2-cloro-3-(4-fluorofenil)-7-fenil-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]-fenil}-ciclobutilamina.

Se agitaron 12,1 mg (0,98 mmoles) de éster terc-butílico del ácido (1-{4-[2-cloro-3-(4-fluorofenil)-7-fenil-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]-fenil}-ciclobutil)-carbámico en 1 ml de cloruro de hidrógeno 4 M en dioxano durante la noche a temperatura ambiente. Después de evaporación del disolvente se disolvió el residuo en metanol y se hizo pasar por una columna PoraPak Rxn CX. Se lavó la columna con 100 ml de metanol y se eluyó el producto con metanol/ NH_3 proporcionando 9,8 mg (93,4%) del compuesto del título.

RMN de ^1H (300 MHz, dDMSO): δ 8,19 (s, 1H), 7,88-8,01 (m, 2H), 7,13-7,49 (m, 11H), 2,35-2,50 (m, parcialmente oscurecido por la señal del disolvente, 2H), 2,19-2,29 (m, 2H), 1,90-2,11 (m, 1H), 1,58-1,78 (m, 1H).

Ejemplo 8:



(E)-3-{6-[4-(1-Amino-ciclobutil)-fenil]-7-fenil-imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-acrilamida.

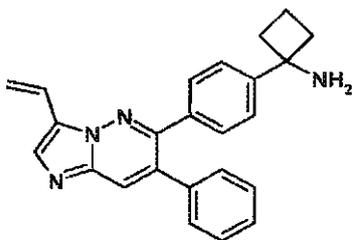
5 Etapa 1: Éster terc-butílico del ácido (1-{4-[3-((E)-2-carbamoil-vinil)-7-fenil-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]-fenil}-ciclobutil)-carbámico 133 mg (0,256 mmoles) de éster terc-butílico del ácido {1-[4-(3-bromo-7-fenil-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)-fenil]-ciclobutil}-carbámico, ejemplo de compuesto intermedio Int-2-1, 36,4 mg (0,5 mmoles) de acrilamida, 13,3 mg (0,04 mmoles) de tri-2-tolilfosfano, 5,8 mg (0,026 mmoles) de acetato de paladio (II) y 0,041 ml (0,292 mmoles) de trietilamina en 1,8 ml de acetonitrilo desgaseado se calentaron en el microondas a 110 °C
10 durante una hora. Se vertió la mezcla de reacción sobre agua/ cloruro de amonio saturado/ diclorometano y se agitó vigorosamente durante 30 minutos. Se separó la fase orgánica, se lavó con salmuera, se secó y se retiró el disolvente. Se usó el producto bruto (162 mg > 100%) en la siguiente etapa sin purificación adicional. UPLC-MS: TR = 1,26 min; m/z = 510 (ES+, M+1).

Etapa 2: (E)-3-{6-[4-(1-amino-ciclobutil)-fenil]-7-fenil-imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-acrilamida.

15 Se agitaron 162 mg de éster terc-butílico del ácido (1-{4-[3-((E)-2-carbamoil-vinil)-7-fenil-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]-fenil}-ciclobutil)-carbámico bruto en 10,2 ml de cloruro de hidrógeno 4 M en dioxano durante 16 horas a temperatura ambiente. Después de evaporación del disolvente se disolvió el residuo en metanol y se hizo pasar por una columna PoraPak Rxn CX. Se lavó la columna con 100 ml de metanol y se eluyó el producto con metanol/ NH₃ proporcionando 34 mg (13%) del compuesto del título que sin embargo estaba fuertemente contaminado.

UPLC-MS: TR = 0,76 min; m/z = 393 (ES+, M-NH₂).

20 Ejemplo 9:



1-[4-(7-Fenil-3-vinil-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)-fenil]-ciclobutilamina.

Etapa 1: Éster terc-butílico del ácido {1-[4-(7-fenil-3-vinil-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)-fenil]-ciclobutil}-carbámico.

25 Se calentaron 133 mg (0,256 mmoles) de éster terc-butílico del ácido {1-[4-(3-bromo-7-fenil-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)-fenil]-ciclobutil}-carbámico, ejemplo de compuesto intermedio Int-2-1, 61,6 mg (0,256 mmoles) de 2,4,6-trivinil-ciclotriboroxano, 29,6 mg (0,026 mmoles) de tetrakis-trifenilfosfinopaladio (0) y 35,4 mg (0,256 mmoles) de carbonato de potasio en 2 ml de dimetoxietano y 0,7 ml de agua en un vial de microondas (bloque de calentamiento) a 110 °C durante 16 horas. Se vertió la mezcla de reacción sobre agua/ cloruro de amonio saturado/ diclorometano y se agitó vigorosamente durante 30 minutos. Se separó la fase orgánica, se lavó con salmuera, se secó y se retiró el
30 disolvente. Se usó el producto bruto (168 mg > 100%) en la siguiente etapa sin purificación adicional.

UPLC-MS: TR = 1,51 min; m/z = 467 (ES+, M+1)

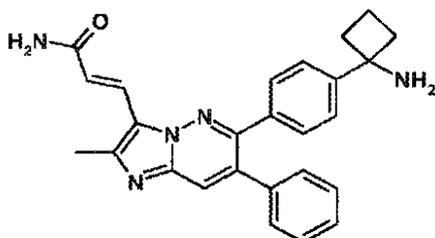
Etapa 2: 1-[4-(7-fenil-3-vinil-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)-fenil]-ciclobutilamina.

35 Se agitaron 168 mg del éster terc-butílico del ácido {1-[4-(7-fenil-3-vinil-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)-fenil]-ciclobutil}-carbámico en 11,5 ml de cloruro de hidrógeno 4 M en dioxano durante 16 horas a temperatura ambiente. Después de evaporación del disolvente se disolvió el residuo en metanol y se hizo pasar por una columna PoraPak Rxn CX. Se lavó la columna con 100 ml de metanol y se eluyó el producto con metanol/ NH₃ proporcionando 34 mg (21,6%)

del compuesto del título que sin embargo estaba ligeramente contaminado.

UPLC-MS: TR = 0,82 min; m/z = 411 (ES-, M-1)

Ejemplo 10:



5 (E)-3-{6-[4-(1-Amino-ciclobutil)-fenil]-2-metil-7-fenil-imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-acrilamida

Etapa 1: Éster terc-butílico del ácido (1-{4-[3-((E)-2-carbamoil-vinil)-2-metil-7-fenil-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]-fenil}-ciclobutil)-carbámico.

Se calentaron 200 mg (0,375 mmoles) de éster terc-butílico del ácido {1-[4-(3-bromo-2-metil-7-fenil-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)-fenil]-ciclobutil}-carbámico, (ejemplo de compuesto intermedio Int-2-3), 53,3 mg (0,75 mmoles) de acrilamida, 19,4 mg (0,064 mmoles) de tri-2-tolilfosfano, 16,8 mg (0,075 mmoles) de acetato de paladio (II) y 0,06 ml (0,427 mmoles) de trietilamina en 2,6 ml de acetonitrilo desgaseado en el microondas a 110 °C durante tres horas. Se vertió la mezcla de reacción sobre agua/ cloruro de amonio saturado/ diclorometano y se agitó vigorosamente durante 30 minutos. Se separó la fase orgánica, se lavó con salmuera, se secó y se retiró el disolvente. Se usó el producto bruto (247 mg) en la siguiente etapa sin purificación adicional.

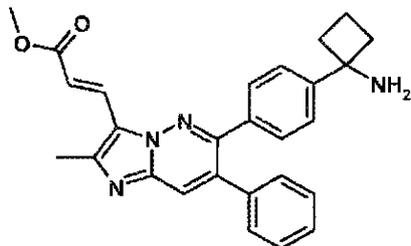
15 UPLC-MS: TR = 1,40 min; m/z = 524 (ES+, M+1)

Etapa 2: (E)-3-{6-[4-(1-amino-ciclobutil)-fenil]-2-metil-7-fenil-imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-acrilamida.

Se agitaron 247 mg del éster terc-butílico del ácido (1-{4-[3-((E)-2-carbamoil-vinil)-2-metil-7-fenil-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]-fenil}-ciclobutil)-carbámico en 15 ml de cloruro de hidrógeno 4 M en dioxano durante 22 horas a temperatura ambiente. Se evaporó el disolvente y se trató el residuo con disolución saturada de bicarbonato de sodio (pH 9). Después de agitar durante una hora se añadieron 100 ml de diclorometano y se continuó con agitación durante una hora. Se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa una vez más con diclorometano (50 ml). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con agua y salmuera, se secó, se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó el producto bruto (197,2 mg) por HPLC para proporcionar 50,3 mg del compuesto del título que sin embargo estaba contaminado.

25 RMN de ¹H (300 MHz, CD₃OD): δ 8,18 (d, 2H), 8,02-8,12 (m, 2H), 8,01 (d, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,65 (d, 2H), 7,48-7,62 (m, 3H), 7,23 (d, 1H), 2,52-2,73 (m, 5H), 2,29-2,49 (m, 2H), 2,03-2,22 (m, 1H), 1,75-1,93 (m, 1H).

Ejemplo 11:



Éster metílico del ácido (E)-3-{6-[4-{1-amino-ciclobutil)-fenil]-2-metil-7-fenil-imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-acrílico.

30 Etapa 1: Éster metílico del ácido (E)-3-{6-[4-(1-terc-butoxicarbonilamino-ciclobutil)-fenil]-2-metil-7-fenil-imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-acrílico.

Se calentaron 200 mg (0,375 mmoles) de éster terc-butílico del ácido {1-[4-(3-bromo-2-metil-7-fenil-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)-fenil]-ciclobutil}-carbámico, ejemplo de compuesto intermedio Int-2-3, 64,5 mg (0,75 mmoles) de acrilato de metilo, 19,4 mg (0,064 mmoles) de tri-2-tolilfosfano, 16,8 mg (0,075 mmoles) de acetato de paladio (II) y 0,06 ml (0,427 mmoles) de trietilamina en 2,6 ml de acetonitrilo desgaseado, en el microondas a 110 °C durante tres

5 horas. Debido a una reacción incompleta adicional se añadieron 32,2 mg (0,375 mmoles) de acrilato de metilo y 8,5 mg (0,037 mmoles) de acetato de paladio (II) y se continuó calentando en el microondas durante tres horas. Se vertió la mezcla de reacción sobre agua/ cloruro de amonio saturado/ diclorometano y se agitó vigorosamente durante 30 minutos. Se separó la fase orgánica, se lavó dos veces con salmuera, se secó y se retiró el disolvente. Se usó el producto bruto (300 mg) en la siguiente etapa sin purificación adicional.

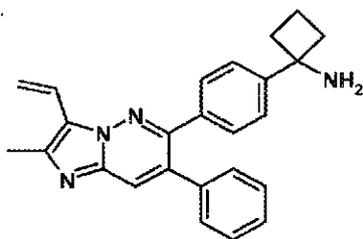
UPLC-MS: TR = 1,67 min; m/z = 539 (ES+, M+1)

Etapa 2: Éster metílico del ácido (E)-3-[6-[4-(1-amino-ciclobutil)-fenil]-2-metil-7-fenil-imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]-acrílico.

10 Se agitaron 299 mg del éster metílico del ácido (E)-3-[6-[4-(1-terc-butoxicarbonilamino-ciclobutil)-fenil]-2-metil-7-fenil-imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]-acrílico bruto en 17,6 ml de cloruro de hidrógeno 4 M en dioxano durante 22 horas a temperatura ambiente. Se evaporó el disolvente y se trató el residuo con disolución saturada de bicarbonato de sodio (pH 9). Después de agitar durante una hora, se añadieron 100 ml de diclorometano y se continuó con agitación durante una hora. Se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa una vez más con diclorometano (50 ml). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con agua y salmuera, se secó, se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó el producto bruto (236 mg) por HPLC para proporcionar 40 mg del compuesto del título.

15 RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD): δ 8,03-8,12 (m, 4H), 7,92 (d, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,50-7,65 (m, 5H), 7,18 (d, 1H), 3,82 (s, 3H), 2,58-2,69 (m, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,26-2,40 (m, 2H), 2,08-2,21 (m, 1H), 1,75-1,90 (m, 1H).

Ejemplo 12:



20 1-[4-(2-Metil-7-fenil-3-vinil-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)-fenil]-ciclobutilamina.

Etapa 1: Éster terc-butílico del ácido {1-[4-(2-metil-7-fenil-3-vinil-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)-fenil]-ciclobutil}-carbámico.

25 Se calentaron 200 mg (0,375 mmoles) de éster terc-butílico del ácido {1-[4-(3-bromo-2-metil-7-fenil-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)-fenil]-ciclobutil}-carbámico, ejemplo de compuesto intermedio Int-2-3, 90,3 mg (0,375 mmoles) 2,4,6-trivinil-ciclotribooxano, 43 mg (0,038 mmoles) de tetrakis-trifenilfosfino-paladio (0) y 51,8 mg (0,375 mmoles) de carbonato de potasio en 2,9 ml de dimetoxietano y 1 ml de agua en un vial de microondas a 110 °C durante 16 horas. Se vertió la mezcla de reacción sobre agua/ cloruro de amonio saturado/ diclorometano y se agitó vigorosamente durante 30 minutos. Se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa una vez más con diclorometano. Se lavaron los extractos orgánicos combinados dos veces con salmuera, se secó y se retiró el disolvente. Se usó el producto bruto (244 mg) en la siguiente etapa sin purificación adicional.

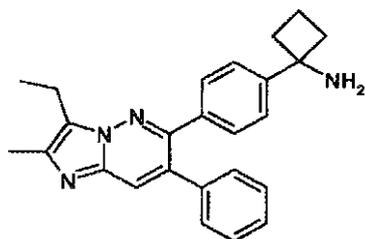
UPLC-MS: TR = 1,70 min; m/z = 481 (ES+, M+1)

Etapa 2: 1-[4-(2-metil-7-fenil-3-vinil-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)-fenil]-ciclobutilamina.

35 Se agitaron 244 mg del éster terc-butílico del ácido {1-[4-(2-metil-7-fenil-3-vinil-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)-fenil]-ciclobutil}-carbámico bruto en 16,1 ml de cloruro de hidrógeno 4 M en dioxano durante 22 horas a temperatura ambiente. Se dio tratamiento final a la mezcla de reacción como se describe en el ejemplo previo. Se purificó el producto bruto (178 mg) por HPLC para proporcionar 35,3 mg del compuesto del título.

RMN de ^1H (300 MHz, CD_3OD): δ 8,01-8,19 (m, 4H), 7,75 (s, 1H), 7,49-7,68 (m, 5H), 7,07-7,21 (m, 1H), 6,40 (d, 1H), 5,57 (d, 1H), 2,51-2,70 (m, 5H), 2,25-2,40 (m, 2H), 2,03-2,20 (m, 1H), 1,72-1,90 (m, 1H).

Ejemplo 13:



1-[4-(3-Etil-2-metil-7-fenil-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)-fenil]-ciclobutilamina.

5 Se proporcionaron 14,3 mg (0,04 mmoles) de 1-[4-(2-Metil-7-fenil-3-vinil-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)-fenil]-ciclobutilamina, ejemplo 12, en cinco ml de acetato de etilo (disolución no completa). Después de adición de una cantidad catalítica de paladio/ carbón vegetal (10%) se agitó la mezcla de reacción en atmósfera de hidrógeno durante tres horas. Debido a una reacción incompleta se añadió un ml de etanol y se continuó agitando durante la noche. Se extrajo el catalizador vía un filtro de fibra de vidrio y se lavó con etanol. Después de evaporación de los disolventes se obtuvieron 11,9 mg (66,2 %) del compuesto del título que estaban ligeramente contaminados.

10 RMN de ^1H (300 MHz, CD_3OD): δ 8,15 (d, 2H), 7,99-8,12 (m, 2H), 7,69 (s, 1H), 7,65 (d, 2H), 7,42-7,60 (m, 3H), 3,13 (c, 2H), 2,60-2,75 (m, 2H), 2,33-2,52 (m, 5H), 2,08-2,26 (m, 1H), 1,80-1,95 (m, 1H), 1,34 (t, 3H).

Investigaciones biológicas

Los siguientes ensayos se pueden usar para ilustrar la utilidad comercial de los compuestos según la presente invención.

15 Los ejemplos se ensayaron en ensayos biológicos seleccionados una o más veces. Cuando se ensaya más de una vez, los datos se indican como valores promedio o como valores de mediana, en los que:

- el valor promedio, también referido como el valor de la media aritmética, representa la suma de los valores obtenidos dividido por el número de veces ensayado y

20 • el valor de la mediana representa el número del medio del grupo de los valores cuando se ordenan en orden ascendente o descendente. Si el número de los valores en la serie de datos es impar, la mediana es el valor del medio. Se número de valores en la serie de datos es par, la mediana es la media aritmética de los dos valores del medio.

25 Los ejemplos se sintetizaron una o más veces. Cuando se sintetizaron más de una vez, los datos de los ensayos biológicos representan valores promedio o valores de la mediana calculados utilizando series de datos obtenidos del ensayo de uno o más lotes sintéticos.

Ensayo biológico 1.0: ensayo de cinasa Akt1.

30 Se cuantificó la actividad inhibitora de Akt1 de los compuestos de la presente invención empleando el ensayo TR-FRET de Akt1 como se describe en los siguientes párrafos. La Akt1 de longitud completa de cinasa recombinante humana marcada con His expresada en células de insecto se adquirió en Invitrogen (parte número PV 3599). Como sustrato para la reacción de la cinasa, se usó la péptido biotinilado biotina-Ahx-KKLNRTLSTFAEPG (C-terminal en forma de amida) que se adquirió, por ejemplo, en la compañía Biosynthan GmbH (Berlin-Buch, Alemania). Para el ensayo, se pipetearon 50 nl de una disolución concentrada 100 veces del compuesto de ensayo en DMSO en una placa de microtítulo de 384 pozos de bajo volumen, negra, (Greiner Bio-One, Frickenhausen, Alemania), se añadieron 2 μl de una disolución de Akt1 en tampón de ensayo [TRIS/HCl 50 mM pH 7,5, MgCl_2 5 mM, ditiotreitól 1 mM, Tritón X-100 al 0,02% (v/v) (Sigma)] y se incubó la mezcla durante 15 min a 22°C para permitir la unión previa de los compuestos de ensayo a la enzima antes del comienzo de la reacción de la cinasa. Después, se inició la reacción de la cinasa por la adición de 3 μl de una disolución de adenosina-trifosfato (ATP, 16,7 μM => conc. final en el volumen de ensayo de 5 μl es 10 μM) y sustrato (1,67 μM => conc. final en el volumen de ensayo de 5 μl es 1 μM) en tampón de ensayo y se incubó la mezcla resultante durante un tiempo de reacción de 60 min a 22°C. La concentración de Akt1 en el ensayo se ajustó dependiendo de la actividad del lote de enzimas y se eligió apropiado para tener el ensayo en el intervalo lineal, las concentraciones de enzima típicas estuvieron en el intervalo de aproximadamente 0,05 ng/ μl (conc final, en el volumen de ensayo de 5 μl). Se detuvo la reacción por adición de 5 μl de una disolución de reactivos de detección de HTRF (estreptavidina 200 nM -XL665 [Cisbio] y anticuerpo anti-fosfo-Serina 1,5 nM [Millipore, cat. # 35-001] y anticuerpo IgG anti-ratón etiquetado con LANCE Eu-W 1024 0,75 nM [Perkin Elmer]) en una disolución acuosa de AEDT (AEDT 100 mM, albúmina de suero bovino al 0,1 % (p/v) en HEPES 50 mM /NaOH pH 7,5). La mezcla resultante se incubó 1 h a 22°C para permitir la unión del péptido fosforilado biotinilado a la estreptavidina-XL665 y los anticuerpos. Con posterioridad, la cantidad de sustrato

fosforilado se evaluó por medición de la transferencia de energía de resonancia del Quelato-IgG-Eu-anti-ratón a la estreptavidina-XL665. Por lo tanto, las emisiones de fluorescencia a 620 nm y 665 nm después de excitación a 350 nm cuando se mide en un lector de HTRF, por ej., un Rubystar (BMG Labtechnologies, Offenburg, Alemania) o un Viewlux (Perkin-Elmer). La relación de las emisiones a 665 nm y a 622 nm se tomó como la medida para la cantidad de sustrato fosforilado. Los datos en normalizaron (reacción enzimática sin inhibidor = 0% de inhibición, todos los demás componentes de ensayo pero no enzima =100 % de inhibición). Normalmente, se ensayó el compuesto de ensayo en la misma placa de microtítulo a 10 diferentes concentraciones en el intervalo de 20 µM a 1 nM (20 µM, 6,7 µM, 2,2 µM, 0,74 µM, 0,25 µM, 82 nM, 27 nM, 9,2 nM, 3,1 nM y 1 nM, series de dilución preparadas antes del ensayo al nivel de las disoluciones patrón concentradas 100 veces por diluciones 1:3 de serie) en valores por duplicado para cada concentración y se calcularon los valores IC₅₀ por un ajuste de 4 parámetros usando un programa informático interno.

Ensayo biológico 2.0: ensayo de la cinasa Akt2.

Se cuantificó la actividad inhibidora de Akt2 de compuestos de la presente invención empleando el ensayo TR-FRET de Akt2 como se describe los siguientes párrafos.

Se adquirió Akt2 de longitud completa de cinasa recombinante humana marcada con His expresada en células de insecto o y activada por PDK1 en Invitrogen (parte número PV 3975). Como sustrato para la reacción de la cinasa se usó la péptido biotilado biotina-Ahx-KKLNRTL SFAEPG (C-terminal en forma de amida) que se puede adquirir por ejemplo en la compañía Biosynthan GmbH (Berlín-Buch, Alemania). Para el ensayo, se pipetearon 50 nl de una disolución concentrada 100 veces del compuesto de ensayo en DMSO en una placa de microtítulo de 384 pozos de volumen bajo, negra, (Greiner Bio-One, Frickenhausen, Alemania), se añadieron 2 µl de una disolución de Akt2 en tampón de ensayo [TRIS/HCl 50 mM pH 7,5, MgCl₂ 5 mM, ditiotreitól 1 mM, Tritón X-100 al 0,02% (v/v) (Sigma)] y se incubó la mezcla durante 15 min a 22°C para permitir la unión previa de los compuestos de ensayo a la enzima antes del comienzo de la reacción de la cinasa. Después, empezó la reacción de la cinasa por la adición de 3 µl de una disolución de adenosina-trifosfato (ATP, 16,7 µM => conc. final, en el volumen de ensayo de 5 µl es 10 µM) y sustrato (1,67 µM => conc. final, en el volumen de ensayo de 5 µl es 1 µM) en tampón de ensayo y se incubó la mezcla resultante durante un tiempo de reacción de 60 min a 22°C. La concentración de Akt2 en el ensayo se ajustó dependiendo de la actividad del lote de enzimas y se eligió apropiada para tener el ensayo en el intervalo lineal, las concentraciones de enzima típicas estuvieron en el intervalo de aproximadamente 0,2 ng/µl (conc. final, en el volumen de ensayo de 5 µl).

Se detuvo la reacción por adición de 5 µl de una disolución de reactivos de detección de HTRF (estreptavidina 200 nM -XL665 [Cisbio] y anticuerpo anti-fosfo-Serina 1,5 nM [Miliipore, cat. # 35-001] y anticuerpo IgG anti-ratón marcado con LANCE Eu-W 1024 0,75 nM [Perkin Elmer]) en una disolución acuosa de AEDT (AEDT 100 mM, albúmina de suero bovino al 0,1% (p/v) en HEPES 50 mM/NaOH pH 7,5). La mezcla resultante se incubó 1 h a 22°C para permitir la unión del péptido fosforilado biotilado a la estreptavidina-XL665 y los anticuerpos. Con posterioridad, se evaluó la cantidad de sustrato fosforilado por medición de la transferencia de energía de resonancia del Quelato -IgG-Eu-anti-ratón a la estreptavidina-XL665. Por lo tanto, las emisiones de fluorescencia a 620 nm y 665 nm después de excitación a 350 nm cuando se mide en un lector de TR-FRET, por ej., un Rubystar (BMG Labtechnologies, Offenburg, Alemania) o un Viewlux (Perkin-Elmer). La relación de las emisiones a 665 nm y a 622 nm se tomó como la medida para la cantidad de sustrato fosforilado. Se normalizaron los datos (reacción enzimática sin inhibidor = 0 % de inhibición, todos los demás componentes pero no enzima = 100 % de inhibición). Normalmente se ensayó el compuesto de ensayo en la misma placa de microtítulo a 10 concentraciones diferentes en el intervalo de 20 µM a 1 nM (20 µM, 6,7 µM, 2,2 µM, 0,74 µM, 0,25 µM, 82 nM, 27 nM, 9,2 nM, 3,1 nM y 1 nM, series de dilución preparadas antes del ensayo al nivel de las disoluciones patrón concentradas 100 veces por diluciones 1:3 de serie) en valores por duplicado para cada concentración y se calcularon los valores IC₅₀ por un ajuste de 4 parámetros usando un programa informático interno.

Los compuestos preferidos de la presente invención muestran en el ensayo de cinasa Akt1 o Akt2: valor de la mediana IC₅₀ < 5 µM, más preferiblemente, valor de la mediana IC₅₀ < 0,5 µM, incluso más preferiblemente, valor de la mediana IC₅₀ ≤ 0,1 µM.

La siguiente Tabla proporciona los datos seleccionados para los Ejemplos seleccionados de la presente invención.

Ejemplo	Akt1, valor de la mediana IC ₅₀ , µM	Akt2, valor de la mediana IC ₅₀ , µM
1-0	0,246	1,439
1-1	17,257	20,000
2-0	0,441	1,726
3-0	0,005	0,082

ES 2 539 257 T3

(continuación)

Ejemplo	Akt1, valor de la mediana IC ₅₀ , µM	Akt2, valor de la mediana IC ₅₀ , µM
4-0	0,110	0,278
4-1	0,129	0,136
4-2	0,004	0,058
4-3	0,036	0,081
4-4	0,044	0,277
4-5	0,006	0,037
4-6	0,019	0,123
4-7	0,047	0,151
4-8	0,074	0,264
4-9	0,009	0,092
4-10	0,027	0,118
4-11	0,013	0,068
4-12	0,009	0,067
4-13	0,146	0,431
4-14	0,019	0,115
4-15	0,011	0,070
4-16	0,011	0,022
4-17	0,007	0,110
4-18	0,005	0,046
5-0	15,038	16,764
5-1	10,115	16,725
5-2	4,780	no ensayado
5-3	4,428	5,107
5-4	12,083	4,823
5-5	2,732	5,228
5-6	14,853	17,150
6-0	0,068	0,041
7-0	0,099	0,106
8-0	0,038	0,222
9-0	0,044	0,326
10-0	18,031	20,000
11-0	5,966	10,120

(continuación)

Ejemplo	Akt1, valor de la mediana IC ₅₀ , μM	Akt2, valor de la mediana IC ₅₀ , μM
12-0	8,937	16,689
13-0	20,000	20,000

Ensayos celulares 3.0: p-AKT1/2/3-S473, -T308 y ensayos p-4E-BP1-T70.

5 El mecanismo molecular de acción se investigó en una serie de experimentos para evaluar la inhibición de la ruta PI3K-AKT-mTOR en estirpes celulares sensibles tales como la estirpe celular de tumor de mama KPL4 (independiente de PIK3CAH1047R, HER20/E y hormonas). Se usaron los fosfo-sustratos de ejes PI3K-AKT-mTOR como las lecturas para reflejar la inhibición de la ruta. Se sembraron células a 60-80% de confluencia por pozo en placas de cultivo celular de 96 pozos. Después de incubación durante la noche a 37°C CO2 al 5%, se trataron las células con compuestos y vehículo a 37°C durante 2 horas. Después, se lisaron las células en tampón de lisis 150 μl y los niveles de fosfo-AKT a T308 y S473 y p-4E-BP1 en los sitios T70 se determinaron con los correspondientes estuches de ensayo AlfaScreen® SureFire® (Perkin Elmer: estuche de ensayo 4E-BP1 Cat # TRG4E2S10K; Akt 1/2/3 p-Ser 473 #TGRA4S500 y Akt 1/2/3 p-Thr 308 #TGRA3S500 así como estuche de detección de IgG #6760617M) como se describe en los manuales. Todas las mediciones se realizaron al menos por duplicado y se confirmaron por repetición independiente. Alternativamente, se midió pAKT-S473 usando el "Akt Dúplex" del sistema de ensayo MULTI-SPOT® (Fa. Meso Scale Discovery, Cat# N41100B-1) siguiendo las instrucciones del fabricante. 15 Cada ensayo usó 20 μg de extracto de proteína y se midió el contenido total en AKT y p-AKT de manera simultánea en un pozo. Todas las mediciones se realizaron al menos por duplicado y se confirmaron por repetición independiente. Los valores para P-AKT se expresan como porcentaje del nivel de P-AKT comparado con el contenido en AKT total de los extractos.

La siguiente Tabla proporciona los datos seleccionados para los Ejemplos seleccionados de la presente invención.

Ejemplo	valor de la mediana de pAKT-S743 IC ₅₀ , μM
1-0	no ensayado
1-1	10,00
2-0	no ensayado
3-0	1,55
4-0	no ensayado
4-1	no ensayado
4-2	no ensayado
4-3	no ensayado
4-4	no ensayado
4-5	0,03
4-6	0,03
4-7	0,16
4-8	0,11
4-9	0,04
4-10	0,07
4-11	0,02
4-12	0,01

(continuación)

Ejemplo	valor de la mediana de pAKT-S743 IC ₅₀ , µM
4-13	0,16
4-14	0,92
4-15	0,00
4-16	no ensayado
4-17	0,06
4-18	0,00
5-0	10,00
5-1	10,00
5-2	10,00
5-3	9,17
5-4	10,00
5-5	4,11
5-6	10,00
6-0	0,41
7-0	0,61
8-0	0,05
9-0	0,03
10-0	10,00
11-0	10,00
12-0	10,00
13-0	10,00

Ensayo biológico 4.0: Ensayos de proliferación celular de tumores.

Se ensayaron los compuestos en un ensayo a base de células que mide la capacidad de los compuestos para inhibir la proliferación celular de los tumores después de una exposición a fármacos de 72 horas. Se determinó la viabilidad celular usando CellTiter-Glow® (CTG, Promega, cat# G7571/2/3). El Ensayo de Viabilidad Celular Luminescente CellTiter-Glo® es un método homogéneo para determinar el número de células viables en el cultivo. La detección se basa en el uso de la reacción de la luciferasa para medir la cantidad de ATP de las células viables. La cantidad de ATP en las células se correlaciona con la viabilidad celular. En minutos después de una pérdida de integridad de la membrana, las células pierden la capacidad para sintetizar ATP y las ATPasas endógenas destruyen todo ATP restante; así los niveles de ATP caen precipitadamente. Se pusieron en placas las células a 3.000-5.000 células/pozo (dependiendo de las estirpes celulares) en 90 µl de medio de cultivo en MTP (Corning; #3603, placa negra, fondo liso claro). Para cada estirpe celular ensayada, se pusieron en placas células en una placa separada para la determinación de fluorescencia a los instantes de tiempo t = 0 horas y t = 72 horas. Después de incubación durante la noche a 37°C, se determinaron los valores de quimioluminiscencia para las muestras a t = 0 después de añadir 10 µl de medio y 100 µl de disolución de CTG de acuerdo con el protocolo del fabricante. Las placas para los instantes de tiempo t = 72 horas se trataron con compuestos diluidos en medio de crecimiento a diez veces la concentración final añadida en 10 µl a la placa de cultivo celular. Se incubaron después las células durante 72 horas a 37 °C. Se determinaron los valores de quimioluminiscencia para las muestras a t = 72 horas. Para el análisis de los datos, en pocas palabras, se usaron los datos de placas de 24 h para reflejar la inhibición del crecimiento del 100%

("Ci") y control de DMSO para crecimiento no inhibido ("CO") y se analizó usando el paquete informático MTS para IC₅₀ y coeficiente de Hill. Los experimento se controlaron usando un compuesto de referencia como patrón.

La siguiente Tabla proporciona los datos seleccionados para los Ejemplos seleccionados de la presente invención.

Ejemplo	Proliferación de KPL-4 IC ₅₀ , μ M
1-0	3,54
1-1	10,00
2-0	no ensayado
3-0	1,71
4-0	1,85
4-1	2,03
4-2	2,56
4-3	1,91
4-4	6,00
4-5	1,31
4-6	1,59
4-7	1,75
4-8	2,38
4-9	1,56
4-10	1,26
4-11	1,41
4-12	0,55
4-13	3,36
4-14	6,02
4-15	1,40
4-16	5,17
4-17	6,20
4-18	1,81
5-0	3,85
5-1	2,11
5-2	2,75
5-3	2,28
5-4	2,38
5-5	3,69

(continuación)

Ejemplo	Proliferación de KPL-4 IC ₅₀ , μM
5-6	9,22
6-0	1,89
7-0	3,03
8-0	2,42
9-0	1,87
10-0	2,49
11-0	5,28
12-0	3,20
13-0	2,47

Ejemplo 5.0 – Ensayo de permeabilidad de Caco2

Se sembraron células Caco-2 (adquiridas de DSMZ Braunschweig, Alemania) a una densidad de $4,5 \times 10^4$ células por pozo en placas de inserto de 24 pozos, tamaño de poro de $0,4 \mu\text{m}$ y crecimiento durante 15 días en medio DMEM enriquecido con suero fetal bovino al 10%, GlutaMAX al 1% (x 100, GIBCO), 100 U/ml de penicilina, 100 μg/ml de estreptomina (GIBCO) y aminoácidos no esenciales al 1% (x 100). Se mantuvieron las células a 37°C en una atmósfera humidificada de CO₂ al 5%. Se cambió el medio cada 2-3 días. Antes de realizar el ensayo de permeación, se reemplazó el medio de cultivo mediante un inhalador de transporte de carbonato-FCS exento de hepes (pH 7,2). Para la valoración de la integridad de la monocapa se midió la resistencia eléctrica transepitelial (TEER, por sus siglas en inglés). Se disolvieron previamente los compuestos de ensayo en DMSO y se añadieron al compartimento apical o basolateral en una concentración final de 2 μM. Antes y después de 2 h de incubación a 37°C se tomaron muestras de los dos compartimentos. Se realizó el análisis de contenido de compuesto después de precipitación con metanol por análisis LC/MS/MS. Se calculó la permeabilidad (P_{app}) en las direcciones apical a basolateral (A → B) y basolateral a apical (B → A). La permeabilidad aparente se calculó usando la siguiente ecuación:

$$P_{app} = (V_r/P_o)(1/S)(P_2/t)$$

En el caso de que V_r sea el volumen de medio en la cámara receptora, P_o es el área de pico medida del fármaco de ensayo en la cámara donadora a t=0, S la superficie de la monocapa, P₂ es el área de pico medida del fármaco de ensayo en la cámara aceptora después de 2 h de incubación y t es el tiempo de incubación. La relación de flujo basolateral (B) a apical (A) se calculó dividiendo la P_{app} B-A por la P_{app} A-B. Además se calculó la recuperación de compuesto. Como control del ensayo se analizaron compuestos de referencia en paralelo.

Ejemplo 6.0 - farmacocinética de rata in vivo

Para experimentos de farmacocinética in vivo se administraron compuestos de ensayo a ratas Wistar macho por vía intravenosa a dosis de 0,3 a 1 mg/kg e intragástrica a dosis de 0,6 a 10 mg/kg formulados como disoluciones usando solubilizantes tales como PEG400 en cantidades bien toleradas.

Para la farmacocinética después de administración intravenosa se proporcionaron compuestos de ensayo como muestras de inyección intravenosa rápida y de sangre a 2 min, 8 min, 15 min, 30 min, 45 min, 1 h, 2 h, 4 h, 6 h, 8 h y 24 h después de la dosificación. Dependiendo de la vida media esperada se tomaron muestras adicionales en instantes de tiempo posteriores (por ej., 48 h, 72 h). Para la farmacocinética después de administración intragástrica se proporcionaron compuestos de ensayo intragástricamente a ratas en ayunas y se tomaron muestras de sangre a 5 min, 15 min, 30 min, 1 h, 2 h, 4 h, 6 h, 8 h y 24 h después de la dosificación. Dependiendo de la vida media esperada se tomaron muestras adicionales en instantes de tiempo posteriores (por ej., 48 h, 72 h). Se recogió sangre en tubos de heparina de litio (Monovetten®, Sarstedt) y se centrifugaron durante 15 min a 314 rad/s (3.000 rpm). Se tomó una alícuota de 100 μl del sobrenadante (plasma) y se precipitó por adición de 400 μl de acetonitrilo frío y se congeló a -20°C durante la noche. Se descongelaron con posterioridad las muestras y se centrifugaron a 314 rad/s (3.000 rpm), 4°C durante 20 minutos. Se tomaron alícuotas de los sobrenadantes para ensayo analítico usando un sistema de HPLC Agilent 1200 con detección LCMS/MS. Se calcularon los parámetros PK por análisis no compartimentado usando un programa informático de cálculo PK.

Los parámetros PK procedentes de perfiles de concentración-tiempo después de i.v.: CLplasma: Eliminación de plasma total de compuesto de ensayo (en l/kg/h); CLsangre: eliminación de sangre total del compuesto de ensayo: $CL_{plasma} \cdot C_p/C_b$ (en l/kg/h) siendo C_p/C_b la relación de concentraciones en plasma y sangre. Los parámetros PK calculados a partir de los perfiles de concentración - tiempo después de i. g.: $C_{m\acute{a}x}$: Concentración máxima en plasma (en mg/l); $C_{m\acute{a}xnorm}$: $C_{m\acute{a}x}$ dividido por la dosis administrada (en kg/l); $T_{m\acute{a}x}$: instante de tiempo a que se observó $C_{m\acute{a}x}$ (en h). Parámetros calculados a partir de los dos perfiles concentración-tiempo i. v. e i. g.: ABC_{norm} : Área bajo la curva concentración-tiempo de $t=0$ h a infinito (extrapolado) dividido por la dosis administrada (en $kg \cdot h/l$); $ABC(0-t \text{ \acute{u}ltimo})_{norm}$: Área bajo la curva concentración-tiempo de $t=0$ h al instante de tiempo último para el que se pudieron medir las concentraciones en plasma dividido por la dosis administrada (en $kg \cdot h/l$); $t_{1/2}$: vida media terminal (en h); F: biodisponibilidad oral: ABC_{norm} después de administración intragástrica dividido por ABC_{norm} después de administración intravenosa (en %).

El experto en la materia conocerá los métodos para demostrar la eficacia in vivo de compuestos anti-cáncer. Como ilustración, el siguiente ejemplo describe métodos de cuantificación de la eficacia in vivo en un modelo de xenoinjerto de ratón. El experto podrá aplicar tales principios para derivar modelos de material de tumores alternativo.

15 Ejemplo 7.0 Estudio de mecanismo de acción de xenoinjerto in vivo.

Para demostrar que los compuestos actúan en los tumores por el modo anticipado de acción se investigó la fosforilación de la proteína AKT en tumores de próstata PC3 tratados una vez con 50 mg/kg de compuesto.

En este sentido, se realizaron xenoinjertos de tumores de próstata humanos PC3 en ratones atímicos desnudos. Se cultivaron células de tumores PC3 de acuerdo con protocolos ATCC en medios recomendados que contenían FCS al 10% y se recogieron para trasplante en un estado subconfluyente (70%). Se implantaron por vía subcutánea 3×10^6 células de tumores suspendidas en Matrigel al 50% en la región inguinal de ratones macho. Se dejó que crecieran los tumores al tamaño predeterminado de 60-80 mm^2 . Cuando los tumores tuvieron aproximadamente el tamaño, se aleatorizaron los animales a grupos de tratamiento y de control (tamaño de los grupos: 9 animales) y se inició el tratamiento. Se trataron una vez los animales con 50 mg/kg de compuesto o vehículo por administración oral (p.o.) llevada a cabo vía un tubo gástrico. El tratamiento de cada animal estuvo basado en peso corporal individual. A las 2, 5 y 24 horas post-tratamiento se sacrificaron 3 animales cada una y se eliminaron los tumores PC3. Se lisaron muestras de tumores de aproximadamente 5x5x5 mm sobre hielo en tampón de lisis MSD en presencia de inhibidores de proteasa y fosfatasa usando Tissue Lyzer (Qiagen, Alemania). Los niveles de p-AKT S473 en los extractos de tejido de tumor se analizaron en un ensayo basado en ELISA. Este ensayo estaba basado en el "Akt Dúplex" del sistema de ensayo MULTI-SPOT® (Fa. Meso Scale Discovery, Cat# N41100B-1) siguiendo las instrucciones del fabricante. Cada ensayo usó 20 μg de extracto de proteína y se midió el contenido en AKT y p-AKT total de manera simultánea en un pozo. Todas las mediciones se realizaron al menos por duplicado y se confirmaron por repetición independiente. Los valores para P-AKT se expresan como porcentaje del nivel de P-AKT comparado con el contenido en AKT total de los extractos. Se analizaron los tumores tratados con vehículo para determinar el nivel basal de P-AKT en este modelo y se usó como un control de normalización para determinar que el % P-AKT relativo a niveles de vehículo.

Los compuestos preferidos de la presente invención muestran en este ensayo: P-AKT relativo a niveles de vehículo < 30 % a las 2 horas post-tratamiento, más preferiblemente a 5 horas post-tratamiento, incluso más preferiblemente a 24 horas post-tratamiento.

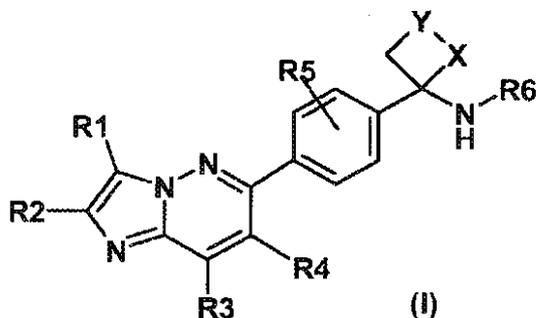
40 Ejemplo 7.1 Estudio de la eficacia de xenoinjerto in vivo.

Para determinar la eficacia terapéutica y la tolerabilidad de los compuestos, se puede observar el crecimiento del tumor de los tumores de próstata PC3 xenoinjertados en ratones desnudos. Los ratones se trataron con vehículo o compuestos. En este sentido, se establecieron xenoinjertos PC3 como se describió anteriormente. Se dejó que crecieran los tumores al tamaño predeterminado de 25 - 35 mm^2 . Cuando los tumores tuvieron aproximadamente el tamaño, se aleatorizaron los animales a grupos de tratamiento y de control (tamaño de los grupos: 8 animales) y se inició el tratamiento. El tratamiento de cada animal estuvo basado en peso corporal individual y se llevó a cabo administración oral (p.o.) vía un tubo gástrico. Los volúmenes de aplicación oral fueron 10 mg/kg para los ratones. Los ratones se trataron una vez al día con 50 mg/kg de los compuestos. Se valoró la respuesta del tumor por determinación del área del tumor (producto del diámetro más largo y su perpendicular) usando un aparato ortopédico. El peso corporal del animal se vigiló como una medida para la toxicidad relacionada con el tratamiento. Se realizó medición del área del tumor y el peso corporal 2-3 veces a la semana. Se valoró el análisis estadístico usando el programa informático Sigma Stat. Se realizó un análisis de la varianza de un factor y se compararon las diferencias con el control por un procedimiento de comparación pareja a pareja (método de Dunn). Se calcularon las relaciones T/C (Tratamiento/Control) con los pesos finales del tumor al final del estudio.

55

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (I):



en el que:

- 5 R1 es hidrógeno, halógeno, alquenilen-C2-6-C(O)NH₂, alquenilen-C2-6-C(O)OR₁₀ o un grupo seleccionado de: alquilo-C1-6, alquenilo-C2-6, cicloalquilo-C3-7, arilo, heteroarilo,

en el que dicho grupo está opcionalmente sustituido, una o más veces, de manera idéntica o de manera diferente, con un sustituyente seleccionado de: hidroxilo, halógeno, alquilo-C1-6, haloalquilo-C1-4, hidroxialquilo-C1-4, alcoxi-C1-6, -NR₈R₉, ciano, -C(O)NR₈R₉, -C(O)OR₁₀, -NHC(O)R₁₁, -NHS(O)₂R₁₁, -S(O)₂R₁₁, -S(O)₂NR₈R₉,

- 10 R2 es hidrógeno, halógeno, ciano o un grupo seleccionado de alquilo-C1-6, cicloalquilo-C3-7,

en el que dicho alquilo-C1-6 está opcionalmente sustituido, una o más veces, de manera idéntica o de manera diferente, con un sustituyente seleccionado de: hidroxilo, halógeno, alcoxi-C1-6,

R3 es hidrógeno, alquilo-C1-6, cicloalquilo-C3-7,

- 15 R4 es fenilo opcionalmente sustituido, una o más veces, de manera idéntica o de manera diferente, con un sustituyente seleccionado de: alquilo-C1-6, halógeno, ciano,

R5 es hidrógeno, halógeno,

R6 es hidrógeno, alquilo-C1-6,

- 20 R8, R9 que pueden ser iguales o diferentes, son hidrógeno, alquilo-C1-4 o cicloalquilo-C3-7, en los que dicho alquilo-C1-4 y cicloalquilo-C3-7 están opcionalmente sustituidos de la misma manera o de manera diferente una o más veces con halógeno, hidroxilo, mono- o di-alquilamino-C1-4, alcoxi-C1-4 o

en el caso de -NR₈R₉, R8 y R9 junto con el nitrógeno a que están unidos pueden formar también un anillo heterocíclico-C3-6,

R10 es hidrógeno, alquilo-C1-6,

- 25 R11 es alquilo-C1-4 (opcionalmente sustituido de la misma manera o de manera diferente una o más veces con halógeno, hidroxilo) o cicloalquilo-C3-7,

X es -(CH₂)_n-,

n es 0, 1, 2 ó 3,

Y es -CH₂-, -CH(OH)-,

- 30 o un N-óxido, una sal, un tautómero o un estereoisómero de dicho compuesto o una sal de dicho N-óxido, tautómero o estereoisómero.

2. Un compuesto de la fórmula (I) según la reivindicación 1, en el que:

R1 es hidrógeno, halógeno, alquenilen-C2-6-C(O)NH₂, alquenilen-C2-6-C(O)OR₁₀ o un grupo seleccionado de: alquilo-C1-6, alquenilo-C2-6, cicloalquilo-C3-7, arilo, heteroarilo,

- 35 en el que dicho grupo está opcionalmente sustituido, una o más veces, de manera idéntica o de manera diferente, con un sustituyente seleccionado de: hidroxilo, halógeno, alquilo-C1-6, haloalquilo-C1-4, hidroxialquilo-C1-4, alcoxi-C1-6, -NR₈R₉, ciano, -C(O)NR₈R₉, -C(O)OR₁₀, -NHC(O)R₁₁, -NHS(O)₂R₁₁, -S(O)₂R₁₁, -S(O)₂NR₈R₉,

R2 es hidrógeno, halógeno, ciano o un grupo seleccionado de alquilo-C1-6, cicloalquilo-C3-7,

en el que dicho alquilo-C1-6 está opcionalmente sustituido, una o más veces, de manera idéntica o de manera diferente, con un sustituyente seleccionado de: hidroxilo, halógeno, alcoxi-C1-6,

R3 es hidrógeno, alquilo-C1-6, cicloalquilo-C3-7,

- 5 R4 es fenilo opcionalmente sustituido, una o más veces, de manera idéntica o de manera diferente, con un sustituyente seleccionado de: alquilo-C1-6, halógeno, ciano,

R5 es hidrógeno, halógeno,

R6 es hidrógeno,

- 10 R8, R9 que pueden ser iguales o diferentes, son hidrógeno, alquilo-C1-4 o cicloalquilo-C3-7, en los que dicho alquilo-C1-4 y cicloalquilo-C3-7 está opcionalmente sustituido de la misma manera o de manera diferente una o más veces con halógeno, hidroxilo, mono- o di-alquilamino-C1-4, alcoxi-C1-4 o

en el caso de -NR8R9, R8 y R9 junto con el nitrógeno a que están unidos pueden formar también un anillo heterocíclico-C3-6,

R10 es hidrógeno, alquilo-C1-6,

- 15 R11 es alquilo-C1-4 (opcionalmente sustituido de la misma manera o de manera diferente una o más veces con halógeno, hidroxilo) o cicloalquilo-C3-7,

X es $-(CH_2)_n-$,

n es 0, 1, 2 ó 3,

Y es $-CH_2-$, $-CH(OH)-$,

- 20 o un N-óxido, una sal, un tautómero o un estereoisómero de dicho compuesto o una sal de dicho N-óxido, tautómero o estereoisómero.

3. Un compuesto de la fórmula (I) según la reivindicación 1 ó 2, en el que:

R1 es hidrógeno, halógeno, alquilenil-C2-6-C(O)NH2, alquilenil-C2-6-C(O)OR10 o un grupo seleccionado de: alquilo-C1-6, alquilenilo-C2-6, cicloalquilo-C3-7, arilo, heteroarilo,

- 25 en el que dicho grupo está opcionalmente sustituido, una o más veces, de manera idéntica o de manera diferente, con un sustituyente seleccionado de: hidroxilo, halógeno, alquilo-C1-6, haloalquilo-C1-4, hidroxialquilo-C1-4, alcoxi-C1-6, -NR8R9, ciano, -C(O)NR8R9, -C(O)OR10, -NHC(O)R11, -NHS(O)2R11, -S(O)2R11, -S(O)2NR8R9,

R2 es hidrógeno, halógeno, ciano o un grupo seleccionado de alquilo-C1-6, cicloalquilo-C3-7,

R3 es hidrógeno, alquilo-C1-6, cicloalquilo-C3-7,

- 30 R4 es fenilo,

R5 es hidrógeno,

R6 es hidrógeno,

- 35 R8, R9 que pueden ser iguales o diferentes, son hidrógeno, alquilo-C1-4 o cicloalquilo-C3-7, en los que dicho alquilo-C1-4 y cicloalquilo-C3-7 están opcionalmente sustituidos de la misma manera o de manera diferente una o más veces con: halógeno, hidroxilo, mono- o di-alquilamino-C1-4, alcoxi-C1-4 o

en el caso de -NR8R9, R8 y R9 junto con el nitrógeno a que están unidos pueden formar también un anillo heterocíclico-C3-6,

R10 es hidrógeno, alquilo-C1-6,

- 40 R11 es alquilo-C1-4 (opcionalmente sustituido de la misma manera o de manera diferente una o más veces con halógeno, hidroxilo) o cicloalquilo-C3-7,

X es $-(CH_2)_n-$,

n es 0, 1, 2 ó 3,

Y es $-CH_2-$, $-CH(OH)-$,

o un N-óxido, una sal, un tautómero o un estereoisómero de dicho compuesto o una sal de dicho N-óxido, tautómero o estereoisómero.

4. Un compuesto de la fórmula (I) según la reivindicación 1 ó 2, en el que:

5 R1 es hidrógeno, halógeno, alquilenil-C2-6-C(O)NH₂, alquilenil-C2-6-C(O)OR₁₀ o un grupo seleccionado de alquilo-C1-6, alqueni-C2-6, arilo, heteroarilo, en el que dicho grupo está opcionalmente sustituido, una o más veces, de manera idéntica o de manera diferente, con un sustituyente seleccionado de: hidroxilo, halógeno, alquilo-C1-6, hidroxialquilo-C1-4, ciano, -C(O)NR₈R₉, -C(O)OR₁₀, -NHC(O)R₁₁, -NHS(O)₂R₁₁, -S(O)₂R₁₁, -S(O)₂NR₈R₉,

R2 es hidrógeno, halógeno, ciano o alquilo-C1-6,

R3 es hidrógeno,

10 R4 es fenilo,

R5 es hidrógeno,

R6 es hidrógeno,

15 R8, R9 que pueden ser iguales o diferentes, son hidrógeno, alquilo-C1-4 o cicloalquilo-C3-7, en los que dicho alquilo-C1-4 y cicloalquilo-C3-7 están opcionalmente sustituidos de la misma manera o de manera diferente una o más veces con: halógeno, hidroxilo, mono- o di-alquilamino-C1-4, alcoxi-C1-4 o

en el caso de -NR₈R₉, R8 y R9 junto con el nitrógeno al que están unidos pueden formar también un anillo heterocíclico-C3-6,

R10 es hidrógeno, alquilo-C1-6,

R11 es alquilo-C1-4,

20 X es -(CH₂)_n,

n es 1,

Y es -CH₂-,

o un N-óxido, una sal, un tautómero o un estereoisómero de dicho compuesto o una sal de dicho N-óxido, tautómero o estereoisómero.

25 5. Un compuesto de la fórmula (I) según la reivindicación 1 ó 2, en el que:

R1 es hidrógeno, halógeno, alquilo-C1-3, alqueni-C2-3, -(CH=CH)C(O)NH₂, -(CH=CH)C(O)OR₁₀, pirazolilo (opcionalmente sustituido con metilo), piridilo (opcionalmente sustituido con hidroxilo, metoxi, -C(O)OR₁₀), indazolilo, fenilo, en el que el grupo fenilo puede estar opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en: halógeno, metilo, hidroximetilo, ciano, C(O)NH₂, -C(O)OR₁₀, -S(O)₂R₁₁, SO₂-NH₂,

30 R2 es hidrógeno, metilo, halógeno,

R3 es hidrógeno,

R4 es fenilo,

R5 es hidrógeno,

R6 es hidrógeno,

35 R10 es alquilo-C1-3,

R11 es alquilo-C1-3,

X es -CH₂-,

Y es -CH₂-,

40 o un N-óxido, una sal, un tautómero o un estereoisómero de dicho compuesto o una sal de dicho N-óxido, tautómero o estereoisómero.

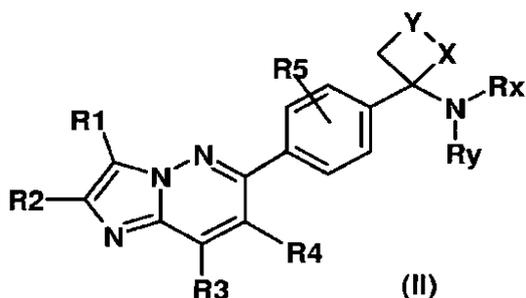
6. Compuestos de la fórmula (I) según la reivindicación 1 ó 2, que se seleccionan del grupo que consiste en:

1-[4-(7-Fenil-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)-fenil]-ciclobutilamina,

- 1-[4-(3-Metil-7-fenil-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)-fenil]-ciclobutilamina,
 3- {6-[4-(1-Amino-ciclobutil)-fenil]-7-fenil-imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-benzocitrilo,
 1-[4-[3-(4-Metanosulfonilfenil)-7-fenil-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]-fenil]-ciclobutilamina,
 4- {6-[4-(1-Amino-ciclobutil)-fenil]-7-fenil-imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-benzocitrilo,
 5 Éster metílico del ácido 3- {6-[4-(1-amino-ciclobutil)-fenil]-7-fenil-imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-benzoico,
 1-[4-[3-(4-Fluorofenil)-7-fenil-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]-fenil]-ciclobutilamina,
 1-[4-(7-Fenil-3-p-tolil-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)-fenil]-ciclobutilamina,
 (3-{6-[4-(1-Amino-ciclobutil)-fenil]-7-fenil-imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-fenil)-metanol,
 Formiato de (4-{6-[4-(1-amino-ciclobutil)-fenil]-7-fenil-imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-fenil)-metanol,
 10 Hidrocloruro de 4- {6-[4-(1-amino-ciclobutil)-fenil]-7-fenil-imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-bencenosulfonamida,
 Hidrocloruro de 1-[4-(3-bromo-7-fenil-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)-fenil]-ciclobutilamina,
 Hidrocloruro de (5-{6-[4-(1-amino-ciclobutil)-fenil]-7-fenil-imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-fluorofenil)-metanol,
 Hidrocloruro de 4-{6-[4-(1-amino-ciclobutil)-fenil]-7-fenil-imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-benzamida,
 Hidrocloruro de 3-{6-[4-(1-amino-ciclobutil)-fenil]-7-fenil-imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-benzamida,
 15 1-[4-[7-Fenil-3-(1H-pirazol-4-il)-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]-fenil]-ciclobutilamina,
 Hidrocloruro de 1- [4-(2-metil-7-fenil-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)-fenil]-ciclobutilamina.
 5-{6-[4-(1-Amino-ciclobutil)-fenil]-7-fenil-imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-piridin-2-ol,
 Éster metílico del ácido 5-{6-[4-(1-amino-ciclobutil)-fenil]-7-fenil-imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-piridin-2-carboxílico,
 1-[4-[7-Fenil-3-(2H-pirazol-3-il)-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]-fenil]-ciclobutilamina,
 20 1-[4-[3-(1H-Indazol-6-il)-7-fenil-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]-fenil]-ciclobutilamina,
 Éster etílico del ácido 5-{6-[4-(1-amino-ciclobutil)-fenil]-7-fenil-imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-nicotínico,
 1-[4-[3-(5-Metoxipiridin-3-il)-7-fenil-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]-fenil]-ciclobutilamina,
 3- {6-[4-(1-Amino-ciclobutil)-fenil]-2-metil-7-fenil-imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-benzamida,
 (5-{6-[4-(1-Amino-ciclobutil)-fenil]-2-metil-7-fenil-imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-fluorofenil)-metanol,
 25 1-[4-[2-Metil-7-fenil-3-(1H-pirazol-4-il)-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]-fenil]-ciclobutilamina,
 1-[4-[3-(4-Fluorofenil)-2-metil-7-fenil-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]-fenil]-ciclobutilamina,
 4- {6-[4-(1-Amino-ciclobutil)-fenil]-2-metil-7-fenil-imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-benzamida,
 1-[4-[2-Metil-7-fenil-3-(2H-pirazol-3-il)-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]-fenil]-ciclobutilamina,
 1-[4-[2-Metil-7-fenil-3-(5-metil-2H-pirazol-3-il)-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]-fenil]-ciclobutilamina,
 30 1-[4-[2-Bromo-3-(4-fluorofenil)-7-fenil-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]-fenil]-ciclobutilamina,
 1-[4-[2-Cloro-3-(4-fluorofenil)-7-fenil-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]-fenil]-ciclobutilamina,
 (E)-3-{6-[4-(1-Amino-ciclobutil)-fenil]-7-fenil-imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-acrilamida,
 1-[4-(7-Fenil-3-vinil-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)-fenil]-ciclobutilamina,
 (E)-3-{6-[4-(1-Amino-ciclobutil)-fenil]-2-metil-7-fenil-imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-acrilamida,
 35 Éster metílico del ácido (E)-3-{6-[4-(1-amino-ciclobutil)-fenil]-2-metil-7-fenil-imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-acrílico,
 1-[4-(2-Metil-7-fenil-3-vinil-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)-fenil]-ciclobutilamina,

1-[4-(3-Etil-2-metil-7-fenil-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)-fenil]-ciclobutilamina

7. Compuestos intermedios de fórmula general (II):



en los que:

- 5 Rx es R6 o un grupo protector,
 Ry es hidrógeno o un grupo protector,
 según lo cual Rx y Ry juntos o Y y Rx juntos, pueden formar un grupo protector cíclico,
 según lo cual X, Y, R1, R2, R3, R4, R5 y R6 se definen según la reivindicación 1.
8. Use de los compuestos de fórmula general (II) para la fabricación de un compuesto de fórmula general (I).
- 10 9. Un compuesto de fórmula general (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, para uso en el tratamiento o la profilaxis de enfermedades.
10. Un compuesto de fórmula general (I) para uso según la reivindicación 9, según lo cual las enfermedades son enfermedades hiperproliferativas y/o trastornos responsables de la inducción de apoptosis.
- 15 11. Un compuesto de fórmula general (I) para uso según la reivindicación 10, según lo cual las enfermedades hiperproliferativas y/o trastornos responsables de la inducción de apoptosis son neoplasia benigna o maligna.
12. Una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de fórmula general (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, junto con al menos un auxiliar farmacéuticamente aceptable.
13. Una composición según la reivindicación 12, para el tratamiento de neoplasia benigna o maligna.