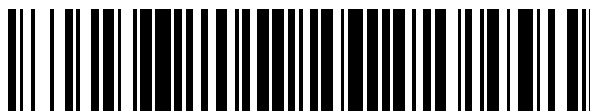


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 548 135**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/4985 (2006.01)

A61K 31/4353 (2006.01)

A61P 37/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.05.2009 E 09747213 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.06.2015 EP 2300469**

54 Título: **Heterociclos condensados que contienen nitrógeno y composiciones de los mismos como inhibidores de quinasa**

30 Prioridad:

13.05.2008 US 52879 P
16.02.2009 US 152872 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
14.10.2015

73 Titular/es:

NOVARTIS AG (100.0%)
Lichtstrasse 35
4056 Basel, CH

72 Inventor/es:

ALBAUGH, PAMELA A.;
CHOI, HA-SOON;
CHOPIUK, GREGORY;
FAN, YI;
RUCKER, PAUL VINCENT y
WANG, ZHICHENG

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 548 135 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

Heterociclos condensados que contienen nitrógeno y composiciones de los mismos como inhibidores de quinasa

Referencia cruzada con solicitudes relacionadas

5 Esta solicitud reivindica el beneficio de prioridad con la solicitud provisional de patente de los Estados Unidos No. 61/052,879, presentada el 13 de mayo de 2008 y la solicitud provisional de patente de los Estados Unidos No. 61/152,872, presentada el 16 de febrero de 2009.

Campo de la invención

La invención se refiere a inhibidores de proteína quinasa, y a métodos para utilizar estos compuestos.

Antecedentes de la invención

10 Las proteína quinasas (PK) son un gran conjunto de fosforil transferasas estructuralmente relacionadas que tienen estructuras y funciones catalíticas altamente conservadas. Las proteína quinasas son componentes enzimáticos de las rutas de transducción de señales que catalizan la transferencia del fosfato terminal desde el ATP hasta el grupo hidroxilo de los residuos de tirosina, serina y/o treonina de las proteínas, y, por consiguiente se categorizan en familias por los sustratos que fosforilan: proteína tirosina quinasas (PTK), y proteína serina/treonina quinasas.

15 Las proteína quinasas juegan un papel crítico en el control del crecimiento y diferenciación celular, y son responsables por el control de una amplia variedad de procesos de transducción de señales celulares, en donde las proteína quinasas son mediadoras clave de las señales celulares que conducen a la producción de los factores de crecimiento y las citoquinas. La sobreexpresión o la expresión inapropiada de las proteína quinasas normales o mutantes juegan un papel significativo en el desarrollo de muchas enfermedades y trastornos, incluyendo los trastornos del sistema nervioso central, tales como la enfermedad de Alzheimer, trastornos inflamatorios, tales como artritis, enfermedades óseas tales como osteoporosis, trastornos metabólicos tales como diabetes, trastornos proliferativos de los vasos sanguíneos tales como angiogénesis, enfermedades autoinmunes tales como artritis reumatoide, enfermedades oculares, enfermedades cardiovasculares, aterosclerosis, cáncer, trombosis, soriasis, restenosis, esquizofrenia, sensación de dolor, rechazo de trasplantes, y enfermedades infecciosas, tales como infecciones virales y fúngicas.

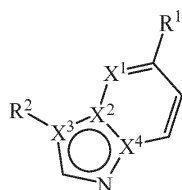
25 Los ejemplos de proteína tirosina quinasas incluyen, pero no se limitan a, Irk, IGFR-1, Zap-70, Bmx, Btk, CHK (quinasa homóloga de Csk), CSK (Src quinasa del terminal C), Itk-1, Src (c-Src, Lyn, Fyn, Lck, Syk, Hck, Yes, Blk, Fgr, y Frk), Tec, Txk/RIK, Abl, EGFR (EGFR-1/ErbB-1, ErbB-2/NEU/HER-2, ErbB-3, y ErbB-4), FAK, FGF1R (también FGFR1 o FGR-1), FGF2R (también FGR-2), MET (también Met-I o c-MET), PDGFR (α y β), Tie-1, Tie-2 (también Tek-1 o Tek), VEGFR1 (también FLT-1), VEGFR2 (también KDR), FLT-3, FLT-4, c-KIT, JAK1, JAK2, JAK3, TYK2, LOK, RET, TRKA, TRKB, TRKC, PYK2, ALK (quinasa de linfoma anaplásico), EPHA (1-8), EPHB (1-6), RON, Ros, Fes, Fer o EPHB4 (también EPHB4-1).

35 Los ejemplos de proteína serina/treonina quinasas incluyen, pero no se limitan a, Ark, ATM (1 -3), CamK (1-IV), CamKK, Chk1 y 2 (quinasas punto de control), CK1, CK2, Erk, IKK-I (también IKK-ALFA o CHUK), IKK-2 (también IKK-BETA), Ilk, Jnk (1-3), LimK (1 y 2), MLK3Raf (A, B, y C), CDK (1-10), PKC (incluyendo todos los subtipos de PKC), Plk (1-3), NIK, Pak (1-3), PDK1, PKR, RhoK, RIP, RIP-2, GSK3 (α y β), PKA, P38, Erk (1-3), PKB (incluyendo todos los subtipos de PKB) (también AKT-1, AKT-2, AKT-3, o AKT3-1), IRAK1, FRK, SGK, TAK1, o Tp1-2 (también COT).

Resumen de la invención

En la presente invención se proporcionan compuestos y composiciones farmacéuticas de los mismos, que son útiles como inhibidores de proteína quinasas.

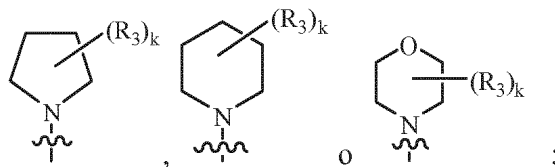
40 En un aspecto, la presente invención proporciona compuestos que tienen la Fórmula (I), y las sales farmacéuticamente aceptables y los solvatos farmacéuticamente aceptables (por ejemplo, hidratos), de los mismos:



Fórmula (I)

en donde:

R¹ es



en donde,

- 5 X¹ y X² son ambos N y X³ y X⁴ son ambos C
 k es 1, 2, o 3;

cada R³ es fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono y alquilo de 1 a 8 átomos de carbono sustituido con halógeno;

- 10 R² es arilo de 6 a 14 átomos de carbono, heteroarilo de 2 a 13 átomos de carbono o heterocicloalquilo de 2 a 14 átomos de carbono, en donde el arilo de 6 a 14 átomos de carbono, heteroarilo de 2 a 13 átomos de carbono o heterocicloalquilo de 2 a 14 átomos de carbono de R² están opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, heterocicloalquilo de 2 a 14 átomos de carbono, heteroarilo de 2 a 13 átomos de carbono, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, -CN, -C(O)N(R⁴)₂, -N(R⁴)C(O)OR⁴, -N(R⁴)C(O)R⁴, -C(O)R⁹, -OR⁹, -C(O)OR⁹, -N(R⁴)₂, -R⁶, -OR⁶, -L¹R⁵, -L¹R⁶, -Y¹R⁵, -Y¹R⁶, -S(O)₂R⁹, -S(O)₂N(R⁴)₂, -NR⁴S(O)₂R⁴, -OC(O)R⁹, alcoxi de 1 a 8 átomos de carbono, hidroxilalquilo de 1 a 8 átomos de carbono, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono sustituido con halógeno y alcoxi de 1 a 8 átomos de carbono sustituido con halógeno;

- 20 cada R⁴ es independientemente seleccionado de H, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, -L¹R⁵, -L¹R⁶, -L¹R⁸, heteroarilo de 2 a 13 átomos de carbono, arilo de 6 a 14 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 2 a 14 átomos de carbono y cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, en donde el alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, heteroarilo de 2 a 13 átomos de carbono y cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono están opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, deuterio, -CD₃, -S(O)₂R⁹, -CN, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, -OR⁹, -N(R⁹)₂ y -(CH₂)_pOR⁹;

- L¹ es un enlace, alquilenilo de 1 a 8 átomos de carbono, alquenileno de 2 a 8 átomos de carbono, -O(CH₂)_p-, -C(O)-, -N(R⁹)-, (CH₂)_pC(O)-, -C(O)(CH₂)_pO(CH₂)_p- o -C(O)O-;

- 30 Y¹ es arileno de 6 a 14 átomos de carbono, heteroarileno de 2 a 13 átomos de carbono, cicloalquileno de 3 a 8 átomos de carbono, heterocicloalquileno de 2 a 14 átomos de carbono o alcoxileno de 1 a 8 átomos de carbono, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, heterocicloalquilo de 2 a 14 átomos de carbono, heteroarilo de 2 a 13 átomos de carbono, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, -CN, -C(O)N(R⁴)₂, -N(R⁴)C(O)OR⁴, -N(R⁴)C(O)R⁴, -C(O)R⁹, -OR⁹, -C(O)OR⁹, -N(R⁴)₂, -R⁶, -OR⁶, -L¹R⁵, -L¹R⁶, -Y¹R⁵, -Y¹R⁶, -S(O)₂R⁹, -S(O)₂N(R⁴)₂, -NR⁴S(O)₂R⁴, -OC(O)R⁹, alcoxi de 1 a 8 átomos de carbono, hidroxilalquilo de 1 a 8 átomos de carbono, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono sustituido con halógeno y alcoxi de 1 a 8 átomos de carbono sustituido con halógeno;

- R⁵ es arilo de 6 a 14 átomos de carbono, heteroarilo de 2 a 13 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 2 a 14 átomos de carbono, -N(R⁹)₂, -N(R⁹)C(O)R⁹, -C(O)N(R⁹)₂, -(CH₂)_pOR⁹ o -OR⁹.

- 40 R⁶ es arilo de 6 a 14 átomos de carbono, heteroarilo de 2 a 13 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 2 a 14 átomos de carbono, -OCH(R⁷)₂, -C(O)R⁷, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, o cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, en donde el alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, arilo de 6 a 14 átomos de carbono, heteroarilo de 2 a 13 átomos de carbono, y heterocicloalquilo de 2 a 14 átomos de carbono de R⁶ están opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, -CN, -OR⁹, -(CH₂)_pOR⁹, -L¹C(O)R⁸, -L¹R⁸, -L¹R⁵, -C(O)R⁹, -OC(O)R⁹, -C(O)OR⁹, -C(O)R⁸, OC(O)N(R⁴)₂, -N(R⁹)₂, -C(O)C(O)OR⁹, -(CH₂)_pN(R⁹)₂, -N(R⁴)₂, -C(O)N(R⁴)₂, -N(R⁴)C(O)R⁴, N(R⁴)C(O)OR⁴, -(CH₂)_pS(O)₂R⁹, -S(O)₂R⁹, -S(O)₂N(R⁴)₂, -NR⁴S(O)₂R⁴, -NR⁴S(O)₂R⁹, heterocicloalquilo de 2 a 14 átomos de carbono, heteroarilo

de 2 a 13 átomos de carbono, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, alqueno de 2 a 8 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 8 átomos de carbono, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono sustituido con hidroxilo, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono sustituido con halógeno y alcoxi de 1 a 8 átomos de carbono sustituido con halógeno;

5 o R⁶ es arilo de 6 a 14 átomos de carbono, heteroarilo de 1 a 13 átomos de carbono o, heterocicloalquilo de 2 a 14 átomos de carbono o cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono que tiene un puente alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

10 o R⁶ es a heterocicloalquilo de 2 a 14 átomos de carbono opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, =O, -CN, -OR⁹, -(CH₂)_pOR⁹, -L¹C(O)R⁸, -L¹R⁸, -L¹R⁵, -C(O)R⁹, -OC(O)R⁹, -C(O)OR⁹, -C(O)R⁸, OC(O)N(R⁴)₂, -N(R⁹)₂, -C(O)C(O)OR⁹, -(CH₂)_pN(R⁹)₂, -N(R⁴)₂, -C(O)N(R⁴)₂, -N(R⁴)C(O)R⁴, -N(R⁴)C(O)OR⁴, -(CH₂)_pS(O)₂R⁹, -S(O)₂R⁹, -S(O)₂N(R⁴)₂, -NR⁴S(O)₂R⁴, NR⁴S(O)₂R⁹, heterocicloalquilo de 2 a 14 átomos de carbono, heteroarilo de 1 a 13 átomos de carbono, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, alqueno de 2 a 8 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 8 átomos de carbono, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono sustituido con hidroxilo, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono sustituido con halógeno y alcoxi de 1 a 8 átomos de carbono sustituido con halógeno;

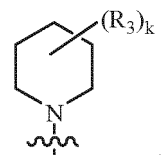
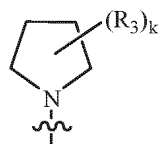
15 cada R⁷ es independientemente seleccionado de H, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono y -L¹R⁸;

20 R⁸ es H, -N(R⁹)₂, -N(R⁴)₂, -SR⁹, -CN, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono y heterocicloalquilo de 2 a 14 átomos de carbono, en donde el alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono y heterocicloalquilo de 2 a 14 átomos de carbono de R⁸ están opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -CN, -OR⁹, -(CH₂)_pOR⁹, -L¹C(O)R⁸, -C(O)R⁹, -OC(O)R⁹, -C(O)OR⁹, -N(R⁹)₂, -N(R⁴)₂, -C(O)N(R⁴)₂, -N(R⁴)C(O)R⁴, -N(R⁴)C(O)OR⁴, -S(O)₂R⁹, -S(O)₂N(R⁴)₂, y -NR⁴S(O)₂;

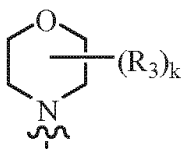
25 cada R⁹ es independientemente seleccionado de H, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono y alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, y

cada p es independientemente 1, 2, 3, 4, 5 o 6.

En ciertas realizaciones de los compuestos mencionados anteriormente de Fórmula (I), R¹ es,



mientras que en otras realizaciones R¹ es



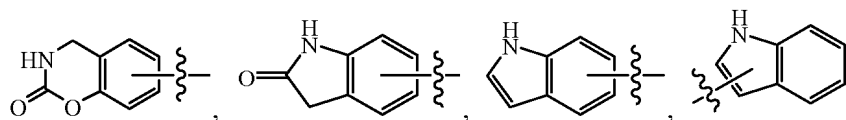
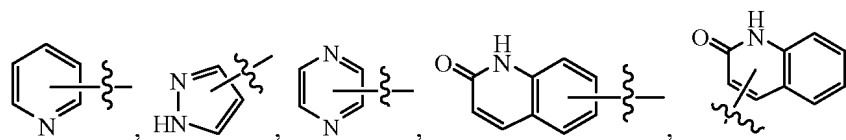
35 En ciertas realizaciones de los compuestos mencionados anteriormente de Fórmula (I), R³ es fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre flúor y alquilo de 1 a 8 átomos de carbono.

5 En ciertas realizaciones de los compuestos mencionados anteriormente de Fórmula (I), R^2 es arilo de 6 a 14 átomos de carbono o heteroarilo de 2 a 13 átomos de carbono, en el que el arilo de 6 a 14 átomos de carbono y heteroarilo de 2 a 13 átomos de carbono de R^2 están opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, heterocicloalquilo de 2 a 14 átomos de carbono, heteroarilo de 2 a 13 átomos de carbono, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, $-CN$, $-C(O)N(R^4)_2$, $-N(R^4)C(O)OR^4$, $-N(R^4)C(O)R^4$, $-C(O)R^9$, $-OR^9$, $-C(O)OR^9$, $-N(R^4)_2$, $-R^6$, $-OR^6$, $-L^1R^5$, $-L^1R^6$, $-Y^1R^5$, $-Y^1R^6$, $-S(O)_2R^9$, $-S(O)_2N(R^4)_2$, $-NR^4S(O)_2R^4$, $-OC(O)R^9$, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, hidroxialquilo de 1 a 8 átomos de carbono, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono sustituido con halógeno y alcoxi de 1 a 8 átomos de carbono sustituido con halógeno.

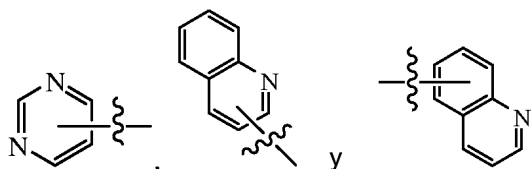
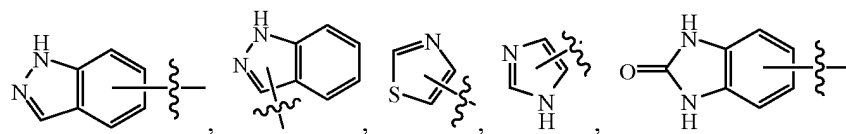
10 En ciertas realizaciones de los compuestos mencionados anteriormente de Fórmula (I), R^2 es arilo de 6 a 14 átomos de carbono o heteroarilo de 2 a 13 átomos de carbono, en donde el arilo de 6 a 14 átomos de carbono y heteroarilo de 2 a 13 átomos de carbono de R^2 están opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre halógeno, heterocicloalquilo de a 14 átomos de carbono, heteroarilo de 1 a 13 átomos de carbono, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, $-CN$, $-C(O)N(R^4)_2$, $-N(R^4)C(O)OR^4$, $-N(R^4)C(O)R^4$, $-C(O)R^9$, $-OR^9$, $-C(O)OR^9$, $-N(R^4)_2$, $-R^6$, $-OR^6$, $-L^1R^5$, $-L^1R^6$, $-Y^1R^5$, $-Y^1R^6$ y $-S(O)_2R^9$.

15 En ciertas realizaciones de los compuestos mencionados anteriormente de Fórmula (I), el arilo de 6 a 14 átomos de carbono de R^2 es fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, heterocicloalquilo de 2 a 14 átomos de carbono, heteroarilo de 1 a 13 átomos de carbono, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, $-CN$, $-C(O)N(R^4)_2$, $-N(R^4)C(O)OR^4$, $-N(R^4)C(O)R^4$, $-C(O)R^9$, $-OR^9$, $-C(O)OR^9$, $-N(R^4)_2$, $-R^6$, $-OR^6$, $-L^1R^5$, $-L^1R^6$, $-Y^1R^5$, $-Y^1R^6$ y $-S(O)_2R^9$.

20 En ciertas realizaciones de los compuestos mencionados anteriormente de Fórmula (I), el heteroarilo de 2 a 13 átomos de carbono de R^2 se selecciona de



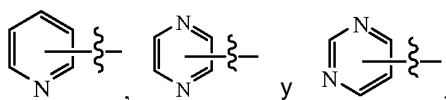
25



30

en donde cada uno está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, heterocicloalquilo de 2 a 14 átomos de carbono, heteroarilo de 1 a 13 átomos de carbono, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, $-CN$, $-C(O)N(R^4)_2$, $-N(R^4)C(O)OR^4$, $-N(R^4)C(O)R^4$, $-C(O)R^9$, $-OR^9$, $-C(O)OR^9$, $-N(R^4)_2$, $-R^6$, $-OR^6$, $-L^1R^5$, $-L^1R^6$, $-Y^1R^5$, $-Y^1R^6$ y $-S(O)_2R^9$.

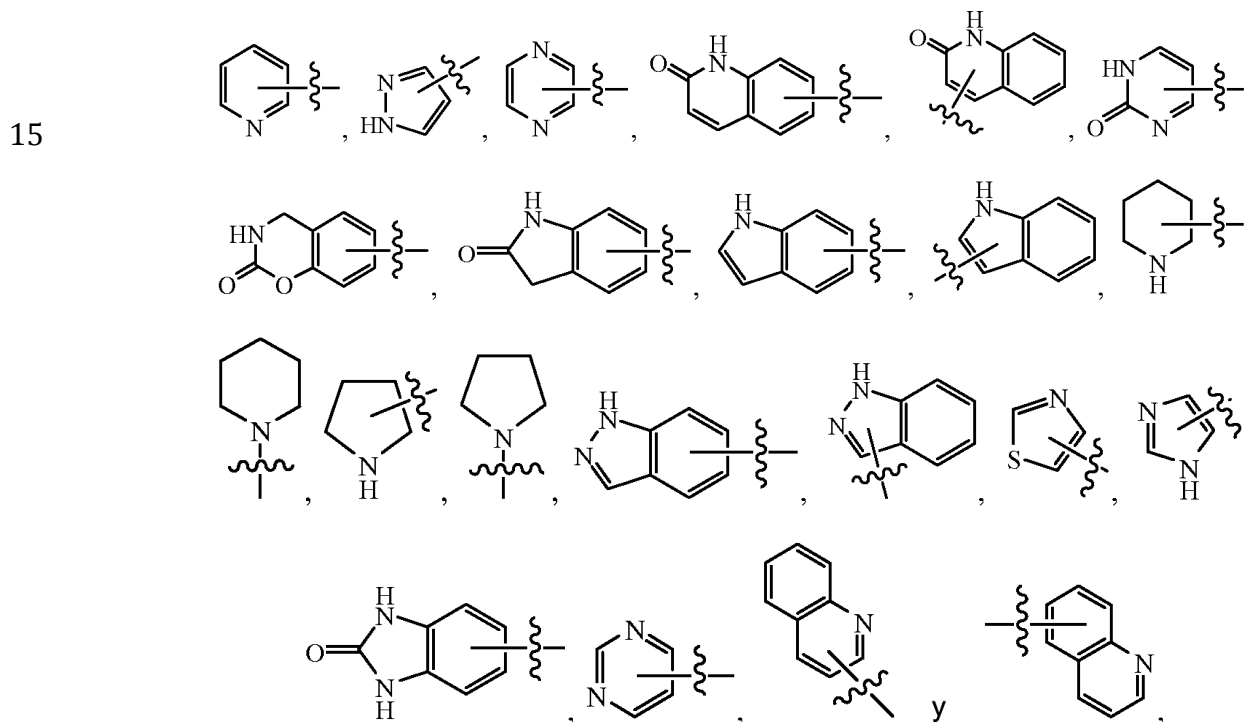
En ciertas realizaciones de los compuestos mencionados anteriormente de Fórmula (I), el heteroarilo de 2 a 13 átomos de carbono de R^2 se selecciona de



5 en donde cada uno está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, heterocicloalquilo de 2 a 14 átomos de carbono, heteroarilo de 2 a 13 átomos de carbono, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, -CN, -C(O)N(R⁴)₂, -N(R⁴)C(O)OR⁴, -N(R⁴)C(O)R⁴, -C(O)R⁹, -OR⁹, -C(O)OR⁹, -N(R⁴)₂, -R⁶, -OR⁶, -L¹R⁵, -L¹R⁶, -Y¹R⁵, -Y¹R⁶ y -S(O)₂R⁹.

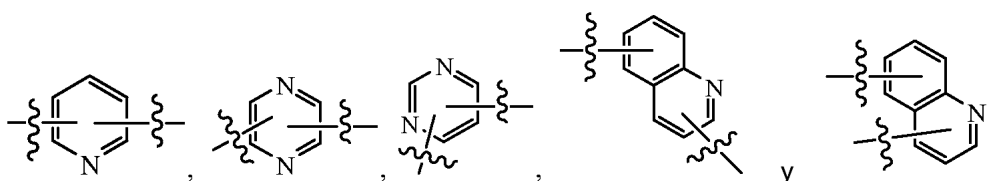
10 En ciertas realizaciones de los compuestos mencionados anteriormente de Fórmula (I), R⁶ es heteroarilo de 2 a 13 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 2 a 14 átomos de carbono, -OCH(R⁷)₂, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, o cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, en donde el alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, heteroarilo de 1 a 13 átomos de carbono, y heterocicloalquilo de 2 a 14 átomos de carbono de R⁶ están opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, -CN, -OR⁹, -(CH₂)_pOR⁹, -L¹C(O)R⁸, -L¹R⁸, -L¹R⁵, -C(O)OR⁹, -C(O)R⁹, -N(R⁹)₂, -C(O)N(R⁴)₂, -N(R⁴)C(O)OR⁴, -N(R⁴)C(O)R⁴, -N(R⁴)₂, -S(O)₂R⁹, heterocicloalquilo de 2 a 14 átomos de carbono, heteroarilo de 2 a 13 átomos de carbono, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, alqueno de 2 a 8 átomos de carbono, y alquilo de 1 a 8 átomos de carbono sustituido con hidroxilo.

En ciertas realizaciones de los compuestos mencionados anteriormente de Fórmula (I), R⁶ se selecciona de



20 en donde cada uno está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -CN, -OR⁹, -(CH₂)_pOR⁹, -L¹C(O)R⁸, -L¹R⁸, -L¹R⁵, -C(O)OR⁹, -C(O)R⁹, -N(R⁹)₂, -C(O)N(R⁴)₂, -N(R⁴)C(O)OR⁴, -N(R⁴)C(O)R⁴, -N(R⁴)₂, -S(O)₂R⁹, heterocicloalquilo de 2 a 14 átomos de carbono, heteroarilo de 1 a 13 átomos de carbono, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, alqueno de 2 a 8 átomos de carbono, y alquilo de 1 a 8 átomos de carbono sustituido con hidroxilo.

25 En ciertas realizaciones de los compuestos mencionados anteriormente de Fórmula (I), Y¹ es arileno de 6 a 14 átomos de carbono o heteroarileno de 2 a 13 átomos de carbono, mientras que en otras realizaciones Y¹ se selecciona de



En ciertas realizaciones de los compuestos mencionados anteriormente de Fórmula (I), cada R⁴ se selecciona independientemente entre H, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, arilo de 6 a 14 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 2 a 14 átomos de carbono, -L¹R⁵, -L¹R⁶ y cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, en donde el alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, arilo de 6 a 14 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 2 a 14 átomos de carbono, y cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono están opcionalmente sustituidos con -(CH₂)_pOR⁹.

En ciertas realizaciones de los compuestos mencionados anteriormente de Fórmula (I), R⁵ es arilo de 6 a 14 átomos de carbono, heteroarilo de 2 a 13 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 2 a 14 átomos de carbono, -N(R⁹)₂, -N(R⁹)C(O)R⁹, -(CH₂)_pOR⁹, o -OR⁹.

En ciertas realizaciones de los compuestos mencionados anteriormente de Fórmula (I), R⁷ es -L¹R⁸. En ciertas realizaciones de los compuestos mencionados anteriormente de Fórmula (I), R⁸ es -N(R⁹)₂, o -CN.

En ciertas realizaciones los compuestos de Fórmula (I) se seleccionan de:

(R)-1-(4-(6-(6-((R)-2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)piridin-2-il)pirimidin-2-il)pirrolidin-3-ol; (R)-1-(6-(6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-2,4'-bipiridin-2'-il)piperidin-4-ol; 6-(6-(3-fluorofenil)morfolino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)indolin-2-ona; 3-(6-((3S)-2-(3-fluorofenil)-3-hidroxi)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)benzonitrilo; 5-(6-(2-(2,5-dimetilfenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-2-fluorobenzonitrilo; (R)-4-(6-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)benzonitrilo; 4-(5-(6-(2-(3-fluorofenil)piperidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)piridin-2-il)morfolina; 4-(5-(6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)piridin-2-il)morfolina; 5-(6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-N-metilpicolinamida; 4-(6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)benzonitrilo; 5-(6-(2-(3-fluorofenil)piperidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-N-metilpicolinamida; (S)-4-(6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)benzonitrilo; (R)-4-(6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)benzonitrilo; 4-(6-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)piridin-2-il)morfolina; 4-(6-(2-fenilazetidid-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)benzonitrilo; (R)-4-(6-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)benzonitrilo; (S)-4-(6-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)benzonitrilo; 4-(6-(2-(3-fluorofenil)-2-metilpirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)benzonitrilo; 6-(6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,3]oxazin-2-ona; 6-(6-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,3]oxazin-2-ona; 5-(6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)indolin-2-ona; 6-(6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)indolin-2-ona; 4-(6-(2-(2,5-difluorofenil)-5-metilpirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)benzonitrilo; 4-(2-(4-(6-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-1H-pirazol-1-il)etil)morfolina; N-(2-(4-(6-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-1H-pirazol-1-il)etil)acetamida; (Z)-3-((1H-pirrol-2-il)metileno)-6-(6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)indolin-2-ona; 5-(6-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-2-fluorobenzonitrilo; 5-(6-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-2-morfolinobenzonitrilo; 4-(6-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-2-fluorobenzonitrilo; 5-(6-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-2-(4-metilpiperazin-1-il)benzonitrilo; 5-(6-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-2-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)benzonitrilo; 5-(6-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-2-(2-morfolinoetilamino)benzonitrilo; 4-(6-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-2-(dimetilamino)benzonitrilo; 4-(6-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-2-(4-metilpiperazin-1-il)benzonitrilo; 4-(6-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-2-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)benzonitrilo; 4-(6-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-2-(2-morfolinoetilamino)benzonitrilo; 4-(6-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-2-morfolinobenzonitrilo; 3-(6-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)benzonitrilo; 4-(6-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-2-(4-morfolinopiperidin-1-il)benzonitrilo; 4-(6-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-2-(pirrolidin-1-il)benzonitrilo; 4-(6-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-2-(3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)benzonitrilo; 4-(6-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-2-(2,6-dimetilmorfolino)benzonitrilo; 4-(6-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-2-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)benzonitrilo; 5-(6-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)nicotinonitrilo; 6-(6-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)picolinonitrilo; 4-(4-(6-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)tiazol-2-il)morfolina; 4-(6-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-2-(3-morfolinopropilamino)benzonitrilo; 4-(6-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-2-(3-morfolinopropilamino)benzonitrilo; 4-(6-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-2-(1-metilpirrolidin-3-iloxi)benzonitrilo; 4-(6-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-2-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)benzonitrilo; 4-(6-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-2-((1-metilpirrolidin-3-il)metoxi)benzonitrilo; 4-(6-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-2-(3-mofolinopropoxi)benzonitrilo; 5-(6-(3-(3-fluorofenil)morfolino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-2-(4-hidroxi)pirrolidin-1-il)benzonitrilo; 2-(1,3-bis(dimetilamino)propan-2-iloxi)-4-(6-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)benzonitrilo; 4-(6-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-2-(1-(dimetilamino)propan-2-iloxi)benzonitrilo; 4-(6-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-2-(1-(dimetilamino)etoxi)benzonitrilo; 4-(6-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-2-(3-(dimetilamino)-2-hidroxi)propoxi)benzonitrilo; 4-(6-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-2-((1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)benzonitrilo; 4-(6-(2-(3-fluorofenil)piperidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)benzonitrilo; 3-(6-(2-(3-fluorofenil)piperidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)benzonitrilo; 2-(2-(dietilamino)etilamino)-4-(6-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]

piridazin-3-il)benzoniitrilo; 7-(6-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carbonitrilo; 5-(6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-2-morfolinobenzoniitrilo; 5-(6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-2-(4-metilpiperazin-1-il)benzoniitrilo; 5-(6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-2-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)benzoniitrilo; 5-(6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-2-(2-morfolinoetilamino)benzoniitrilo; 5-(6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-2-(4-morfolinopiperidin-1-il)benzoniitrilo; 5-(6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-2-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)benzoniitrilo; 5-(6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-2-(2-(1-metilpirrolidin-2-il)etoxi)benzoniitrilo; 4-(6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-2-(4-metilpiperazin-1-il)benzoniitrilo; 4-(6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-2-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)benzoniitrilo; 4-(6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-2-(2-morfolinoetoxi)benzoniitrilo; (R)-3-(6-(2-(3-fluorofenil)piperidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)benzoniitrilo; (S)-3-(6-(2-(3-fluorofenil)piperidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)benzoniitrilo; 4-(6-(3-(3-fluorofenil)morfolino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)benzoniitrilo; (R)-4-(6-(2-(3-fluorofenil)piperidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)benzoniitrilo; (S)-4-(6-(2-(3-fluorofenil)piperidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)benzoniitrilo; ácido 6-(6-(2-(2,5-dimetilfenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)picolínico; 3-(6-((2R,4S)-3,3-difluoro-4-metil-2-fenilpirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)benzoniitrilo; 3-(6-(2-fenilpirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)benzoniitrilo; 6-(6-(2-fenilpirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,3]oxazin-2-ona; 4-(6-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-2-((R)pirrolidin-2-ilmetoxi)benzoniitrilo; 4-(6-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-2-((S)pirrolidin-2-ilmetoxi)benzoniitrilo; 5-(6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-2-(4-(2-morfolino-2-oxoetil)piperazin-1-il)benzoniitrilo; 2-(4-(2-ciano-4-(6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)fenil)piperazin-1-il)-N,N-dimetilacetamida; 2-(4-(3-(dimetilamino)propil)piperazin-1-il)-5-(6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)benzoniitrilo; 5-(6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-2-(4-hidroxipiperidin-1-il)benzoniitrilo; 5-(6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-2-(2-(4-isopropilpiperazin-1-il)etoxi)benzoniitrilo; 5-(6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-2-((R)-5-oxopirrolidin-2-il)metoxi)benzoniitrilo; 3-(6-((2R,4S)-3,3-difluoro-2-(3-fluorofenil)-4-metilpirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)benzoniitrilo; 6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-(1H-indol-4-il)imidazo[1,2-b]piridazina; 6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-(1-metil-1H-indol-2-il)imidazo[1,2-b]piridazina; 6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-(1H-indol-5-il)imidazo[1,2-b]piridazina; 6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-(5-(4-metilpiperazin-1-il)pirazin-2-il)imidazo[1,2-b]piridazina; 4-(6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-2-(piperidin-1-il)tiazol; 6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-(5-(pirrolidin-1-il)pirazin-2-il)imidazo[1,2-b]piridazina; 4-(6-(6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)piridin-2-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo; 3-(6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)benzoniitrilo; 5-(6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-2-metilfenilcarbamato de terc-butilo; 6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-(piridin-2-il)imidazo[1,2-b]piridazina; 3-(6-cloropirazin-2-il)-6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazina; 3-(6-(1H-imidazol-1-il)pirazin-2-il)-6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazina; 2-cloro-5-(6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)tiazol; 5-(6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-N,N-dimetilpirazin-2-amina; 6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-(6-(piperazin-1-il)piridin-2-il)imidazo[1,2-b]piridazina; 4-(6-(6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)piridin-2-il)morfolina; (S)-6-(6-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)picolinonitrilo; (R)-6-(6-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)picolinonitrilo; 3-(6-(3-(3-fluorofenil)morfolino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)benzoniitrilo; 6-(6-(3-(3-fluorofenil)morfolino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)indolin-2-ona; 6-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-(1H-indol-4-il)imidazo[1,2-b]piridazina; 4-(6-(6-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)piridin-2-il)morfolina; 6-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-(1H-indol-5-il)imidazo[1,2-b]piridazina; (R)-4-(6-(3-(3-fluorofenil)morfolino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)benzoniitrilo; (S)-4-(6-(3-(3-fluorofenil)morfolino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)benzoniitrilo; 6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-b]piridazina; 3-(5-fluoro-6-metilpiridin-2-il)-6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazina; 3-(3-fluorofenil)-4-(3-(piridin-2-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)morfolina; 6-(6-(3-(3-fluorofenil)morfolino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)nicotinonitrilo; 2-fluoro-5-(6-(3-(3-fluorofenil)morfolino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)benzoniitrilo; 6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-(6-metoxipiridin-2-il)imidazo[1,2-b]piridazina; 6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-(6-fluoropiridin-2-il)imidazo[1,2-b]piridazina; 5-(6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-N-(2-hidroxietil)picolinamida; 5-(6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)picolinamida; 6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-b]piridazina; 6-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-b]piridazina; 6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)imidazo[1,2-b]piridazina; 2-(4-(2-ciano-4-(6-(3-(3-fluorofenil)morfolino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)fenil)piperazin-1-il)-N,N-dimetilacetamida; 2-(6-(6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)piridin-2-ilamino)etanol; 1-(6-(6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)piridin-2-il)piperidin-4-ol; 6-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-(6-fluoropiridin-2-il)imidazo[1,2-b]piridazina; 4-(6-(6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)piridin-2-il)piperazin-2-ona; 7-(6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carbonitrilo; 4-(6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-2-(piperazin-1-ilmetil)benzoniitrilo; N1,N1-dietil-N2-(6-(6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)piridin-2-il)etano-1,2-diamina; 6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-(6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-il)imidazo[1,2-b]piridazina; (2S)-3-(6-(6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)piridin-2-ilamino)propano-1,2-diol; 6-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)imidazo[1,2-b]piridazina; 6-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-(6-(piperazin-1-il)piridin-2-il)imidazo[1,2-b]piridazina; 6-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-(6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-il)imidazo[1,2-b]piridazina; 4-(6-(6-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)piridin-2-il)piperazin-2-ona; (3S)-1-(6-(6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)piridin-2-il)pirrolidin-3-ol; (3R)-1-(6-(6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)piridin-2-il)pirrolidin-3-ol; (3S,4S)-1-(6-(6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)piridin-2-il)pirrolidin-3,4-diol; 3-(3-fluorofenil)-4-(3-(5-(morfolinometil)piridin-2-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)morfolina; 4-((6-(6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)piridin-3-il)metil)morfolina; 4-(6-(3-(3-

5 fluorofenil)morfolino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-2-((4-metilpiperazin-1-il)metil)benzonitrilo; 1-(6-(6-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)piridin-2-il)piperidin-4-ol; 3-(3-fluorofenil)-4-(3-(6-fluoropiridin-2-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)morfolina; (5-(6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)piridin-2-il)(4-hidroxipiperidin-1-il)metanona; 3-(3-fluorofenil)-4-(3-(6-morfolinopiridin-2-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)morfolina; 3-(3-fluorofenil)-4-(3-(6-(piperazin-1-il)piridin-2-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)morfolina; 4-(6-(2-(2-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)benzonitrilo; 3-(6-(2-(2-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)benzonitrilo; 4-(4-(6-(2-(2-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)tiazol-2-il)morfolina; 5-(6-(3-(3-fluorofenil)morfolino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-2-(4-metilpiperazin-1-il)benzonitrilo; 2-(4-acetilpiperazin-1-il)-5-(6-(3-(3-fluorofenil)morfolino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)benzonitrilo; 5-(6-(2-(2-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-2-(4-hidroxipiperidin-1-il)benzonitrilo; 1-(6-(6-(3-(3-fluorofenil)morfolino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)piridin-2-il)piperidin-4-ol; N-(5-(6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)pirazin-2-il)ciclopropano-carboxamida; 4-(6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-2-((4-metilpiperazin-1-il)metil)benzonitrilo; (2S)-4-(6-(6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)piridin-2-il)-2-metilmorfolina; ácido 1-(6-(6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)piridin-2-il)piperidin-4-carboxílico; 5-(6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-2-metoxitiazol; ácido 4-(6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)tiazol-2-carboxílico; (4-(6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)tiazol-2-il)metanol; 1-(6-(6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)piridin-2-il)piperidin-3-ol; (3R)-1-(6-(6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)piridin-2-il)-N,N-dimetilpirrolidin-3-amina; 6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)imidazo[1,2-b]piridazina; 5-(6-(3-(3-fluorofenil)morfolino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-2-(piperazin-1-il)benzonitrilo; 4-(6-(6-(3-(3-fluorofenil)morfolino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)piridin-2-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo; 3-(3-fluorofenil)-4-(3-(6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)morfolina; 4-(6-(6-(3-(3-fluorofenil)morfolino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)piridin-2-il)-2,6-dimetilmorfolina; 3-(3-fluorofenil)-4-(3-(6-(piperidin-4-il)piridin-2-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)morfolina; 4-(6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-2-(piperazin-1-il)metil)tiazol; 2,2'-(6-(6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)piridin-2-il)lanedil)diol; 4-(2-(6-(6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)piridin-2-il)etil)morfolina; 6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-(6-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)piridin-2-il)imidazo[1,2-b]piridazina; 4-((6-(6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)piridin-2-il)metil)morfolina; 4-((6-(6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)piridin-2-il)metil)-2,6-dimetilmorfolina; 1-((6-(6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)piridin-2-il)metil)pirrolidin-3-ol; 4-(6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-2-metoxitiazol; 4-(5-(6-(3-(3-fluorofenil)morfolino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de etilo; 6-(6-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)nicotinonitrilo; 5-(6-(3-(3-fluorofenil)morfolino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-1-(piperidin-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona; 2-(4-(6-(6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)piridin-2-il)piperazin-1-il)-N,N-dimetilacetamida; 6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-(6-(4-isopropilpiperazin-1-il)piridin-2-il)imidazo[1,2-b]piridazina; 2-(1-(6-(6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)piridin-2-il)piperidin-4-il)propan-2-ol; 4-(1-(6-(6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)piridin-2-il)piperidin-4-il)morfolina; 3-(4-(6-(6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-2-il)piperazin-1-il)propanonitrilo; 1-(6-(6-(2-(3-fluorofenil)piperidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)piridin-2-il)piperidin-4-ol; 2-(4-(6-(6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)piridin-2-il)piperazin-1-il)-N-isopropil-acetamida; (1-(6-(6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)piridin-2-il)piperidin-4-il)metanol; (1-(6-(6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)piridin-2-il)piperidin-3-il)metanol; 1-(6-(6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)piridin-2-il)piperidin-4-carbonitrilo; 2-(4-(6-(6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)piridin-2-il)piperazin-1-il)etanol; (6-(6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)piridin-2-il)metanol; 6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-(6-(5-metil-1H-imidazol-2-il)piridin-2-il)imidazo[1,2-b]piridazina; 6-(6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)picolinamida; (R)-6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-(6-fluoropiridin-2-il)imidazo[1,2-b]piridazina; (R)-1-(6-(6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)piridin-2-il)piperidin-4-ol; (1-(6-(6-(3-(3-fluorofenil)morfolino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)piridin-2-il)piperidin-4-il)metanol; 2-(1-(6-(6-(3-(3-fluorofenil)morfolino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)piridin-2-il)piperidin-3-carboxamida; 1-(6-(6-(3-(3-fluorofenil)morfolino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)piridin-2-il)piperidin-4-carboxamida; 6-(6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)piridin-2-ol; ácido 6-(6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)picolínico; 2-fluoro-3-(6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)quinolin-2(1H)-ona; 5-(6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)quinolina; 6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-(4-(metilsulfonil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazina; 6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-(6-(piperidin-4-il)piridin-2-il)imidazo[1,2-b]piridazina; (1-(6-(6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)piridin-2-il)ilamino)ciclopentil)metanol; 3-(3-fluorofenil)-4-(3-(6-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-il)piridin-2-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)morfolina; 3-(6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)quinolina; (6-(6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)piridin-2-il)(4-hidroxipiperidin-1-il)metanona; 6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-(2-fluoropiridin-4-il)imidazo[1,2-b]piridazina; 1-(4-(6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)piridin-2-il)etanol; N1,N1-dietil-N2-(6-(6-(2-(3-fluorofenil)piperidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)piridin-2-il)etanol; 6-(2-(3-fluorofenil)piperidin-1-il)-3-(6-(4-isopropilpiperazin-1-il)piridin-2-il)imidazo[1,2-b]piridazina; (3S)-1-(6-(6-(2-(3-fluorofenil)piperidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)piridin-2-il)-N,N-dimetilpirrolidin-3-amina; 4-(3-(6-(2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)piridin-2-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)-3-(3-fluorofenil)morfolina; 6-(6-(3-(3-fluorofenil)morfolino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-N-(2-(piperazin-1-il)etil)piridin-2-amina; 6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-(6-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)piridin-2-il)imidazo[1,2-b]piridazina; 5-(6-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2-fluorobenzenonitrilo; ácido 4-(6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)picolínico; ácido 5-(6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)picolínico; (2S,6R)-4-(6-(6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)piridin-2-il)-2,6-dimetilmofolina; 6-(6-(2-(3-fluorofenil)piperidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-N-metilpiridin-2-amina; 6-(6-(2-(3-fluorofenil)piperidin-1-il)imidazo

[1,2-b]piridazin-3-il)-N-isopropilpiridin-2-amina; N-(6-(6-(2-(3-fluorofenil)piperidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)piridin-2-il)metanosulfonamida; 6-(6-(2-(3-fluorofenil)piperidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-N,N-dimetilpiridin-2-amina; 6-(2-(3-fluorofenil)piperidin-1-il)-3-(6-(piperidin-4-il)oxi)piridin-2-il)imidazo[1,2-b]piridazina; ácido 1-(6-(6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)piridin-2-il)azetidín-3-carboxílico; 1-(6-(6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)piridin-2-il)azetidín-3-ol; 1-(6-(6-(3-(3-fluorofenil)morfolino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)piridin-2-il)piperidin-4-ol; (6-(6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)piridin-2-il)metanol; 6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-(6-(5-metil-1H-imidazol-2-il)piridin-2-il)imidazo[1,2-b]piridazina; (1-(6-(6-(3-(3-fluorofenil)morfolino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)piridin-2-il)piperidin-4-il)metanol; 2-(4-(6-(6-(3-(3-fluorofenil)morfolino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)piridin-2-il)piperazin-1-il)etanol; 1-(6-(6-(3-(3-fluorofenil)morfolino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)piridin-2-il)piperidin-3-carboxamida; 1-(6-(6-(3-(3-fluorofenil)morfolino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)piridin-2-il)piperidine-4-carboxamida; 3-(3-fluorofenil)-4-(3-(6-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-il)piridin-2-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)morfolina; 4-(3-(6-(2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)piridin-2-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)-3-(3-fluorofenil)morfolina; 6-(6-(3-(3-fluorofenil)morfolino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-N-(2-(piperazin-1-il)etil)piridin-2-amina; 1-(6-(6-(3-(3-fluorofenil)morfolino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)piridin-2-il)-N-metilpiperidin-4-carboxamida; 1-(6-(6-(3-(3-fluorofenil)morfolino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)piridin-2-il)-N-(2-hidroxi)etilpiperidine-4-carboxamida; (S)-6-(6-(3-(3-fluorofenil)morfolino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)indolín-2-ona; (R)-6-(6-(3-(3-fluorofenil)morfolino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)indolín-2-ona; (S)-1-(6-(6-(3-(3-fluorofenil)morfolino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)piridin-2-il)piperidin-4-ol; (R)-1-(6-(6-(3-(3-fluorofenil)morfolino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)piridin-2-il)piperidin-4-ol; 1-(6-(6-(3-(3-fluorofenil)morfolino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)piridin-2-il)piperidin-4-carboxilato de etilo; 3-(6-(1,3-dioxolan-2-il)piridin-2-il)-6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazina; ácido 1-(6-(6-(3-(3-fluorofenil)morfolino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)piridin-2-il)piperidin-4-carboxílico; 5-(6-(6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)piridin-2-il)oxazol; 3-(3-fluorofenil)-4-(3-(6-(4-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-il)piridin-2-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)morfolina; N-(ciclopropil-metoxi)-1-(6-(6-(3-(3-fluorofenil)morfolino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)piridin-2-il)piperidin-4-carboxamida; 1-(6-(6-(3-(3-fluorofenil)morfolino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)piridin-2-il)-N-isopropilpiperidin-4-carboxamida; N-(ciclopropil-1-(6-(6-(3-(3-fluorofenil)morfolino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)piridin-2-il)piperidin-4-carboxamida; 1-(6-(6-(3-(3-fluorofenil)morfolino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)piridin-2-il)-N-(isoxazol-3-il)piperidin-4-carboxamida; (1-(6-(6-(3-(3-fluorofenil)morfolino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)piridin-2-il)piperidin-4-il)(3-hidroxi)pirrolidin-1-il)metanona; N-(cianometil)-1-(6-(6-(3-(3-fluorofenil)morfolino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)piridin-2-il)piperidin-4-carboxamida; 2-(1-(6-(6-(3-(3-fluorofenil)morfolino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)piridin-2-il)piperidin-4-il)etanol; 3-(6-(1H-pirazol-5-il)piridin-2-il)-6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazina; 5-(6-(6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)piridin-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-2-carbonitrilo; 6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-(6-(2-metilpirimidin-4-il)piridin-2-il)imidazo[1,2-b]piridazina; 4-(6-(6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)piridin-2-il)pirinidin-2-amina; 3-(6-(2,5-dimetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazina; 6-(6-(6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)piridin-2-il)pirimidin-2(1H)-ona; 6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-(6-(4-(pirazin-2-il)piperazin-1-il)piridin-2-il)imidazo[1,2-b]piridazina; 6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-(6-(4-(pirimidin-2-il)piperazin-1-il)piridin-2-il)imidazo[1,2-b]piridazina; 6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-(6-(4-(pirimidin-2-il)piperazin-1-il)piridin-2-il)imidazo[1,2-b]piridazina; 4-(4-(6-(6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)piridin-2-il)pirimidin-2-il)morfolina; 6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-(6-(4-(2-(metilsulfonil)etil)piperazin-1-il)piridin-2-il)imidazo[1,2-b]piridazina; 2-(4-(6-(6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)piridin-2-il)pirimidin-2-ilamino)etanol; 6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-(6-(6-(piperidin-4-il)pirimidin-4-il)piridin-2-il)imidazo[1,2-b]piridazina; 2-(4-(6-(6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)piridin-2-il)piperazin-1-il)-N,N-dimetil-etanamina; 6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-(6-(pirimidin-4-il)piridin-2-il)imidazo[1,2-b]piridazina; 4-(1-(6-(6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)piridin-2-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)piridin-2-il)pirrolidin-3-il)morfolina; 3-(6-(4-(ciclopropil-sulfonil)piperazin-1-il)piridin-2-il)-6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazina; 1-(4-(6-(6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)piridin-2-il)piperazin-1-il)-2-hidroxi)etanona; (4-(6-(6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)piridin-2-il)piperazin-1-il)(1-hidroxiciclopropil)metanona; (R)-6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-(6-(2-metilpirimidin-4-il)piridin-2-il)imidazo[1,2-b]piridazina; (4-(6-(6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)piridin-2-il)piperazin-1-il)(tetrahidro-2H-pirán-4-il)metanona; (4-(6-(6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)piridin-2-il)piperazin-1-il)(tetrahidrofuran-2-il)metanona; 4-(6-(6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-2,3'-bipiridin-6'-il)morfolina; 6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-(6-(5-(pirrolidin-1-il)pirazin-2-il)piridin-2-il)imidazo[1,2-b]piridazina; 4-(5-(6-(6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)piridin-2-il)pirimidin-2-il)morfolina; 1-(6-(6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-2,4'-bipiridin-2'-il)piperidin-4-ol; N1-(4-(6-(6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)piridin-2-il)pirimidin-2-il)-N2,N2-dimetiletano-1,2-diamina; 1-(4-(6-(6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)piridin-2-il)pirimidin-2-il)piperidin-4-ol; 4-(6-(6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)piridin-2-il)-N,N-dimetilpirimidin-2-amina; 3-(6-(1H-indazol-5-il)piridin-2-il)-6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazina; 2-(6-(6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-2,3'-bipiridin-6'-ilamino)etanol; 1-(6-(6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-2,3'-bipiridin-6'-il)piperidin-4-ol; (R)-2-(4-(6-(6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)piridin-2-il)pirimidin-2-ilamino)etanol; 4-((S)-1-(6-(6-(R)-2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)piridin-2-il)pirrolidin-3-il)morfolina; (2S,6R)-4-((S)-1-(6-(6-(R)-2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)piridin-2-il)pirinidin-2-il)azetidín-3-ol; (R)-N-(4-(6-(6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)piridin-2-il)pirinidin-2-il)metanosulfonamida; (R)-4-((S)-1-(6-(6-(R)-2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)piridin-2-il)pirrolidin-3-il)-2-metil)morfolina; (R)-2-(6-(6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-2,4'-bipiridin-2'-ilamino)etanol; (R)-1-(6-(6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-2,4'-bipiridin-2'-il)azetidín-3-ol; (R)-1-(6-(6-(R)-2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-2,4'-bipiridin-2'-il)pirrolidin-3-ol; (R)-N-(6-(6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-2,4'-bipiridin-2'-il)metanosulfonamida; (R)-4-(6-(6-(2-(3-

fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)piridin-2-il)-N-(piridin-3-ilmetil)pirimidin-2-amina; (S)-1-(6-(6-((R)-2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-2,4'-bipiridin-2'-il)-N-metilpirrolidin-3-amina; (R)-4-(6-(6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)piridin-2-il)-N-(2-(metilsulfonyl)etil)pirimidin-2-amina; (R)-N-(6-(6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-2,3'-bipiridin-6'-il)metanosulfonamida; (R)-3-(6-(1H-indazol-6-il)piridin-2-il)-6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazina; (R)-1-(6-(6-((R)-2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-2,4'-bipiridin-2'-il)-N-metilpirrolidin-3-amina; (R)-1-(6'-(6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-2,2'-bipiridin-6-il)piperidin-4-ol; (R)-2-(6'-(6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-2,2'-bipiridin-6-il)piridin-2-il)-N-metilpirrolidin-3-amina; (R)-1-(6'-(6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-2,2'-bipiridin-6-il)piridin-2-il)-N-metilpirrolidin-3-amina; (R)-1-(4-(6-(6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)piridin-2-il)pirimidin-2-il)-N-metilpirrolidin-3-amina; (R)-2-(4-(4-(6-(6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)piridin-2-il)pirimidin-2-il) piperazin-1-il)etanol; (R)-2-(4-(6-(6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-2,4'-bipiridin-2'-il)piperazin-1-il)etanol; 1-((2S,6R)-4-(6-(6-((R)-2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)piridin-2-il)-2,6-dimetil-piperazin-1-il)-2-idroxi-etanona; (R)-1-(6'-(6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-2,2'-bipiridin-6-il)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)piridin-2-il)-N-metilpirrolidin-3-amina; (R)-2-(4-(6'-(6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-2,2'-bipiridin-6-il)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)piridin-2-il)-N-metilpirrolidin-3-amina; (R)-4-(6-(6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)piridin-2-il)pirimidin-2-il)-N-metilpirrolidin-3-amina; (R)-1-(4-(6-(6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)piridin-2-il)bencenosulfonamida; (R)-3-(6-(6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)piridin-2-il)bencenosulfonamida; (R)-N-(6'-(6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-2,2'-bipiridin-6-il)metanosulfonamida; (R)-6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-(2'-(piperazin-1-il)-2,4'-bipiridin-6-il)imidazo[1,2-b]piridazina; (R)-6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-(6-(4-(metilsulfonyl)etil)piridin-2-il)imidazo[1,2-b]piridazina; (R)-4-(2-(4-(6-(6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)piridin-2-il)-1H-pirazol-1-il)etil)morfolina; (R)-6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-(2'-(4-isopropilpiperazin-1-il)-2,4'-bipiridin-6-il)imidazo[1,2-b]piridazina; (R)-4-(6-(6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)piridin-2-il)-N-metilbenceno-sulfonamida; (S)-1-(6-(6-((R)-2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-2,4'-bipiridin-2'-il)pirrolidin-3-ol; 2-{6-[2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-6-(piperidin-4-iloxi)piridina; {1-[(6-(6-[2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)piridin-2-il)amino]ciclopentil}metanol; (3S,4S)-1-(6-{6-[2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}piridin-2-il)pirrolidin-3,4-diol; 2-{6-[2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-6-[(1-metanosulfonylpiperidin-4-il)oxi]piridina; (3S,4S)-1-(6-{6-[(2S)-2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}piridin-2-il)pirrolidin-3,4-diol; (3S,4S)-1-(6-{6-[(2R)-2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}piridin-2-il)pirrolidin-3,4-diol; 4-(4-{6-[2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-1H-pirazol-1-il)piperidina; N-[(3R)-1-(6-{6-[2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}piridin-2-il)pirrolidin-3-il]-N-etil-metano-sulfonamida; 2-{6-[2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-6-(3-fluoropiperidin-1-il)piridina; N-[(3R)-1-(6-{6-[2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}piridin-2-il)pirrolidin-3-il]-N-metil-acetamida; N-[(3R)-1-(6-{6-[2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}piridin-2-il)pirrolidin-3-il]-2-hidroxi-N-metilacetamida; 2-(3,3-difluoropiperidin-1-il)-6-{6-[2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}piridina; N-etil-N-[(3R)-1-(6-{6-[2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}piridin-2-il)pirrolidin-3-il]acetamida; N-etil-N-[(3R)-1-(6-{6-[2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}piridin-2-il)pirrolidin-3-il]metanosulfonamida; N-[(3R)-1-(6-{6-[2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}piridin-2-il)pirrolidin-3-il]metanosulfonamida; N-[1-(6-{6-[2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}piridin-2-il)piperidin-4-il]-N-metilmetanosulfonamida; N-[1-(6-{6-[2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}piridin-2-il)piperidin-4-il]acetamida; 1-(6-{6-[2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}piridin-2-il)-3-metilpiperidin-4-ol; 1-(6-{6-[2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}piridin-2-il)pirrolidin-3-amina; 2,2,2-trifluoro-N-[(3S)-1-(6-{6-[2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}piridin-2-il)pirrolidin-3-il]acetamida; N-[(3R)-1-(6-{6-[2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}piridin-2-il)pirrolidin-3-il]metanosulfonamida; N-etil-N-[(3R)-1-(6-{6-[2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}piridin-2-il)pirrolidin-3-il]acetamida; N-[1-(6-{6-[2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}piridin-2-il)azetid-3-il]-N-metilmetanosulfonamida; (3S)-1-(6-{6-[2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}piridin-2-il)pirrolidin-3-amina; 2-(dimetilamino)-1-[4-(6-{6-[2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}piridin-2-il)piperazin-1-il]etan-1-ona; (3R)-1-(6-{6-[2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}piridin-2-il)-3-metilpiperazina; 2-[(2R)-4-(6-{6-[2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}piridin-2-il)-2-metilpiperazin-1-il]-2-oxoetilacetato; 1-[(2R)-4-(6-{6-[2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}piridin-2-il)-2-metilpiperazin-1-il]-2-hidroxi-etan-1-ona; 2-amino-1-[4-(6-{6-[2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}piridin-2-il)piperazin-1-il]etan-1-ona; 1-[4-(6-{6-[2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}piridin-2-il)piperazin-1-il]-2-(metilamino)etan-1-ona; 2-(dimetil-amino)-1-[(2R)-4-(6-{6-[2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}piridin-2-il)-2-metilpiperazin-1-il]etan-1-ona; (3R)-3-[[4-(6-(6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}piridin-2-il)piperazin-1-il]carbonil]morfolina; (3R)-3-[(2R)-4-(6-(6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}piridin-2-il)-2-metilpiperazin-1-il]carbonil]morfolina; 8-(6-{6-[2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}piridin-2-il)-octahidropiperazin[2,1-c]morfolin-4-ona; (3R,4R)-1-[4-(6-{6-[2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}piridin-2-il)piridin-2-il]pirrolidin-3,4-diol; 1-(6-{6-[2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}piridin-2-il)piperidin-4-ol; 6-{6-[2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}piridin-2-carboxamida; 6-{6-[2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}piridin-2-ol; ácido 6-{6-[2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}piridin-2-carboxílico; 2-fluoro-3-{6-[2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}quinolina; 3-{6-[2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-1,2-dihidroquinolin-2-ona; 5-{6-[2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}quinolina; 2-(3-fluorofenil)-1-[3-(4-metanosulfonylfenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]pirrolidina; 3-{6-[2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}quinolina; 1-[(6-{6-[2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}piridin-2-il)carbonil]piperidin-4-ol; 2-fluoro-4-{6-[2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}piridina; 1-(4-{6-[2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}piridin-2-il)piperidin-4-ol; 1-(4-{6-[2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}piridin-2-il)-4-metilpiperazina; 2-[(4-{6-[2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-

il}piridin-2-il)amino}etan-1-ol; (3R)-1-[(6-{6-[2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}piridin-2-il)carbonil]-N,N-dimetilpirrolidin-3-amina; 1-(5-{6-[2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}pirimidin-2-il)piperidin-4-ol; 6-{6-[2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-metilpiridine-2-carboxamida; 4-[(6-{6-[2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}piridin-2-il)carbonil]morfolina; (3R)-1-(4-{6-[2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}piridin-2-il)pirrolidin-3-ol; (3S)-1-(4-{6-[2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}piridin-2-il)pirrolidin-3-ol; (3R,4R)-1-(4-{6-[2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}piridin-2-il)pirrolidine-3,4-diol; 1-(6-{6-[2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}piridin-2-il)-N,N-dimetilpiperidin-4-amina; 2-[(5-{6-[2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}pirimidin-2-il)amino]etan-1-ol; 5-{6-[2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-metilpirimidin-2-amina; 5-{6-[2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N,N-dimetilpirimidin-2-amina; 1-(4-{6-[2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}piridin-2-il)-N,N-dimetilpiperidin-4-amina; 2-cloro-5-{6-[2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}pirimidina; 4-[(5-{6-[2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}pirimidin-2-il)oxi]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo; 5-{6-[2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-(piperidin-4-iloxi)pirimidina; 1-(6-{6-[(2R)-2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}piridin-2-il)-N,N-dimetilpiperidin-4-amina; 5-{6-[2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}pirimidina; 5-{6-[2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-1,2-dihidropirimidina; 1-(6-{6-[(2R)-2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}piridin-2-il)piperidin-4-ona; 1-(6-{6-[(2R)-2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}piridin-2-il)piperazina; 6-{6-[2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-[1-(propan-2-il)piperidin-4-il]piridin-2-amina; [1-(6-{6-[(2R)-2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}piridin-2-il)piperidin-4-il] carbamato; 1-(6-{6-[(2R)-2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}piridin-2-il)piperidin-4-il N-metil-carbamato; 1-(6-{6-[(2R)-2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}piridin-2-il)piperidin-4-il-N-terc-butil-carbamato; 1-[4-(6-{6-[(2R)-2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}piridin-2-il)piperazin-1-il]etan-1-ona; N,N-dietil-1-(6-{6-[(2R)-2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}piridin-2-il)piperidin-4-amina; 2,2,2-trifluoro-1-[4-(6-{6-[(2R)-2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}piridin-2-il)piperazin-1-il]etan-1-ona; 1-(6-{6-[(2R)-2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}piridin-2-il)-4-metanosulfonilpiperazina; 2-(benciloxi)-1-[4-(6-{6-[(2R)-2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}piridin-2-il)piperazin-1-il]etan-1-ona; 1-[4-(6-{6-[(2R)-2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}piridin-2-il)piperazin-1-il]-2-hidroxi-1-ona; 2-[[1-(6-{6-[(2R)-2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}piridin-2-il)piperidin-4-il]amino]etan-1-ol; 2-{6-[(2R)-2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-6-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il)piridina; N,N-dietil-1-(6-{6-[2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}piridin-2-il)piperidin-4-amina; (3R)-1-(6-{6-[2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}piridin-2-il)-N-metilpirrolidin-3-amina; (3R)-1-(6-{6-[(2R)-2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}piridin-2-il)-N-metilpirrolidin-3-amina; 1-(6-{6-[(2R)-2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}piridin-2-il)-N-metilpiperidin-4-amina; 2-fluoro-N-[1-(6-{6-[2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}piridin-2-il)pirrolidin-3-il]-N,2-dimetilpropanamida; 2-fluoro-N-[1-(6-{6-[2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}piridin-2-il)pirrolidin-3-il]-N-metil-propanamida; 1-terc-butil-4-(6-{6-[(2R)-2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}piridin-2-il)piperazina; ácido 1-(6-{6-[(2R)-2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}piridin-2-il)azetidid-3-carboxílico; 2-{6-[(2R)-2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-6-[4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il]piridina; 2-fluoro-N-[1-(6-{6-[(2R)-2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}piridin-2-il)piperidin-4-il]-N,2-dimetilpropanamida; 2,2,2-trifluoro-N-[(3R)-1-(6-{6-[(2R)-2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}piridin-2-il)pirrolidin-3-il]-N-metil-acetamida; 6-{6-[(2R)-2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-metil-N-(piperidin-4-il)piridin-2-amina; 2-fluoro-N-[(3R)-1-(6-{6-[(2R)-2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}piridin-2-il)pirrolidin-3-il]-N,2-dimetilpropanamida; [1-(6-{6-[(2R)-2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}piridin-2-il)azetidid-3-il]metanol; (3R)-N-(2-fluoro-2-metilpropil)-1-(6-{6-[(2R)-2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}piridin-2-il)-N-metilpirrolidin-3-amina; 1-(6-{6-[(2R)-2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}piridin-2-il)-4-(propano-2-sulfonil)piperazina; 1-(6-{6-[(2R)-2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}piridin-2-il)-4-[(2-metilpropano)sulfonil]piperazina; 1-(butano-2-sulfonil)-4-(6-{6-[(2R)-2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}piridin-2-il)piperazina; 1-(etanosulfonil)-4-(6-{6-[(2R)-2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}piridin-2-il)piperazina; (3S)-1-(6-{6-[(2R)-2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}piridin-2-il)-N-metilpirrolidin-3-amina; (3S)-N-etil-1-(6-{6-[(2R)-2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}piridin-2-il)pirrolidin-3-amina; (3R)-1-(6-{6-[(2R)-2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}piridin-2-il)-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-3-amina; acetato de 2-[4-(6-{6-[(2R)-2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}piridin-2-il)piperazin-1-il]-2-oxoetil; acetato de {[1-(6-{6-[(2R)-2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}piridin-2-il)pirrolidin-3-il]carbamoil}metilo; N-[(3R)-1-(6-{6-[(2R)-2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}piridin-2-il)pirrolidin-3-il]-2-hidroxiacetamida; 4-(6-{6-[(2R)-2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}piridin-2-il)-1-metilpiperazin-2-ona; 4-(6-{6-[(2R)-2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}piridin-2-il)-1-(2-hidroxi-1-il)piperazin-2-ona; 2-{6-[(2R)-2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-6-[4-(piperidin-1-il)piperidin-1-il]piridina; {[1-(6-{6-[(2R)-2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}piridin-2-il)piperidin-4-il]metil}dimetilamina; 2-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-6-{6-[(2R)-2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}piridina; 2-(3,3-dimetilpiperidin-1-il)-6-{6-[(2R)-2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}piridina; ácido 4-[4-(6-{6-[(2R)-2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}piridin-2-il)piperazin-1-il]benzoico; acetato de 1-[4-(6-{6-[(2R)-2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}piridin-2-il)piperazin-1-il]-2-metil-1-oxopropan-2-ilo; acetato de (2S)-1-[4-(6-{6-[(2R)-2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}piridin-2-il)piperazin-1-il]-1-oxopropan-2-ilo; 1-(6-{6-[(2R)-2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}piridin-2-il)-N,N-dimetilpiperidin-4-amina; N,N-dietil-4-(6-{6-[(2R)-2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}piridin-2-il)piperazina-1-sulfonamida; N-etil-1-(6-{6-[(2R)-2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}piridin-2-il)-N-metilpiperidin-4-amina; (2S)-1-[4-(6-{6-[(2R)-2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}piridin-2-il)piperazin-1-il]-2-hidroxiopropan-1-ona; 1-[4-(6-{6-[(2R)-2-(3-

indol-2-ona; 3-(3-fluorofenil)-4-{3-[6-(piperazin-1-il)piridin-2-il]imidazo[1,2-b]piridazin-6-il}morfolina; 1-(6-{6-[(3S)-3-fenilmorfolin-4-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}piridin-2-il)piperidin-4-ol; 1-(6-{6-[3-(3-fluorofenil)morfolin-4-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}piridin-2-il)piperidin-4-carbaldehído; 3-(3-fluorofenil)-4-(3-{6-[4-(4-metil-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il]piridin-2-il}imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)morfolina; 6-{6-[3-(3-fluorofenil)morfolin-4-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N,N-dimetilpiridin-2-amina; 3-(3-fluorofenil)-4-[3-(6-[4-[2-(metil-sulfanil)etil]piperazin-1-il]piridin-2-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]morfolina; 3-(3-fluorofenil)-4-(3-{6-[4-(2-metanosulfoniletil)piperazin-1-il]piridin-2-il}imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)morfolina; (N-ciclopropil-1-(6-(6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-2,4'-bipiridin-2'-il)piperidin-4-amina); 3-(3-fluorofenil)-4-(3-{6-[4-(1H-1,2,4-triazol-5-il)piperidin-1-il]piridin-2-il}imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)morfolina, y 3-(3-fluorofenil)-4-(3-{6-[4-(1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-il]piridin-2-il}imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)morfolina.

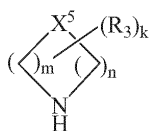
5
10 Otro aspecto proporcionado en la presente invención es el de las composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I), y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

15 En ciertas realizaciones de estas composiciones farmacéuticas, las composiciones farmacéuticas se formulan para administración intravenosa, administración oral, administración rectal, inhalación, administración nasal, administración tópica, administración oftálmica, o administración ótica. En ciertas realizaciones de estas composiciones farmacéuticas, la composición farmacéutica es una tableta, una píldora, una cápsula, un líquido, un inhalador, una solución de aspersión nasal, un supositorio, una solución, una emulsión, un ungüento, gotas para los ojos, o gotas para los oídos.

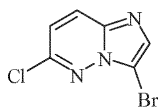
20 Otro aspecto proporcionado en la presente invención es el de los medicamentos para el tratamiento de una enfermedad o condición mediada por quinasa en un paciente, en donde el medicamento comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I), en donde la quinasa se selecciona a partir de Ros, KDR, FMS, c-FMS, FLT3, c-Kit, JAK2, JAK3, Aurora, PDGFR, Lck, TrkA, TrkB, TrkC, IGF-1R, ALK4, ALK5 y ALK.

25 Otro aspecto proporcionado en la presente invención es el uso de un compuesto de la Fórmula (I) en la elaboración de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o condición mediada por quinasa, en donde la quinasa se selecciona a partir de Ros, KDR, FMS, c-FMS, FLT3, c-Kit, JAK2, JAK3, Aurora, PDGFR, Lck, TrkA, TrkB, TrkC, IGF-1R, ALK4, ALK5 y ALK.

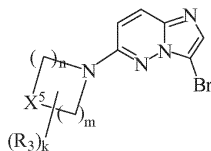
30 Otro aspecto proporcionado en la presente invención es un método para la elaboración de cualquiera de los compuestos anteriormente mencionados de la Fórmula (I), en donde X¹ es N; X² es N; X³ es C, y X⁴ es C. Este método comprende: mezclar un compuesto de la estructura:



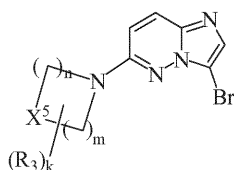
con un compuesto que tiene la estructura:



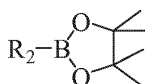
30 en la presencia de KF, para proporcionar un compuesto que tiene la estructura:



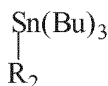
y mezclar, en presencia de un catalizador de paladio, el compuesto que tiene la estructura:



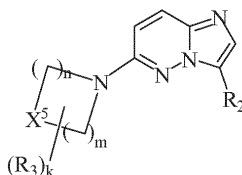
35 con un compuesto que tiene ya sea la estructura: R²-B(OH)₂,



o



para proporcionar un compuesto que tiene la estructura:



5

X^4 es $C(R^3)_2$, O, S, $S(O)_2$, $S(O)$ o NR^3

10

Otro aspecto proporcionado en la presente invención es una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto cualquiera de la Fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables o composiciones farmacéuticas del mismo, para uso en la inhibición de una quinasa. En ciertas realizaciones, la quinasa se selecciona a partir de Ros, KDR, FMS, c-FMS, FLT3, c-Kit, JAK2, JAK3, Aurora, PDGFR, Lck, TrkA, TrkB, TrkC, IGF-1 R, ALK4, ALK5 y ALK, o una combinación de las mismas. En ciertas realizaciones, la quinasa es TrkA, TrkB, TrkC o ALK. Ciertas realizaciones comprenden la administración del compuesto a una célula o a un sistema tisular in vivo.

15

20

25

30

Otro aspecto proporcionado en la presente invención es una cantidad efectiva de un compuesto de la Fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables o composiciones farmacéuticas del mismo, que tratan una enfermedad o condición mediada por quinasa, y en donde la quinasa se selecciona a partir de Ros, KDR, FMS, c-FMS, FLT3, c-Kit, JAK2, JAK3, Aurora, PDGFR, Lck, TrkA, TrkB, TrkC, IGF-1 R, ALK4, ALK5 y ALK, o una combinación de las mismas. Ciertas realizaciones comprenden la administración del compuesto a una célula o a un sistema tisular in vitro. En ciertas realizaciones, la enfermedad o condición es cáncer, una enfermedad proliferativa, un trastorno de dolor, una enfermedad dermatológica, una enfermedad metabólica, una enfermedad muscular, una enfermedad neurodegenerativa, una enfermedad neurológica, una enfermedad de inmunodeficiencia, una enfermedad mediada inmunológicamente, una enfermedad autoinmune, una enfermedad mediada autoinmune, una enfermedad ósea, una enfermedad inflamatoria, fibrosis, una enfermedad oftálmica, una enfermedad infecciosa, una enfermedad viral, reparación de heridas, una enfermedad respiratoria, una enfermedad pulmonar, una enfermedad renal, una enfermedad del riñón, una enfermedad hepática, una enfermedad cardiovascular, una enfermedad vascular, una enfermedad cardíaca, una enfermedad inflamatoria por muerte celular e hiperplasia. En ciertas realizaciones de estos métodos, la enfermedad o condición es asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), síndrome de insuficiencia respiratoria de adultos (ARDS), colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn, bronquitis, dermatitis, rinitis alérgica, soriasis, esclerodermia, urticaria, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, linfoma, metástasis, linfoma anaplásico de células grandes, osteosarcoma, fibrosarcoma, melanoma, cáncer de mama, cáncer renal, cáncer cerebral, cáncer de próstata, cáncer colorrectal, cáncer de tiroides, cáncer de ovario, cáncer pancreático, cáncer neuronal, neuroblastoma, cáncer de pulmón, cáncer uterino, cáncer gastrointestinal, VIH, o lupus.

35

Otro aspecto proporcionado en la presente invención es una cantidad efectiva de un compuesto de la Fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables o composiciones farmacéuticas del mismo para uso en el tratamiento de una condición proliferativa celular; en donde la condición proliferativa celular es linfoma, metástasis, linfoma anaplásico de células grandes, osteosarcoma, fibrosarcoma, melanoma, cáncer de mama, cáncer renal, cáncer de cerebro, cáncer de próstata, cáncer colorrectal, cáncer de tiroides, cáncer de ovario, cáncer pancreático, cáncer neuronal, neuroblastoma, cáncer de pulmón, cáncer uterino o cáncer gastrointestinal. En ciertas realizaciones, la condición proliferativa celular es linfoma anaplásico de células grandes, cáncer pancreático, cáncer de ovario y cáncer de pulmón.

40

45

Otro aspecto proporcionado en la presente invención son los compuestos para utilizarse en un método de tratamiento médico, en donde el método de tratamiento médico es para el tratamiento de una enfermedad seleccionada a partir de cáncer, una enfermedad proliferativa, un trastorno de dolor, una enfermedad dermatológica, una enfermedad metabólica, una enfermedad muscular, una enfermedad neurodegenerativa, una enfermedad neurológica, una enfermedad de inmunodeficiencia, una enfermedad inmunológicamente mediada, una enfermedad autoinmune, una enfermedad mediada autoinmune, una enfermedad ósea, una enfermedad inflamatoria, fibrosis, una enfermedad oftálmica, una enfermedad infecciosa, una enfermedad viral, reparación de heridas, una enfermedad respiratoria, una enfermedad pulmonar, una enfermedad renal, una enfermedad del riñón, una enfermedad hepática, una enfermedad

cardiovascular, una enfermedad vascular, una enfermedad cardíaca, muerte celular y una enfermedad inflamatoria por muerte celular e hiperplasia, y en donde el compuesto es un compuesto de la Fórmula (I). En ciertas realizaciones, la enfermedad es asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), síndrome de insuficiencia respiratoria de adultos (ARDS), colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn, bronquitis, dermatitis, rinitis alérgica, soriasis, esclerodermia, urticaria, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, linfoma, metástasis, linfoma anaplásico de células grandes, osteosarcoma, fibrosarcoma, melanoma, cáncer de mama, cáncer renal, cáncer de cerebro, cáncer de próstata, cáncer colorrectal, cáncer de tiroides, cáncer de ovario, cáncer pancreático, cáncer neuronal, neuroblastoma, cáncer de pulmón, cáncer uterino, cáncer gastrointestinal, VIH, o lupus.

Descripción detallada de la invención

Definiciones

Los términos "alqueno" y "alqueno", como se utilizan en la presente invención, se refieren a un hidrocarburo parcialmente insaturado de cadena ramificada o recta, que tiene al menos un doble enlace carbono-carbono. Los átomos orientados alrededor del doble enlace están ya sea en conformación cis (Z) o trans (E). Un grupo alqueno puede estar opcionalmente sustituido. Como se utilizan en la presente invención, los términos "alqueno de 2 a 3 átomos de carbono", "alqueno de 2 a 4 átomos de carbono", "alqueno de 2 a 5 átomos de carbono", "alqueno de 2 a 6 átomos de carbono", "alqueno de 2 a 7 átomos de carbono", y "alqueno de 2 a 8 átomos de carbono", se refieren a un grupo alqueno que contiene al menos 2, y a lo sumo 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de carbono, respectivamente. Los ejemplos no limitantes de grupos alqueno, como se utilizan en la presente invención, incluyen etenilo, propenilo, butenilo, pentenilo, hexenilo, heptenilo, octenilo, nonenilo, decenilo, y similares. Como se utilizan en la presente invención, los términos "alqueno de 2 a 3 átomos de carbono", "alqueno de 2 a 4 átomos de carbono", "alqueno de 2 a 5 átomos de carbono", "alqueno de 2 a 6 átomos de carbono", "alqueno de 2 a 7 átomos de carbono", y "alqueno de 2 a 8 átomos de carbono", se refieren a un grupo alqueno que contiene al menos 2, y a lo sumo 3, 4, 5, 6, 7, u 8 átomos de carbono, respectivamente. Los ejemplos no limitantes de grupos alqueno, como se utilizan en la presente invención, incluyen eteno, propeno, buteno, penteno, hexeno, hepteno, octeno, noneno, deceno, y similares.

El término "alqueno", como se utiliza en la presente invención, se refiere a un radical hidrocarbonado divalente parcialmente insaturado de cadena ramificada o recta derivado a partir de un grupo alqueno. Un grupo alqueno puede estar opcionalmente sustituido. Como se utilizan en la presente invención, los términos alqueno de 2 a 3 átomos de carbono", "alqueno de 2 a 4 átomos de carbono", "alqueno de 2 a 5 átomos de carbono", "alqueno de 2 a 6 átomos de carbono", "alqueno de 2 a 7 átomos de carbono", y "alqueno de 2 a 8 átomos de carbono", se refieren a un grupo alqueno que contiene al menos 2, y a lo sumo 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de carbono, respectivamente. Los ejemplos no limitantes de grupos alqueno, como se utilizan en la presente invención, incluyen, etenilo, propenilo, butenilo, pentenilo, hexenilo, heptenilo, octenilo, nonenilo, decenilo, y similares.

El término "alquilo", como se utiliza en la presente invención, se refiere a un hidrocarburo saturado de cadena ramificada o recta. Un grupo alquilo puede estar opcionalmente sustituido. Como se utiliza en la presente invención, los términos "alquilo de 1 a 3 átomos de carbono", "alquilo de 1 a 4 átomos de carbono", "alquilo de 1 a 5 átomos de carbono", "alquilo de 1 a 6 átomos de carbono", "alquilo de 1 a 7 átomos de carbono", y "alquilo de 1 a 8 átomos de carbono", se refieren a un grupo alquilo que contiene al menos 1, y a lo sumo 3, 4, 5, 6, 7 o 8 átomos de carbono, respectivamente. Los ejemplos no limitantes de grupos alquilo, como se utilizan en la presente invención, incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo, n-pentilo, isopentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo y similares.

El término "alquilo", como se utiliza en la presente invención, se refiere a un radical hidrocarbonado divalente saturado de cadena ramificada o recta derivado a partir de un grupo alquilo. Un grupo alquilo puede estar opcionalmente sustituido. Como se utiliza en la presente invención, los términos "alquilo de 1 a 3 átomos de carbono", "alquilo de 1 a 4 átomos de carbono", "alquilo de 1 a 5 átomos de carbono", "alquilo de 1 a 6 átomos de carbono", "alquilo de 1 a 7 átomos de carbono", y "alquilo de 1 a 8 átomos de carbono", se refieren a un grupo alquilo que contiene al menos 1, y a lo sumo 3, 4, 5, 6, 7, u 8 átomos de carbono, respectivamente. Los ejemplos no limitantes de grupos alquilo, como se utilizan en la presente invención, incluyen metileno, etileno, n-propileno, isopropileno, n-butileno, isobutileno, sec-butileno, t-butileno, n-pentileno, isopentileno, hexileno, y similares.

El término "alquilo", como se utiliza en la presente invención, se refiere a un hidrocarburo parcialmente insaturado de cadena ramificada o recta, que tiene al menos un triple enlace carbono-carbono. Un grupo alquilo puede estar opcionalmente sustituido. Como se utilizan en la presente invención, los términos "alquilo de 2 a 3 átomos de carbono", "alquilo de 2 a 4 átomos de carbono", "alquilo de 2 a 5 átomos de carbono", "alquilo de 2 a 6 átomos de carbono", "alquilo de 2 a 7 átomos de carbono", y "alquilo de 2 a 8 átomos de carbono", se refieren a un grupo alquilo que contiene al menos 2, y a lo sumo 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de carbono, respectivamente. Los ejemplos no limitantes de grupos alquilo, como se utilizan en la presente invención, incluyen etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo, heptinilo, octinilo, noninilo, decinilo y similares.

El término "alquilo", como se utiliza en la presente invención, se refiere a un radical hidrocarbonado divalente parcialmente insaturado de cadena ramificada o recta derivado a partir de un grupo alquilo. Un grupo alquilo

5 puede estar opcionalmente sustituido. Como se utilizan en la presente invención, los términos "alquinileno de 2 a 3 átomos de carbono", "alquinileno de 2 a 4 átomos de carbono", "alquinileno de 2 a 5 átomos de carbono", "alquinileno de 2 a 6 átomos de carbono", "alquinileno de 2 a 7 átomos de carbono", y "alquinileno de 2 a 8 átomos de carbono", se refieren a un grupo alquinileno que contiene al menos 2, y a lo sumo 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de carbono, respectivamente. Los ejemplos no limitantes de los grupos alquinileno, como se utilizan en la presente invención, incluyen, etinileno, propinileno, butinileno, pentinileno, hexinileno, heptinileno, octinileno, noninileno, decinileno, y similares.

10 El término "alcoxi", como se utiliza en la presente invención, se refiere al grupo -OR_a, en donde R_a, es un grupo alquilo como se define en la presente invención. Un grupo alcoxi puede estar opcionalmente sustituido. Como se utilizan en la presente invención, los términos "alcoxi de 1 a 3 átomos de carbono", "alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono", "alcoxi de 1 a 5 átomos de carbono", "alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono", "alcoxi de 1 a 7 átomos de carbono" y "alcoxi de 1 a 8 átomos de carbono", se refieren a un grupo alcoxi en donde la fracción de alquilo contiene al menos 1, y a lo sumo 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de carbono. Los ejemplos no limitantes de grupos alcoxi, como se utilizan en la presente invención, incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butiloxi, t-butiloxi, pentiloxi, hexiloxi, heptiloxi, octiloxi, noniloxi, deciloxi, y similares.

20 El término "arilo", como se utiliza en la presente invención, se refiere a los sistemas de anillos monocíclicos, bicíclicos, y tricíclicos que tienen un total de cinco a catorce miembros en el anillo, en donde al menos un anillo en el sistema es aromático, y en donde cada anillo en el sistema contiene de 3 a 7 miembros en el anillo. Un grupo arilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes. Los ejemplos no limitantes de grupos arilo, como se utilizan en la presente invención, incluyen fenilo, naftilo, fluorenilo, indenilo, azulenilo, antraceno, y similares.

El término "arileno," como se utiliza en la presente invención, significa un radical divalente derivado a partir de un grupo arilo. Un grupo arileno puede estar opcionalmente sustituido.

El término "ciano", como se utiliza en la presente invención, se refiere a un grupo -CN.

25 El término "cicloalquilo", como se utiliza en la presente invención, se refiere a un ensamble de anillo monocíclico, bicíclico condensado, tricíclico condensado, o policíclico puenteado, saturado o parcialmente insaturado. Como se utiliza en la presente invención, los términos "cicloalquilo de 3 a 5 átomos de carbono", "cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono", "cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono", "cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono", "cicloalquilo de 3 a 9 átomos de carbono", y "cicloalquilo de 3 a 10 átomos de carbono" se refieren a un grupo cicloalquilo en donde el ensamble de anillo monocíclico, bicíclico condensado, o policíclico puenteado, saturado o parcialmente insaturado contiene al menos 3, y a lo sumo 5, 6, 7, 8, 9 o 10 átomos de carbono. Un grupo cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido. Los ejemplos no limitantes de los grupos cicloalquilo, como se utilizan en la presente invención, incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclononilo, ciclodecilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, decahidronaftalenilo, 2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-indenilo y similares.

35 El término "cicloalquileno", como se utiliza en la presente invención, significa un radical divalente derivado a partir de un grupo cicloalquilo. Un grupo cicloalquileno puede estar opcionalmente sustituido.

El término "halógeno", como se utiliza en la presente invención, se refiere a flúor (F), cloro (Cl), bromo (Br), o yodo (I).

El término "halo", como se utiliza en la presente invención, se refiere a los radicales halógeno: flúor (-F), cloro (-Cl), bromo (-Br), y yodo (-I).

40 Los términos "haloalquilo" o "alquilo sustituido por halógeno", como se utilizan en la presente invención, se refieren a un grupo alquilo como se define en la presente invención, sustituido con uno o más grupos halógeno, en donde los grupos halógeno son iguales o diferentes. Un grupo haloalquilo puede estar opcionalmente sustituido. Los ejemplos no limitantes de los grupos haloalquilo de cadena ramificada o recta, como se utilizan en la presente invención, incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, y n-butilo, sustituidos con uno o más grupos halógeno, en donde los grupos halógeno son iguales o diferentes, incluyendo, pero no limitándose a, trifluorometilo, pentafluoroetilo, y similares.

45 Los términos "haloalquenilo" o "alquenilo sustituido por halógeno", como se utilizan en la presente invención, se refieren a un grupo alquenilo como se define en la presente invención, sustituido con uno o más grupos halógeno, en donde los grupos halógeno son iguales o diferentes. Un grupo haloalquenilo puede estar opcionalmente sustituido. Los ejemplos no limitantes de grupos haloalquenilo de cadena ramificada o recta, como se utilizan en la presente invención, incluyen etenilo, propenilo, butenilo, pentenilo, hexenilo, heptenilo, octenilo, nonenilo, decenilo, y similares, sustituidos con uno o más grupos halógeno, en donde los grupos halógeno son iguales o diferentes.

50 Los términos "haloalquinilo" o "alquinilo sustituido por halógeno", como se utilizan en la presente invención, se refieren a un grupo alquinilo como se definió anteriormente, sustituido con uno o más grupos halógeno, en donde los grupos halógeno son iguales o diferentes. Un grupo haloalquinilo puede estar opcionalmente sustituido. Los ejemplos no

limitantes de grupos haloalquilo de cadena ramificada o recta, como se utilizan en la presente invención, incluyen etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo, heptinilo, octinilo, noninilo, decinilo, y similares, sustituidos con uno o más grupos halógeno, en donde los grupos halógeno son iguales o diferentes.

5 El término "haloalcoxi", como se utiliza en la presente invención, se refiere a un grupo alcoxi como se define en la presente invención, sustituido con uno o más grupos halógeno, en donde los grupos halógeno son iguales o diferentes. Un grupo haloalcoxi puede estar opcionalmente sustituido. Los ejemplos no limitantes de grupos haloalcoxi de cadena ramificada o recta, como se utilizan en la presente invención, incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butiloxi, t-butiloxi, pentiloxi, hexiloxi, heptiloxi, octiloxi, noniloxi, deciloxi, y similares, sustituidos con uno o más grupos halógeno, en donde los grupos halógeno son iguales o diferentes.

10 El término "heteroalquilo", como se utiliza en la presente invención, se refiere a un grupo alquilo como se define en la presente invención, en donde uno o más átomos de carbono son independientemente reemplazados por uno o más átomos de oxígeno, azufre, nitrógeno, o combinaciones de los mismos.

15 El término "heteroarilo", como se utiliza en la presente invención, se refiere a los sistemas de anillos monocíclicos, bicíclicos, y tricíclicos que tienen un total de cinco a catorce miembros en el anillo, en donde al menos un anillo en el sistema es aromático, al menos un anillo en el sistema contiene uno o más heteroátomos seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno y azufre, y en donde cada anillo en el sistema contiene de 3 a 7 miembros en el anillo. Un grupo heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes. Los ejemplos no limitantes de grupos heteroarilo, como se utilizan en la presente invención, incluyen benzofuranilo, benzofurazanilo, benzoxazolilo, benzopiranilo, benzotiazolilo, benzotienilo, benzazepinilo, bencimidazolilo, benzotiopiranilo, benzo[1,3]dioxol, benzo[b]furilo, benzo[b]tienilo, 1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona, benzo[e][1,3]oxazin-2-ona, cinolinilo, furazanilo, furilo, furopiridinilo, imidazolilo, indolilo, indolizínilo, indolin-2-ona, indazolilo, indolin-2-ona, isoindolilo, isoquinolinilo, isoxazolilo, isotiazolilo, 1,8-naftiridinilo, oxazolilo, oxaindolilo, oxadiazolilo, pirazolilo, pirrolilo, ftalazinilo, pteridinilo, purinilo, piridilo, piridazinilo, pirazinilo, pirimidinilo, quinoxalinilo, quinolinilo, quinazolinilo, 4H-quinolizínilo, quinolin-2(1H)-ona, tiazolilo, tiadiazolilo, tienilo, triazinilo, triazolilo, y tetrazolilo.

25 El término "heteroarileno", como se utiliza en la presente invención, significa un radical divalente derivado a partir de un grupo heteroarilo. Un grupo heteroarileno puede estar opcionalmente sustituido.

30 El término "heterocicloalquilo", como se utiliza en la presente invención, se refiere a un cicloalquilo, como se define en la presente invención, en donde uno o más de los átomos de carbono del anillo son reemplazados por una fracción seleccionada a partir de -O-, -N=, -NR-, -C(O)-, -S-, -S(O)- o -S(O)₂-, en donde R es hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o un grupo protector de nitrógeno, con la condición de que el anillo de este grupo no contenga dos átomos de O o S adyacentes. Un grupo heterocicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido. Los ejemplos no limitantes de grupos heterocicloalquilo, como se utilizan en la presente invención, incluyen morfolino, pirrolidinilo, pirrolidinil-2-ona, piperazinilo, piperazinil-2-ona, piperidinilo, piperidinilona, 1,4-dioxa-8-aza-espiro[4.5]dec-8-ilo, 2H-pirrolilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, 1,3-dioxolanilo, 2-imidazolínilo, imidazolidinilo, 2-pirazolinilo, pirazolidinilo, 1,4-dioxanilo, 1,4-ditianilo, tiomorfolinilo, azepanilo, hexahidro-1,4-diazepinilo, tetrahidrofuranilo, dihidrofuranilo, tetrahidrotienilo, tetrahidropiranilo, dihidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, tiofanilo, azetidínilo, oxetanilo, tietanilo, oxepanilo, tiepanilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, 2H-piranilo, 4H-piranilo, dioxanilo, 1,3-dioxolanilo, ditianilo, ditiolanilo, dihidropiranilo, dihidrotienilo, dihidrofuranilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, 3-azabicyclo[3.1.0]hexanilo, 2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano, y 3-azabicyclo[4.1.0]heptanilo.

40 El término "heterocicloalquileno", como se utiliza en la presente invención, significa un radical divalente derivado a partir de un grupo heterocicloalquilo. Un grupo heterocicloalquileno puede estar opcionalmente sustituido.

El término "heteroátomo", como se utiliza en la presente invención, se refiere a uno o más átomos de oxígeno, azufre, nitrógeno, fósforo, o silicio.

El término "hidroxilo", como se utiliza en la presente invención, se refiere al grupo -OH.

45 El término "hidroxialquilo", como se utiliza en la presente invención, se refiere a un grupo alquilo como se define en la presente invención, sustituido con uno o más grupos hidroxilo. Los ejemplos no limitantes de los grupos hidroxialquilo de 1 a 6 átomos de carbono de cadena ramificada o recta, como se utilizan en la presente invención, incluyen los grupos metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo y n-butilo sustituidos con uno o más grupos hidroxilo.

El término "isocianato", como se utiliza en la presente invención, se refiere a un grupo -N=C=O.

50 El término "isotiocianato", como se utiliza en la presente invención, se refiere a un grupo -N=C=S.

El término "mercaptilo", como se utiliza en la presente invención, se refiere a un grupo (alquil)S-

5 El término "opcionalmente sustituido", como se utiliza en la presente invención, significa que el grupo referenciado puede o no estar sustituido con uno o más grupos adicionales individual e independientemente seleccionados a partir de alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, hidroxilo, alcoxi, mercaptilo, ciano, halógeno, carbonilo, tiocarbonilo, isocianato, tiocianato, isotiocianato, nitro, perhaloalquilo, perfluoroalquilo, y amino, incluyendo los grupos amino mono y disustituidos, y los derivados protegidos de los mismos. Los ejemplos no limitantes de los sustituyentes opcionales incluyen halógeno, -CN, =O, -OR, -C(O)R, -C(O)OR, -OC(O)R, -OC(O)OR, -C(O)NHR, -C(O)NR₂, -OC(O)NHR, OC(O)NR₂, -SR-, -S(O)R, -S(O)₂R, -NHR, -N(R)₂, -NHC(O)R, -NRC(O)R, -NHC(O)OR, -NRC(O)OR, S(O)₂NHR, -S(O)₂N(R)₂, -NHS(O)₂, -NRS(O)₂, -NHS(O)₂R, -NRS(O)₂R, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 8 átomos de carbono, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono sustituido por halógeno, alcoxi de 1 a 8 átomos de carbono sustituido por halógeno, en donde cada R se selecciona independientemente a partir de H, halógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 8 átomos de carbono, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono sustituido por halógeno, y alcoxi de 1 a 8 átomos de carbono sustituido por halógeno. La colocación y el número de estos grupos sustituyentes se hacen de acuerdo con las limitaciones de valencia bien entendidas de cada grupo, por ejemplo =O es un sustituyente adecuado para un grupo alquilo pero no para un grupo arilo.

10 El término "solvato", como se utiliza en la presente invención, se refiere a un complejo de estequiometría variable formado por un soluto (a manera de ejemplo, un compuesto de la Fórmula (I), o una sal del mismo, como se describe en la presente invención), y un solvente. Los ejemplos no limitantes de un solvente son agua, acetona, metanol, etanol, y ácido acético.

20 El término "aceptable" con respecto a una formulación, composición o ingrediente, como se utiliza en la presente invención, significa que no tiene un efecto perjudicial persistente sobre la salud general del sujeto que se esté siendo tratado.

El término "administración" o "administrar" al sujeto el compuesto, significa proporcionar un compuesto de la invención y profármacos del mismo a un sujeto que necesite del tratamiento.

25 El término "enfermedad ósea", como se utiliza en la presente invención, se refiere a una enfermedad o condición de los huesos, incluyendo, pero no limitándose a, remodelación ósea inapropiada, pérdida o ganancia, osteopenia, osteomalacia, osteofibrosis, y enfermedad de Paget.

30 El término "enfermedad cardiovascular", como se utiliza en la presente invención, se refiere a enfermedades que afectan al corazón o a los vasos sanguíneos, o a ambos, incluyendo, pero no limitándose a: arritmia; aterosclerosis y sus secuelas; angina; isquemia del miocardio; infarto del miocardio; aneurisma cardíaco o vascular; vasculitis, embolia; arteriopatía obstructiva periférica de una extremidad, un órgano, o un tejido; lesión por reperfusión después de isquemia del cerebro, corazón, u otro órgano o tejido; choque endotóxico, quirúrgico, o traumático; hipertensión, enfermedad cardíaca valvular, insuficiencia cardíaca, presión sanguínea anormal; choque; vasoconstricción (incluyendo aquella asociada con migrañas); anomalía vascular, inflamación, insuficiencia limitada a un solo órgano o tejido.

35 El término "cáncer", como se utiliza en la presente invención, se refiere a un crecimiento anormal de células que tienden a proliferar de una manera incontrolada, y, en algunos casos, a hacer metástasis (esparcirse). Los tipos de cáncer incluyen, pero no se limitan a, tumores sólidos (tales como aquéllos de la vejiga, intestino, cerebro, mama, endometrio, corazón, riñón, pulmón, tejido linfático (linfoma), ovario, páncreas, u otro órgano endocrino (tiroides), próstata, piel (melanoma), o tumores hematológicos (tales como las leucemias).

40 El término "vehículo", como se utiliza en la presente invención, se refiere a compuestos químicos o agentes que facilitan la incorporación de un compuesto descrito en la presente invención en las células o tejidos.

45 Los términos "coadministración" o "administración combinada", o similares, como se utilizan en la presente invención, pretenden abarcar la administración de los agentes terapéuticos seleccionados a un paciente particular, y se pretende que incluyan los regímenes de tratamiento en los que los agentes no necesariamente se administran por la misma vía de administración o al mismo tiempo.

El término "trastorno dermatológico", como se utiliza en la presente invención, se refiere a un trastorno de la piel. Estos trastornos dermatológicos incluyen, pero no se limitan a, trastornos proliferativos o inflamatorios de la piel, tales como dermatitis atópica, trastornos bullosos, colagenosos, dermatitis por contacto, eczema, Enfermedad de Kawasaki, rosácea, síndrome de Sjogren-Larsson, y urticaria.

50 El término "diluyente", como se utiliza en la presente invención, se refiere a los compuestos químicos que se utilizan para diluir un compuesto descrito en la presente invención antes de su suministro. También se pueden utilizar diluyentes para estabilizar los compuestos descritos en la presente invención.

- 5 Los términos "cantidad efectiva" o "cantidad terapéuticamente efectiva", como se utilizan en la presente invención, se refieren a una cantidad suficiente de un compuesto descrito en la presente invención que, al ser administrada, aliviarán en alguna medida uno o más de los síntomas de la enfermedad o condición que está siendo tratada. El resultado puede ser la reducción y/o el alivio de los signos, síntomas, o causas de una enfermedad, o cualquier otra alteración deseada de un sistema biológico. Por ejemplo, una "cantidad efectiva" para usos terapéuticos es la cantidad de la composición que comprende un compuesto como se divulga en la presente invención, requerida para proporcionar una disminución clínicamente significativa en los síntomas de la enfermedad. Una cantidad "efectiva" apropiada en cualquier caso individual puede ser determinada empleando técnicas tales como un estudio de escalamiento de dosis.
- 10 Los términos "mejorar" o "mejora", como se utilizan en la presente invención, significan aumentar o prolongar ya sea la potencia o bien la duración de un efecto deseado. Por consiguiente, con respecto a mejorar el efecto de los agentes terapéuticos, el término "mejorar" se refiere a la capacidad para aumentar o prolongar ya sea la potencia o bien la duración del efecto de otros agentes terapéuticos sobre un sistema. Una "cantidad efectiva para mejoramiento", como se utiliza en la presente invención, se refiere a una cantidad adecuada para mejorar el efecto de otro agente terapéutico en un sistema deseado.
- 15 Los términos "fibrosis" o "trastorno fibrosante", como se utilizan en la presente invención, se refieren a las condiciones que siguen a una inflamación aguda o crónica, y están asociadas con la acumulación anormal de células y/o de colágeno, e incluyen, pero no se limitan a, fibrosis de los órganos o tejidos individuales, tales como el corazón, riñón, articulaciones, pulmón, o piel, e incluyen trastornos tales como fibrosis pulmonar idiopática y alveolitis fibrosante criptogénica.
- 20 El término "iatrogénica", como se utiliza en la presente invención, significa una condición, trastorno, o enfermedad creada o empeorada por la terapia médica o quirúrgica.
- 25 El término "trastornos inflamatorios", como se utiliza en la presente invención, se refiere a aquellas enfermedades o condiciones que se caracterizan por uno o más de los signos de dolor (dolor, a partir de la generación de sustancias nocivas y la estimulación de los nervios), calor (calor, a partir de la vasodilatación), enrojecimiento (rubor, a partir de la vasodilatación y del mayor flujo sanguíneo), hinchazón (tumor, a partir de un influjo excesivo o de un eflujo restringido de fluido), y pérdida de función (functio laesa, que puede ser parcial o completa, temporal o permanente). La inflamación toma muchas formas, e incluye, pero no se limita a, inflamación que es una o más de las siguientes: aguda, adhesiva, atrófica, catarral, crónica, cirrótica, difusa, diseminada, exudativa, fibrinosa, fibrosante, focal, granulomatosa, hiperplásica, hipertrófica, intersticial, metastásica, necrótica, obliterante, parenquimatosa, plásica, productiva, proliferante, pseudomembranosa, purulenta, esclerosante, seroplásica, serosa, simple, específica, subaguda, supurativa, tóxica, traumática, y/o ulcerativa. Los trastornos inflamatorios incluyen además, sin limitarse a, aquéllos que afectan a los vasos sanguíneos (poliarteritis, arteritis temporal); a las articulaciones (artritis: cristalina, osteoartritis, psoriática, reactiva, reumatoide, de Reiter); al tracto gastrointestinal (Enfermedad); a la piel (dermatitis); o a múltiples órganos y tejidos (lupus eritematoso sistémico).
- 30 El término "Panel de Quinasa", como se utiliza en la presente invención, se refiere a una lista de quinazinas que incluye, pero no se limita a, Abl(humana), Abl(T315I), JAK2, JAK3, ALK, JNK10 1, ALK4, KDR, Aurora-A, Lck, Blk, MAPK1, Bmx, MAPKAP-K2, BRK, MEK1, CaMKII(rata), Met, CDK1/ciclinaB, p70S6K, CHK2, PAK2, CK1, PDGFR α , CK2, PDK1, c-Kit, Pim-2, C-Raf, PKA(h), CSK, PKB α , Src, PKC α , DYRK2, Plk3, EGFR, ROCK-I, Fes, Ron, FGFR-3, Ros, Flt3, SAPK2 α , Fms, SGK, Fyn, SIK, GSK3 β , Syk, IGFR, Tie-2, IKK β , IR, WNK3, IRAK4, ZAP-70, ITK, AMPK(rata), LIMK1, Rsk2, Axl, LKB1, SAPK2 β , BrSK2, Lyn(humana), SAPK3, BTK, MAPKAP-K3, SAPK4, CaMKIV, MARK1, Snk, CDK2/ciclinaA, MINK, SRPK1, CDK3/ciclinaE, MKK4(ratón), TAK1, CDK5/p25, MKK6(humana), TBK1, CDK6/ciclinaD3, MLCK, TrkA, TrkB, TrkC, CDK7/ciclinaH/MAT1, MRCK β , TSSK1, CHK1, MSK1, Yes, CK1d, MST2, ZIPK, c-Kit (D816V), MuSK, DAPK2, NEK2, DDR2, NEK6, DMPK, PAK4, DRAK1, PAR-1B α , EphA1, PDGFR β , EphA2, Pim-1, EphA5, PKB β , EphB2, PKC β I, EphB4, PKC δ , FGFR1, PKC η , FGFR2, PKC θ , FGFR4, PKD2, Fgr, PKG1 β , Flt1, PRK2, Hck, PYK2, HIPK2, Ret, IKK α , RIPK2, IRR, ROCK-II(humana), JNK2 α 2, Rse, JNK3, Rsk1 (humana), PI3 K γ , PI3 K δ , y PI3-K β .
- 35 El término "modular", como se utiliza en la presente invención, significa interactuar con un objetivo ya sea directa o indirectamente con el fin de alterar la actividad del objetivo, incluyendo, a manera de ejemplo solamente, para mejorar la actividad del objetivo, para inhibir la actividad del objetivo, para limitar la actividad del objetivo, o para extender la actividad del objetivo.
- 40 El término "modulador", como se utiliza en la presente invención, se refiere a una molécula que interactúa con un objetivo ya sea directa o indirectamente. Las interacciones incluyen, pero no se limitan a, las interacciones de un agonista y un antagonista.
- 45 Los términos "enfermedad neurodegenerativa" o "trastorno del sistema nervioso", como se utiliza en la presente invención, se refiere a las condiciones que alteran la estructura o la función del cerebro, la médula espinal, o el sistema nervioso periférico, incluyendo, pero sin limitarse a, enfermedad de Alzheimer, edema cerebral, isquemia cerebral, esclerosis múltiple, neuropatías, enfermedad de Parkinson, aquéllas encontradas después de embotamiento o trauma quirúrgico (incluyendo disfunción cognitiva postquirúrgica, y lesión de la médula espinal o del tallo cerebral), así como

los aspectos neurológicos de trastornos tales como enfermedad discal degenerativa, y ciática. El acrónimo "SNC" se refiere a trastornos del sistema nervioso central (cerebro y médula espinal).

5 Los términos "enfermedad ocular" o "enfermedad oftálmica", como se utiliza en la presente invención, se refieren a enfermedades que afectan al ojo o a los ojos, y potencialmente también los tejidos circundantes. Las enfermedades oculares u oftálmicas incluyen, pero no se limitan a, conjuntivitis, retinitis, escleritis, uveítis, conjuntivitis alérgica, conjuntivitis primaveral, conjuntivitis papilar.

10 El término "farmacéuticamente aceptable", como se utiliza en la presente invención, se refiere a un material, tal como un vehículo o diluyente, que no anula la actividad biológica o las propiedades de los compuestos descritos en la presente invención. Estos materiales se administran a un individuo sin causar efectos biológicos indeseables, o sin interactuar de una manera perjudicial con cualquiera de los componentes de la composición en donde están contenidos.

El término "sal farmacéuticamente aceptable", como se utiliza en la presente invención, se refiere a una formulación de un compuesto que no provoca una irritación significativa a un organismo al que se administra, y que no anula la actividad biológica y las propiedades de los compuestos descritos en la presente invención.

15 El término "combinación farmacéutica", como se utiliza en la presente invención, significa un producto que resulta de la mezcla o combinación de más de un ingrediente activo, e incluye tanto las combinaciones fijas como no fijas de los ingredientes activos. El término "combinación fija" significa que los ingredientes activos, por ejemplo, un compuesto de la Fórmula I, y un coagente, se administran ambos a un paciente de una manera simultánea en la forma de una sola entidad o dosificación. El término "combinación no fija" significa que los ingredientes activos, por ejemplo, un compuesto de la Fórmula I, y un coagente, se administran ambos a un paciente como entidades separadas, ya sea de una manera
20 simultánea, concurrente, o en secuencia, sin límites de tiempo específicos, en donde esta administración proporciona niveles terapéuticamente efectivos de los dos compuestos en el cuerpo del paciente. Esto último también se aplica a la terapia de cóctel, por ejemplo, la administración de tres o más ingrediente activos.

25 El término "composición farmacéutica", como se utiliza en la presente invención, se refiere a una mezcla de un compuesto descrito en la presente invención con otros componentes químicos, tales como vehículos, estabilizantes, diluyentes, agentes dispersantes, agentes de suspensión, agentes espesantes, y/o excipientes.

30 El término "profármaco", como se utiliza en la presente invención, se refiere a un agente que se convierte en el fármaco original in vivo. Los profármacos son con frecuencia útiles debido a que, en algunas situaciones, pueden ser más fáciles de administrar que el fármaco original. Los profármacos están biodisponibles mediante administración oral, mientras que el fármaco original no lo está. Los profármacos mejoran la solubilidad en las composiciones farmacéuticas sobre el fármaco original. Un ejemplo no limitante de un profármaco de los compuestos descritos en la presente invención, es un compuesto descrito en la presente administrado como un éster, el cual es luego hidrolizado metabólicamente hasta un ácido carboxílico, la entidad activa, una vez que está dentro de la célula. Un ejemplo adicional de un profármaco es un péptido corto enlazado a un grupo ácido, en donde el péptido se metaboliza para revelar la fracción activa.

35 El término "enfermedad respiratoria", como se utiliza en la presente invención, se refiere a las enfermedades que afectan a los órganos que están involucrados en la respiración, tales como la nariz, garganta, laringe, tráquea, bronquios, y pulmones. Las enfermedades respiratorias incluyen, pero no se limitan a, asma, síndrome de insuficiencia respiratoria de adultos, y asma alérgico (extrínseco), asma no alérgico (intrínseco), asma severa aguda, asma crónica, asma clínica, asma nocturna, asma inducida por alérgeno, asma sensible a la aspirina, asma inducida por ejercicio, hiperventilación isocápnica, asma iniciada en la infancia, asma resistente a esteroides, asma de temporada, rinitis alérgica de temporada, rinitis alérgica perenne, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, incluyendo bronquitis crónica o enfisema, hipertensión pulmonar, fibrosis pulmonar intersticial, y/o inflamación de las vías respiratorias y fibrosis
40 quística, e hipoxia.

45 El término "sujeto" o "paciente", como se utiliza en la presente invención, abarca mamíferos y no mamíferos. Los ejemplos de mamíferos incluyen, pero no se limitan a, seres humanos, chimpancés, monos, ganado, caballos, ovejas, cabras, cerdos; conejos, perros, gatos, ratas, ratones, cobayos, y similares. Los ejemplos de los no mamíferos incluyen, pero no se limitan a, aves, peces, y similares.

50 El término "cantidad terapéuticamente efectiva", como se utiliza en la presente invención, se refiere a cualquier cantidad de un compuesto que, comparado con un sujeto correspondiente que no haya recibido dicha cantidad, da como resultado un mejor tratamiento, curación, prevención, o la mejoría de una enfermedad, trastorno, o efecto secundario, o una disminución en el índice de avance de una enfermedad o trastorno. El término también incluye, dentro de su alcance, las cantidades efectivas para mejorar la función fisiológica normal.

Los términos "tratar", "tratando" o "tratamiento," como se utilizan en la presente invención, se refieren a los métodos para aliviar, abatir, o mejorar los síntomas de una enfermedad o condición, prevenir síntomas adicionales, mejorar o prevenir las causas metabólicas subyacentes de los síntomas, inhibir la enfermedad o condición, detener el desarrollo

de la enfermedad o condición, aliviar la enfermedad o condición, provocar la regresión de la enfermedad o condición, aliviar una condición causada por la enfermedad o condición, o detener los síntomas de la enfermedad o condición, ya sea profilácticamente y/o terapéuticamente.

5 Los términos "uso" o "usado", como se utilizan en la presente invención, pretenden incluir un compuesto de la Fórmula (I) proporcionado en la presente invención, para uso en el tratamiento profiláctico y/o terapéutico de una o más enfermedades mencionadas en la presente invención, un método de uso o un método de tratamiento, el cual comprende administrar un compuesto de la Fórmula (I) a una persona que necesite dicho tratamiento, en una cantidad efectiva para el tratamiento profiláctico y/o terapéutico de una o más enfermedades mencionadas en la presente invención, la preparación o un método o preparación de una formulación/preparación farmacéutica para uso en el tratamiento profiláctico y terapéutico de una o más enfermedades mencionadas en la presente invención, en especial que involucra mezclar un compuesto de la Fórmula (I) (como ingrediente terapéuticamente activo) con al menos un material portador farmacéuticamente aceptable, incluyendo dejarlo listo para utilizarse en dicho tratamiento (por ejemplo, agregar un inserto de instrucciones (por ejemplo, un folleto en el empaque, o similar), formulación, preparación apropiada, adaptación para usos específicos, personalización, y similares), y el uso de un compuesto de la Fórmula (I) para esta preparación, y/o todos los demás usos profilácticos o terapéuticos mencionados en la presente invención.

Otros objetivos, características, y ventajas de los métodos y composiciones descritos en la presente invención, serán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada. Se debe entender, sin embargo, que la descripción detallada y los ejemplos específicos, aunque indican formas de realización específicas, se suministran solamente a manera de ilustración.

20 Compuestos

En la presente invención se proporcionan compuestos, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos de los mismos, que son moduladores de la actividad quinasa. En la presente invención se proporcionan compuestos, sales farmacéuticamente aceptables, y solvatos de los mismos, que son moduladores de las proteína quinasas. También se proporcionan en la presente invención compuestos, sales farmacéuticamente aceptables, y solvatos de los mismos, composiciones farmacéuticas, combinaciones farmacéuticas y compuestos para el tratamiento y/o la prevención de las enfermedades o condiciones/trastornos relacionados con la proteína quinasa, incluyendo las enfermedades o condiciones/trastornos asociados con una actividad anormal o desregulada de la proteína quinasa. En ciertas realizaciones, los compuestos, sales farmacéuticamente aceptables, y solvatos de los mismos, proporcionados en la presente invención, son moduladores de las proteína quinasas Ros, KDR, FMS, c-FMS, FLT3, c-Kit, JAK2, JAK3, Aurora, PDGFR, Lck, TrkA, TrkB, TrkC, IGF-1R, ALK4, ALK5 y/o ALK. En ciertas realizaciones, los compuestos, sales farmacéuticamente aceptables, y solvatos de los mismos, proporcionados en la presente invención, son inhibidores de las proteína quinasas Ros, KDR, FMS, c-FMS, FLT3, c-Kit, JAK2, JAK3, Aurora, PDGFR, Lck, TrkA, TrkB, TrkC, IGF-1R, ALK4, ALK5 y/o ALK. En ciertas realizaciones, los compuestos, sales farmacéuticamente aceptables, y solvatos de los mismos, proporcionados en la presente invención, son inhibidores de las proteína quinasas TrkA, TrkB, TrkC, IGF-1R, y/o ALK. En otras realizaciones, los compuestos, sales farmacéuticamente aceptables, y solvatos de los mismos, proporcionados en la presente invención, se utilizan para tratar y/o prevenir enfermedades y condiciones relacionadas con, o mediadas por, Ros, KDR, FMS, c-FMS, FLT3, c-Kit, JAK2, JAK3, Aurora, PDGFR, Lck, TrkA, TrkB, TrkC, IGR-1R, ALK4, ALK5, ALK, o una combinación de las mismas. En otras realizaciones, los compuestos, sales farmacéuticamente aceptables, y solvatos de los mismos, proporcionados en la presente invención, se utilizan para tratar y/o prevenir enfermedades y condiciones relacionadas con, o mediadas por, las proteína quinasas TrkA, TrkB, TrkC, IGR-1R, ALK, o una combinación de las mismas.

Además, en la presente invención se proporcionan compuestos, sales farmacéuticamente aceptables, y solvatos de los mismos, y composiciones farmacéuticas que contienen estas sales farmacéuticamente aceptables, y solvatos de los mismos, para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades y/o trastornos en donde una actividad aberrante, anormal o desregulada de la proteína quinasa Ros, KDR, FMS, c-FMS, FLT3, c-Kit, JAK2, JAK3, Aurora, PDGFR, Lck, TrkA, TrkB, TrkC, IGR-1 R, ALK4, ALK5, o ALK contribuye a la patología y/o sintomatología de estas enfermedades y/o trastornos. También se proporcionan en la presente invención compuestos, sales farmacéuticamente aceptables, y solvatos de los mismos, y composiciones farmacéuticas que contienen estas sales farmacéuticamente aceptables, y solvatos de los mismos, para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades y/o trastornos en donde una actividad aberrante, anormal o desregulada de la proteína quinasa TrkA, TrkB, TrkC, IGR-1R, o ALK contribuye a la patología y/o sintomatología de estas enfermedades y/o trastornos.

En ciertas realizaciones, estas enfermedades y/o trastornos incluyen, pero no se limitan a, cáncer, enfermedades proliferativas, dolor, enfermedades y/o trastornos dermatológicos, enfermedades y/o trastornos metabólicos, enfermedades y/o trastornos musculares, enfermedades y/o trastornos neurodegenerativos, enfermedades y/o trastornos neurológicos, enfermedades y/o trastornos de inmunodeficiencia, enfermedades y/o trastornos mediados inmunológicamente, enfermedades autoinmunes, enfermedades mediadas en forma autoinmune, enfermedades y/o trastornos óseos, enfermedades inflamatorias, fibrosis, enfermedades y/o trastornos oftálmicos/oculares, enfermedades infecciosas, enfermedades virales, reparación de heridas, enfermedades y/o trastornos respiratorios, enfermedades y/o

trastornos pulmonares, enfermedad renal, enfermedad del riñón, enfermedad hepática, enfermedades y/o trastornos cardiovasculares, enfermedades y/o trastornos vasculares, enfermedad cardíaca, muerte celular e hiperplasia.

5 Tal cáncer y las enfermedades proliferativas incluyen, pero no se limitan a, trastornos hematopoyéticos, neoplasias hematopoyéticas, neoplasias no hematopoyéticas, tumores benignos o malignos, tumores de cuello y cabeza, cáncer de cerebro, cáncer de riñón, cáncer hepático, cáncer de la glándula suprarrenal, cáncer neuronal, neuroblastoma, cáncer de vejiga, cáncer de mama, carcinoma secretor de mama, cáncer de estómago, tumores gástricos, cáncer de ovario, cáncer uterino, cáncer de colon, cáncer rectal, adenoma colorrectal, cáncer de próstata, cáncer renal, cáncer de cerebro, cáncer endometrial, cáncer pancreático, cáncer de pulmón, cáncer de pulmón de células no pequeñas, carcinoma quístico adenoideo humano, cáncer vaginal, cáncer de tiroides, carcinoma papilar de tiroides, sarcoma, fibrosarcoma congénito, sarcoma osteolítico, osteosarcoma, fibrosarcoma, mieloma, metástasis tumoral al hueso, nefroma mesoblástico congénito, glioblastomas, melanoma, mieloma múltiple, cáncer gastrointestinal, tumores estromales gastrointestinales (GIST), mastocitosis, neuroblastoma, cánceres fibróticos, crecimiento de metástasis tumoral, hiperproliferación epidérmica, soriasis, metástasis, hiperplasia de próstata, neoplasia, neoplasia de carácter epitelial, linfomas, linfoma de células B grandes difusas, linfoma de células B, carcinoma mamario, tumor de Wilm, síndrome de Cowden, enfermedad de Lhermitte-Dudos, y síndrome de Bannayan-Zonana.

Los trastornos hematopoyéticos incluyen, pero no se limitan a, trastornos mieloproliferativos, trombocitemia, trombocitosis esencial (ET), metaplasia mieloide angiogénica, mielofibrosis (MF), mielofibrosis con metaplasia mieloide (MMM), mielofibrosis idiopática crónica (IMF), policitemia vera (PV), las citopenias, y síndromes mielodisplásicos premalignos.

20 Tales neoplasias hematológicas incluyen, pero no se limitan a, leucemias, leucemias mieloides, leucemia de células pilosas, linfomas (linfoma no Hodgkin), enfermedad de Hodgkin (también llamada linfoma de Hodgkin), y mieloma, incluyendo, pero no limitándose a, leucemia linfocítica aguda (ALL), leucemia mieloide aguda (AML), leucemia promielocítica aguda (APL), leucemia linfocítica crónica (CLL), leucemia mieloide crónica (GML), leucemia neutrofílica crónica (GNL), leucemia no diferenciada aguda (AUL), linfoma anaplásico de células grandes (ALCL), leucemia prolinfocítica (PML), leucemia mielomonocítica juvenil (JMML), ALL de células T de adultos, AML con mielodisplasia de tres linajes (AML/TMDS), leucemia de linaje mixto (MLL), síndromes mielodisplásicos (MDS), trastornos mieloproliferativos (MPD), mieloma múltiple, (MM), sarcoma mieloide, y leucemia promielocítica aguda (APL).

Tales trastornos de dolor incluyen, pero no se limitan a, dolor relacionado con cáncer, dolor esquelético causado por metástasis tumoral, osteoartritis, dolor visceral, dolor inflamatorio, y dolor neurogénico.

30 Tales enfermedades y/o trastornos dermatológicos incluyen, pero no se limitan a, condiciones inflamatorias o alérgicas de la piel, dermatitis, eczema, soriasis, dermatitis atópica, dermatitis seborreica (caspa, costra láctea), irritación por el pañal, dermatitis de contacto inducida por urushiol, dermatitis de contacto, eritrodermia, liquen simple crónico, prurigo nodular, comezón, prurito anal, dermatitis numular, dishidrosis, pitiriasis alba, alopecia areata, eritema multiforme, dermatitis herpetiforme, esclerodermia, vitiligo, angeítis por hipersensibilidad, urticaria, penfigoide bulloso, lupus eritematoso, pénfigo, epidermolísis bullosa adquirida, adhesión peritoneal y subdérmica, y fotoenvejecimiento de la piel.

Tales enfermedades y/o trastornos metabólicos y trastornos de alimentación incluyen, pero no se limitan a, obesidad, diabetes, y anorexia.

40 Tales enfermedades y/o trastornos musculares incluyen, pero no se limitan a, atrofas musculares (por ejemplo, desuso), distrofias musculares (por ejemplo, distrofia muscular de Duchenne, distrofia muscular de Becker, distrofia muscular de cintura pélvica y escapular), sarcopenia, caquexia, agotamiento y distrofia facioescapulohumeral.

Tales enfermedades y/o trastornos neurológicos y los trastornos neurodegenerativos incluyen, pero no se limitan a, función neurológica deteriorada y enfermedad de Alzheimer.

45 Tales enfermedades y/o trastornos de inmunodeficiencia y las enfermedades y/o trastornos inmunológicamente mediados incluyen, pero no se limitan a, condiciones inmunológicas patológicas que involucran la activación de las células T, anafilaxis, alergia y soriasis. Los trastornos de alergia incluyen, pero no se limitan a, enfermedades respiratorias y trastornos dermatológicos.

50 Tales enfermedades y/o trastornos autoinmunes y las enfermedades y/o trastornos autoinmunes mediados incluyen, pero no se limitan a, artritis destructiva, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjogren, esclerosis múltiple, dermatomiositis, esclerosis sistémica progresiva, enfermedades que afectan a la nariz, incluyendo rinitis alérgica, y enfermedad inflamatoria en donde estén implicadas reacciones autoinmunes o que tengan un componente o etiología autoinmune, incluyendo trastornos hematológicos autoinmunes (por ejemplo, anemia hemolítica, anemia aplásica, anemia de glóbulos rojos puros, y trombocitopenia idiopática), cirrosis binaria primaria (PBC), lupus, lupus eritematoso sistémico, policondritis, esclerodoma, granulomatosis de Wegener, dermatomiositis, hepatitis activa crónica, miastenia grave, síndrome de Steven-Johnson, prurito idiopático, enfermedad inflamatoria autoinmune del intestino (por

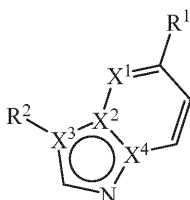
- 5 ejemplo, colitis ulcerativa y enfermedad de Crohn), oftalmopatía endocrina, enfermedad de Graves, sarcoidosis, alveolitis, neumonitis de hipersensibilidad crónica, esclerosis múltiple, cirrosis biliar primaria, uveítis (anterior y posterior), queratoconjuntivitis seca y queratoconjuntivitis vernal, fibrosis pulmonar intersticial, artritis psoriática, y glomerulonefritis (con y sin síndrome nefrótico, por ejemplo, incluyendo síndrome nefrótico idiopático o nefropatía de cambio mínimo).
- Tales enfermedades y/o trastornos óseos incluyen, pero no se limitan a, osteoporosis, osteítis deformante, enfermedad de Paget, osteoartritis, falla de prótesis, osteopenia, y fracturas y otros trastornos en donde una baja densidad mineral ósea sea un signo de la enfermedad.
- 10 Tales enfermedades y/o trastornos inflamatorios incluyen, pero no se limitan a, uveítis, aterosclerosis, aterogénesis, glomerulonefritis, enfermedad de Kawasaki, respuestas inflamatorias, polimiositis, artritis, inflamación neurológica, inflamación por artritis crónica, y osteoartritis.
- 15 Tales enfermedades y/o trastornos de fibrosis incluyen, pero no se limitan a, acumulación de matriz extracelular y fibrosis, esclerodermia, fibroesclerosis, fibrosis inducida por radiación, fibrosis del riñón, fibrosis pulmonar y fibrosis hepática, hemocromatosis, cirrosis biliar primaria, restenosis, fibrosis retroperitoneal, fibrosis mesentérica, endometriosis, y queloides.
- Tales enfermedades y/o trastornos oftálmicos/oculares incluyen, pero no se limitan a, vitreorretinopatía proliferativa, escarificación ocular, escarificación de la córnea, trastornos oculares, lesiones de la córnea, conjuntivitis, queratoconjuntivitis seca, y conjuntivitis vernal.
- 20 Tales infecciones y enfermedades y/o trastornos virales incluyen, pero no se limitan a, infección por VIH-1, por ejemplo, virus de hepatitis B (HBV), virus de hepatitis C (HCV), hepatitis inducida por alcohol.
- La reparación de heridas incluye, pero no se limita a, formación excesiva o hipertrófica de cicatrices o queloides en la dermis que se presenta durante la curación de heridas resultantes de trauma, o de heridas quirúrgicas, úlceras (incluyendo úlceras diabéticas, úlceras crónicas, úlceras gástricas, y úlceras duodenales).
- 25 Tales enfermedades y/o trastornos respiratorios y trastornos pulmonares incluyen, pero no se limitan a, asma, asma bronquial, asma alérgico, asma intrínseco (no alérgico), asma extrínseco (alérgico), asma inducido por ejercicio, asma inducido por fármacos (incluyendo inducido por aspirina y por fármacos antiinflamatorios no esteroideos (NSAID)), y asma inducido por polvo, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC); enfermedad obstructiva crónica de las vías respiratorias (COAD), enfermedad obstructiva crónica del pulmón (COLD), bronquitis, bronquitis crónica, bronquitis aguda, disnea, bronquitis araquídica, bronquitis catarral, bronquitis cruposa, bronquitis fitoide, rinitis, rinitis aguda, rinitis crónica, rinitis medicamentosa, rinitis vasomotora, rinitis alérgica perenne y de temporada, rinitis nerviosa (fiebre del heno), enfermedades inflamatorias u obstructivas de las vías respiratorias, hipertensión pulmonar, lesión pulmonar aguda, síndrome de insuficiencia respiratoria de adultos/aguda (ARDS), fibrosis pulmonar, fibrosis pulmonar idiopática, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad pulmonar debida a agentes infecciosos o tóxicos, enfisema, neumoconiosis, aluminosis, antracosis, asbestosis, calicosis, ptilosis, siderosis, silicosis, tabacosis, bisinosis, lesión pulmonar aguda (ALI), hipereosinofilia, síndrome de Löffler, neumonía eosinofílica, infestación parasitaria (en particular de metazoarios) (incluyendo eosinofilia tropical), aspergilosis broncopulmonar, poliarteritis nodosa (incluyendo síndrome de Churg-Strauss), granuloma eosinofílico, trastornos relacionados con los eosinófilos que afectan a las vías respiratorias, ocasionados por reacción a fármacos, hipertensión pulmonar, hipertensión pulmonar primaria (PPH), hipertensión pulmonar secundaria (SPH), hipertensión pulmonar primaria familiar, hipertensión pulmonar primaria esporádica, hipertensión pulmonar precapilar, hipertensión arterial pulmonar (PAH), hipertensión de arteria pulmonar, hipertensión pulmonar idiopática, arteriopatía pulmonar trombótica (TPA), arteriopatía pulmonar plexogénica, hipertensión pulmonar funcional clases I a IV, e hipertensión pulmonar asociada con, relacionada con, o secundaria a, disfunción del ventrículo izquierdo, enfermedad de la válvula mitral, pericarditis constrictiva, estenosis aórtica, cardiomiopatía, fibrosis mediastinal, drenaje venoso pulmonar anómalo, enfermedad oclusiva venosa pulmonar, enfermedad vascular de colágeno, enfermedad cardíaca congénita, infección por virus VIH, fármacos y toxinas, tales como fenfluraminas, hipoxemia, hipertensión venosa pulmonar, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad pulmonar intersticial, trastornos respiratorios del sueño, trastorno de hipoventilación alveolar, exposición crónica a gran altura, enfermedad pulmonar neonatal, displasia capilar alveolar, enfermedad de células falciformes, otro trastorno de la coagulación, tromboembolias crónicas, enfermedad del tejido conectivo, lupus, esquistosomiasis, sarcoidosis, o hemangiomas capilar pulmonar.
- 30
- 35
- 40
- 45
- 50
- 55 Tales enfermedades y/o trastornos renales incluyen, pero no se limitan a, glomerulonefritis, fibrosis intersticial renal, fibrosis renal, enfermedad renal crónica y enfermedad renal aguda. Tales enfermedades y/o trastornos del riñón incluyen, pero no se limitan a, nefropatía diabética, nefritis por lupus, nefropatía inducida por hipertensión, nefropatía asociada con VIH y necropatía de trasplante. Tales enfermedades y/o trastornos del hígado incluyen, pero no se limitan a, disfunción hepática atribuible a infecciones, hepatitis inducida por alcohol, trastornos del árbol biliar, e isquemia hepática.

5 Tales enfermedades y/o trastornos cardiovasculares, vasculares, o cardíacos incluyen, pero no se limitan a, insuficiencia cardíaca congestiva, fibrosis cardíaca posterior a un infarto, insuficiencia cardíaca congestiva, reperfusión/isquemia en embolia, ataques cardíacos, e hipoxia de órganos, isquemia, cardiomiopatía dilatada, miocarditis, infarto de miocardio, estenosis vascular, restenosis, aterosclerosis, disfunción eréctil masculina, síndrome de Raynaud, trombosis, y agregación plaquetaria inducida por trombina.

10 En otras realizaciones, los compuestos de la Fórmula (I) proporcionados en la presente invención son agentes inmunosupresores, y se utilizan para tratar rechazo de trasplante de órganos, rechazo crónico de trasplantes, lupus, esclerosis múltiple, artritis reumatoide, soriasis, dermatitis, enfermedad de Crohn, diabetes tipo 1 y complicaciones de la diabetes tipo 1.

10 En ciertas realizaciones, los compuestos, sales farmacéuticamente aceptables, y solvatos de los mismos, y las composiciones farmacéuticas y combinaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente invención, son inhibidores de la actividad proteína quinasa de Ros, KDR, FMS, c-FMS, FLT3, c-Kit, JAK2, JAK3, Aurora, PDGFR, Lck, TrkA, TrkB, TrkC, IGR-1R, ALK4, ALK5, y/o ALK.

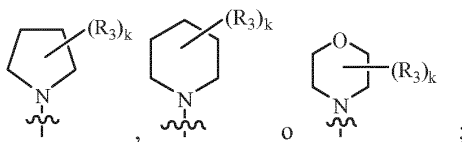
15 Los compuestos anteriormente mencionados, y las sales farmacéuticamente aceptables, y solvatos de los mismos, son compuestos que tienen estructuras de acuerdo con la Fórmula (I).



Fórmula (I)

en donde:

R¹ es



20

en donde,

X¹ y X² son ambos N y X³ y X⁴ son ambos C

k es 1, 2, o 3;

25

cada R³ es fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono y alquilo de 1 a 8 átomos de carbono sustituido con halógeno;

R²

30

es arilo de 6 a 14 átomos de carbono, heteroarilo de 2 a 13 átomos de carbono o heterocicloalquilo de 2 a 14 átomos de carbono, en donde el arilo de 6 a 14 átomos de carbono, heteroarilo de 2 a 13 átomos de carbono o heterocicloalquilo de 2 a 14 átomos de carbono de R² están opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, heterocicloalquilo de 2 a 14 átomos de carbono, heteroarilo de 2 a 13 átomos de carbono, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, -CN, -C(O)N(R⁴)₂, -N(R⁴)C(O)OR⁴, -N(R⁴)C(O)R⁴, -C(O)R⁹, -OR⁹, -C(O)OR⁹, -N(R⁴)₂, -R⁶, -OR⁶, -L1R⁵, -L1R⁶, -Y1R⁵, -Y1R⁶, -S(O)₂R⁹, -S(O)₂N(R⁴)₂, -NR⁴S(O)₂R⁴, -OC(O)R⁹, alcoxi de 1 a 8 átomos de carbono, hidroxilalquilo de 1 a 8 átomos de carbono, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono sustituido con halógeno y alcoxi de 1 a 8 átomos de carbono sustituido con halógeno;

35

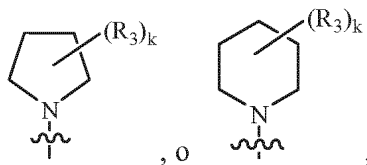
cada R⁴

es independientemente seleccionado de H, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, -L¹R⁵, -L¹R⁶, -L¹R⁸, heteroarilo de 2 a 13 átomos de carbono, arilo de 6 a 14 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 2 a 14 átomos de carbono y cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, en donde el alquilo de 1 a 8 átomos

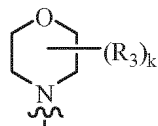
de carbono, heteroarilo de 2 a 13 átomos de carbono y cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono están opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, deuterio, $-\text{CD}_3$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^9$, $-\text{CN}$, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, $-\text{OR}^9$, $-\text{N}(\text{R}^9)_2$ y $-(\text{CH}_2)_p\text{OR}^9$;

- 5 L^1 es un enlace, alquileo de 1 a 8 átomos de carbono, alquilenilo de 2 a 8 átomos de carbono, $-\text{O}(\text{CH}_2)_p-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{N}(\text{R}^9)-$, $(\text{CH}_2)_p\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_p\text{O}(\text{CH}_2)_p-$ o $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$;
- 10 Y^1 es arileno de 6 a 14 átomos de carbono, heteroarileno de 2 a 13 átomos de carbono, cicloalquileo de 3 a 8 átomos de carbono, heterocicloalquileo de 2 a 14 átomos de carbono o alcoxileno de 1 a 8 átomos de carbono, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, heterocicloalquilo de 2 a 14 átomos de carbono, heteroarilo de 2 a 13 átomos de carbono, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{N}(\text{R}^4)\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$, $-\text{N}(\text{R}^4)\text{C}(\text{O})\text{R}^4$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^9$, $-\text{OR}^9$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$, $-\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{R}^6$, $-\text{OR}^6$, $-\text{L}^1\text{R}^5$, $-\text{L}^1\text{R}^6$, $-\text{Y}^1\text{R}^5$, $-\text{Y}^1\text{R}^6$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^9$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{NR}^4\text{S}(\text{O})_2\text{R}^4$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^9$, alcoxi de 1 a 8 átomos de carbono, hidroxilalquilo de 1 a 8 átomos de carbono, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono sustituido con halógeno y alcoxi de 1 a 8 átomos de carbono sustituido con halógeno;
- 15 R^5 es arilo de 6 a 14 átomos de carbono, heteroarilo de 2 a 13 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 2 a 14 átomos de carbono, $-\text{N}(\text{R}^9)_2$, $-\text{N}(\text{R}^9)\text{C}(\text{O})\text{R}^9$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^9)_2$, $-(\text{CH}_2)_p\text{OR}^9$ o $-\text{OR}^9$.
- 20 R^6 es arilo de 6 a 14 átomos de carbono, heteroarilo de 2 a 13 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 2 a 14 átomos de carbono, $-\text{OCH}(\text{R}^7)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^7$, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, o cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, en donde el alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, arilo de 6 a 14 átomos de carbono, heteroarilo de 2 a 13 átomos de carbono, y heterocicloalquilo de 2 a 14 átomos de carbono de R^6 están opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^9$, $-(\text{CH}_2)_p\text{OR}^9$, $-\text{L}^1\text{C}(\text{O})\text{R}^8$, $-\text{L}^1\text{R}^8$, $-\text{L}^1\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^9$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^9$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^8$, $\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{N}(\text{R}^9)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$, $-(\text{CH}_2)_p\text{N}(\text{R}^9)_2$, $-\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{N}(\text{R}^4)\text{C}(\text{O})\text{R}^4$, $\text{N}(\text{R}^4)\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$, $-(\text{CH}_2)_p\text{S}(\text{O})_2\text{R}^9$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^9$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{NR}^4\text{S}(\text{O})_2\text{R}^4$, $-\text{NR}^4\text{S}(\text{O})_2\text{R}^9$, heterocicloalquilo de 2 a 14 átomos de carbono, heteroarilo de 2 a 13 átomos de carbono, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, alqueno de 2 a 8 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 8 átomos de carbono, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono sustituido con hidroxilo, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono sustituido con halógeno y alcoxi de 1 a 8 átomos de carbono sustituido con halógeno;
- 30 o R^6 es arilo de 6 a 14 átomos de carbono, heteroarilo de 1 a 13 átomos de carbono o, heterocicloalquilo de 2 a 14 átomos de carbono o cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono que tiene un puente alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;
- 35 o R^6 es un heterocicloalquilo de 2 a 14 átomos de carbono opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, $=\text{O}$, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^9$, $-(\text{CH}_2)_p\text{OR}^9$, $-\text{L}^1\text{C}(\text{O})\text{R}^8$, $-\text{L}^1\text{R}^8$, $-\text{L}^1\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^9$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^9$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^8$, $\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{N}(\text{R}^9)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$, $-(\text{CH}_2)_p\text{N}(\text{R}^9)_2$, $-\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{N}(\text{R}^4)\text{C}(\text{O})\text{R}^4$, $-\text{N}(\text{R}^4)\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$, $-(\text{CH}_2)_p\text{S}(\text{O})_2\text{R}^9$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^9$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^4)_2$, $\text{NR}^4\text{S}(\text{O})_2\text{R}^9$, heterocicloalquilo de 2 a 14 átomos de carbono, heteroarilo de 1 a 13 átomos de carbono, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, alqueno de 2 a 8 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 8 átomos de carbono, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono sustituido con hidroxilo, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono sustituido con halógeno y alcoxi de 1 a 8 átomos de carbono sustituido con halógeno;
- 40 cada R^7 es independientemente seleccionado de H, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono y $-\text{L}^1\text{R}^8$;
- 45 R^8 es H, $-\text{N}(\text{R}^9)_2$, $-\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{SR}^9$, $-\text{CN}$, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono y heterocicloalquilo de 2 a 14 átomos de carbono, en donde el alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono y heterocicloalquilo de 2 a 14 átomos de carbono de R^8 están opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^9$, $-(\text{CH}_2)_p\text{OR}^9$, $-\text{L}^1\text{C}(\text{O})\text{R}^8$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^9$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^9$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$, $-\text{N}(\text{R}^9)_2$, $-\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{N}(\text{R}^4)\text{C}(\text{O})\text{R}^4$, $-\text{N}(\text{R}^4)\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^9$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^4)_2$, y $-\text{NR}^4\text{S}(\text{O})_2$;
- 50 cada R^9 es independientemente seleccionado de H, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono y alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, y
- cada p es independientemente 1, 2, 3, 4, 5 o 6.

En ciertas realizaciones R^1 es



mientras que en otra realización R^1 es



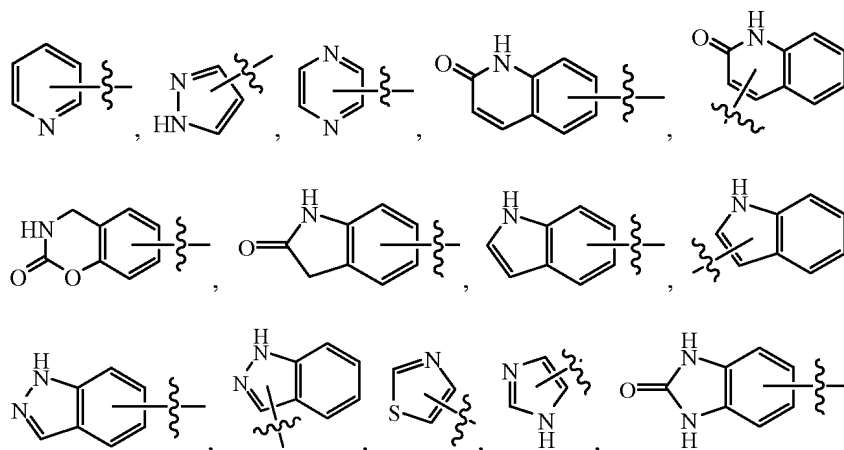
- 5 En ciertas realizaciones, R^3 es fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre flúor y alquilo de 1 a 8 átomos de carbono.

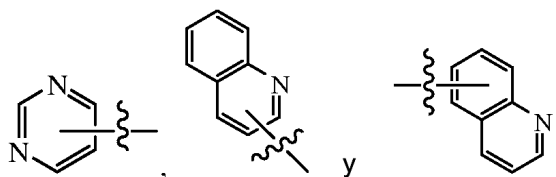
- 10 En ciertas realizaciones R^2 es arilo de 6 a 14 átomos de carbono o heteroarilo de 2 a 13 átomos de carbono, en el que el arilo de 6 a 14 átomos de carbono y heteroarilo de 2 a 13 átomos de carbono de R^2 están opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alqueno heterocicloalquilo de 2 a 14 átomos de carbono, heteroarilo de 2 a 13 átomos de carbono, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{N}(\text{R}^4)\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$, $-\text{N}(\text{R}^4)\text{C}(\text{O})\text{R}^4$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^9$, $-\text{OR}^9$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$, $-\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{R}^6$, $-\text{OR}^6$, $-\text{L}^1\text{R}^5$, $-\text{L}^1\text{R}^6$, $-\text{Y}^1\text{R}^5$, $-\text{Y}^1\text{R}^6$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^9$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{NR}^4\text{S}(\text{O})_2\text{R}^4$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^9$, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, hidroxialquilo de 1 a 8 átomos de carbono, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono sustituido con halógeno y alcoxi de 1 a 8 átomos de carbono sustituido con halógeno.

- 15 En ciertas realizaciones R^2 es arilo de 6 a 14 átomos de carbono o heteroarilo de 2 a 13 átomos de carbono, en donde el arilo de 6 a 14 átomos de carbono y heteroarilo de 2 a 13 átomos de carbono de R^2 están opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre halógeno, heterocicloalquilo de a 14 átomos de carbono, heteroarilo de 1 a 13 átomos de carbono, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{N}(\text{R}^4)\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$, $-\text{N}(\text{R}^4)\text{C}(\text{O})\text{R}^4$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^9$, $-\text{OR}^9$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$, $-\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{R}^6$, $-\text{OR}^6$, $-\text{L}^1\text{R}^5$, $-\text{L}^1\text{R}^6$, $-\text{Y}^1\text{R}^5$, $-\text{Y}^1\text{R}^6$ y $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^9$.
- 20

- 25 En ciertas realizaciones el arilo de 6 a 14 átomos de carbono de R^2 es fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, heterocicloalquilo de 2 a 14 átomos de carbono, heteroarilo de 2 a 13 átomos de carbono, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{N}(\text{R}^4)\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$, $-\text{N}(\text{R}^4)\text{C}(\text{O})\text{R}^4$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^9$, $-\text{OR}^9$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$, $-\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{R}^6$, $-\text{OR}^6$, $-\text{L}^1\text{R}^5$, $-\text{L}^1\text{R}^6$, $-\text{Y}^1\text{R}^5$, $-\text{Y}^1\text{R}^6$ y $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^9$.

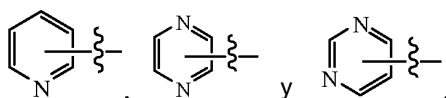
En ciertas realizaciones el heteroarilo de 2 a 13 átomos de carbono de R^2 se selecciona de





5 en donde cada uno está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, heterocicloalquilo de 2 a 14 átomos de carbono, heteroarilo de 2 a 13 átomos de carbono, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{N}(\text{R}^4)\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$, $-\text{N}(\text{R}^4)\text{C}(\text{O})\text{R}^4$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^9$, $-\text{OR}^9$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$, $-\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{R}^6$, $-\text{OR}^6$, $-\text{L}^1\text{R}^5$, $-\text{L}^1\text{R}^6$, $-\text{Y}^1\text{R}^5$, $-\text{Y}^1\text{R}^6$ y $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^9$.

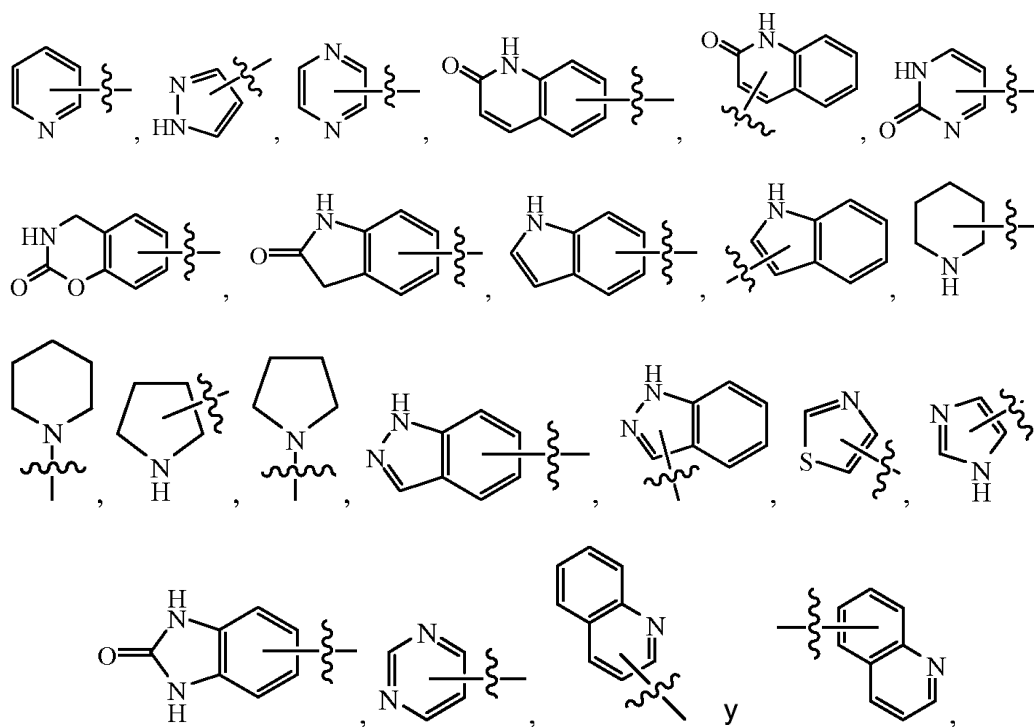
En ciertas realizaciones de los compuestos mencionados anteriormente de Fórmula (I), el heteroarilo de 2 a 13 átomos de carbono de R^2 se selecciona de



10 en donde cada uno está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, heterocicloalquilo de 2 a 14 átomos de carbono, heteroarilo de 2 a 13 átomos de carbono, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{N}(\text{R}^4)\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$, $-\text{N}(\text{R}^4)\text{C}(\text{O})\text{R}^4$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^9$, $-\text{OR}^9$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$, $-\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{R}^6$, $-\text{OR}^6$, $-\text{L}^1\text{R}^5$, $-\text{L}^1\text{R}^6$, $-\text{Y}^1\text{R}^5$, $-\text{Y}^1\text{R}^6$ y $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^9$.

15 En ciertas realizaciones de los compuestos mencionados anteriormente de Fórmula (I), R^6 es heteroarilo de 2 a 13 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 2 a 14 átomos de carbono, $-\text{OCH}(\text{R}^7)_2$, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, o cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, en donde el alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, heteroarilo de 1 a 13 átomos de carbono, y heterocicloalquilo de 2 a 14 átomos de carbono de R^6 están opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^9$, $-(\text{CH}_2)_p\text{OR}^9$, $-\text{L}^1\text{C}(\text{O})\text{R}^8$, $-\text{L}^1\text{R}^8$, $-\text{L}^1\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^9$, $-\text{N}(\text{R}^9)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{N}(\text{R}^4)\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$, $-\text{N}(\text{R}^4)\text{C}(\text{O})\text{R}^4$, $-\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^9$, heterocicloalquilo de 2 a 14 átomos de carbono, heteroarilo de 2 a 13 átomos de carbono, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, alqueno de 2 a 8 átomos de carbono, y alquilo de 1 a 8 átomos de carbono sustituido con hidroxilo.

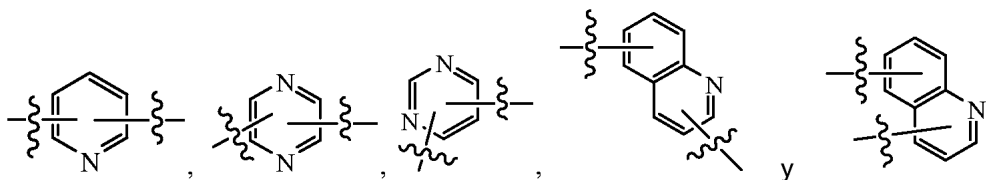
20 En ciertas realizaciones de los compuestos mencionados anteriormente de Fórmula (I), R^6 se selecciona de



25

5 en donde cada uno está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^9$, $-(\text{CH}_2)_p\text{OR}^9$, $-\text{L}^1\text{C}(\text{O})\text{R}^8$, $-\text{L}^1\text{R}^8$, $-\text{L}^1\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^9$, $-\text{N}(\text{R}^9)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{N}(\text{R}^4)\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$, $-\text{N}(\text{R}^4)\text{C}(\text{O})\text{R}^4$, $-\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^9$, heterocicloalquilo de 2 a 14 átomos de carbono, heteroarilo de 1 a 13 átomos de carbono, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, alqueno de 2 a 8 átomos de carbono, y alquilo de 1 a 8 átomos de carbono sustituido con hidroxilo.

En ciertas realizaciones de los compuestos mencionados anteriormente de Fórmula (I), Y^1 es arileno de 6 a 14 átomos de carbono o heteroarileno de 2 a 13 átomos de carbono, mientras que en otras realizaciones Y^1 se selecciona de



10 En ciertas realizaciones de los compuestos mencionados anteriormente de Fórmula (I), cada R^4 se selecciona independientemente entre H, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, arilo de 6 a 14 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 2 a 14 átomos de carbono, $-\text{L}^1\text{R}^5$, $-\text{L}^1\text{R}^6$ y cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, en donde el alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, arilo de 6 a 14 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 2 a 14 átomos de carbono, y cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono están opcionalmente sustituidos con $-(\text{CH}_2)_p\text{OR}^9$.

15 En ciertas realizaciones de los compuestos mencionados anteriormente de Fórmula (I), R^5 es arilo de 6 a 14 átomos de carbono, heteroarilo de 2 a 13 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 2 a 14 átomos de carbono, $-\text{N}(\text{R}^9)_2$, $-\text{N}(\text{R}^9)\text{C}(\text{O})\text{R}^9$, $-(\text{CH}_2)_p\text{OR}^9$, o $-\text{OR}^9$.

En ciertas realizaciones de los compuestos mencionados anteriormente de Fórmula (I), R^7 es $-\text{L}^1\text{R}^8$. En ciertas realizaciones de los compuestos mencionados anteriormente de Fórmula (I), R^8 es $-\text{N}(\text{R}^9)$, o $-\text{CN}$.

20 Los compuestos, sales farmacéuticamente aceptables, y solvatos de los mismos, y composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente invención, también incluyen todas las variaciones isotópicas adecuadas de estos compuestos, y las sales farmacéuticamente aceptables, y solvatos, y las composiciones farmacéuticas. Una variación isotópica de un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se define como una en donde al menos un átomo es reemplazado por un átomo que tiene el mismo número atómico pero una masa atómica diferente de la masa atómica usualmente encontrada en la naturaleza. Los ejemplos de los isótopos que se pueden incorporar en los compuestos de la invención y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen, pero no se limitan a, isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno y oxígeno, tales como ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{17}O , ^{18}O , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl y ^{123}I . Ciertas variaciones isotópicas de los compuestos de la invención y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, por ejemplo, aquéllos en donde se incorpora un isótopo radioactivo, tal como ^3H o ^{14}C , son útiles en los estudios de distribución de fármacos y/o de sustratos en el tejido. En los ejemplos particulares, se pueden utilizar los isótopos ^3H y ^{14}C por su facilidad de preparación y de ser detectados. En otros ejemplos, la sustitución con isótopos, tales como ^2H , puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas que resultan de la mayor estabilidad metabólica, tales como una mayor vida media in vivo o requerimientos de dosificación reducidos. Las variaciones isotópicas de los compuestos, y las sales farmacéuticamente aceptables, y solvatos de los mismos, y las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente invención, se preparan mediante procedimientos convencionales utilizando las variaciones isotópicas apropiadas de los reactivos adecuados. Las variaciones isotópicas de los compuestos tienen el potencial de cambiar el destino metabólico del compuesto y/o de crear pequeños cambios en las propiedades físicas, tales como la hidrofobicidad, y similares. La variación isotópica tiene el potencial para mejorar la eficacia y la seguridad, para mejorar la biodisponibilidad y la vida media, para alterar el enlace de proteína, para cambiar la biodistribución, para aumentar la proporción de metabolitos activos, y/o para disminuir la formación de metabolitos reactivos o tóxicos.

40 Procesos para la elaboración de los compuestos de Fórmula (I)

Los procedimientos generales para la preparación de los compuestos de la Fórmula (I) se describen en los Ejemplos que se encuentran más adelante. En las reacciones descritas, se pueden proteger los grupos funcionales reactivos, por ejemplo, los grupos hidroxilo, amino, imino, tio, o carboxilo, en donde se deseen estos en el producto final, para evitar su participación indeseada en las reacciones. Se pueden utilizar los grupos protectores convencionales de acuerdo con las prácticas estándar (véase, por ejemplo, T.W. Greene y P. G. M. Wuts en "Protective Groups in Organic Chemistry", John Wiley and Sons, 1991).

50 En ciertas realizaciones, los compuestos de la Fórmula (I) descritos en la presente invención se preparan como una sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable, mediante la reacción de la forma de base libre del compuesto de la Fórmula (I) con un ácido orgánico o un ácido inorgánico farmacéuticamente aceptable. En otras realizaciones, una sal de adición básica farmacéuticamente aceptable de los compuestos de la Fórmula (I) descritos en la presente invención,

5 se prepara mediante la reacción de la forma del ácido libre del compuesto de la Fórmula (I) con una base orgánica o una base inorgánica farmacéuticamente aceptable. De forma alternativa, las formas de sal de los compuestos de la Fórmula (I) descritos en la presente invención, se preparan utilizando sales de los materiales de partida o compuestos intermedios. En ciertas realizaciones, los compuestos de la Fórmula (I) descritos en la presente invención están en la forma de otras sales, incluyendo, pero no limitándose a, oxalatos y trifluoroacetatos. En ciertas realizaciones, se forman hemisales de ácidos y bases, por ejemplo, sales de hemisulfato y de hemicalcio.

10 Los ácidos orgánicos o los ácidos inorgánicos farmacéuticamente aceptables utilizados para formar las sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la Fórmula (I) incluyen, pero no se limitan a, ácido fluorhídrico, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido propiónico, ácido butírico, ácido caprílico, ácido dicloroacético, ácido hipúrico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido málico, ácido glucónico, ácido mandélico, ácido maleico, ácido succínico, ácido adípico, ácido aspártico, ácido fumárico, ácido glutámico, ácido malónico, ácido sebácico, ácido salicílico, ácido hexanoico, ácido benzoico, ácido p-cloro-benzoico, ácido nicotínico, ácido difenilacético, ácido trifenilacético, ácido o-hidroxibenzoico, ácido p-hidroxibenzoico, ácido 1-hidroxinaftaleno-2-carboxílico o ácido 3-hidroxinaftaleno-2-carboxílico, ácidos sulfónicos, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido etano-1,2-disulfónico, ácido 2-hidroxi-etanosulfónico, (+)-ácido canfor-10-sulfónico, ácido naftaleno-2-sulfónico, ácido naftaleno-1,5-disulfónico y ácido p-toluenosulfónico. Los solvatos farmacéuticamente aceptables son en términos generales los hidratos.

20 Tales sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la Fórmula (I) incluyen, pero no se limitan a, una sal de bromhidrato, clorhidrato, sulfato, nitrato, succinato, maleato, formato, acetato, adipato, besilato, bicarbonato/carbonato, propionato, fumarato, citrato, tartrato, lactato, benzoato, salicilato, glutamato, aspartato, p-toluenosulfonato, bencenosulfonato, metanosulfonato, etanosulfonato, naftalenosulfonato (por ejemplo, 2-naftalenosulfonato), hexanoato, o sales de bisulfato/sulfato, borato, camsilato, ciclamato, edisilato, esilato, gluceptato, gluconato, glucuronato, hexafluorofosfato, hibenzato, clorhidrato/cloruro, bromhidrato/bromuro, yodhidrato/yoduro, isetionato, lactato, malato, malonato, mesilato, metilsulfato, naftilato, 2-napsilato, nicotinato, orotato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/fosfato ácido/fosfato diácido, piroglutamato, sacarato, estearato, tanato, tosilato, trifluoroacetato y xinofoato.

25 Tales sales de adición básica farmacéuticamente aceptables de un compuesto de la Fórmula (I) incluyen, pero no se limitan a, las sales de aluminio, amonio, arginina, benzatina, calcio, colina, dietilamina, diolamina, glicina, lisina, magnesio, meglumina, olamina, potasio, sodio, trometamina, etanolaminas, bencilaminas, piridina, benetamina, dietanolamina, 4-(2-hidroxi-etil)-morfolina, 1-(2-hidroxi-etil)pirrolidina, N-metil-glutamina, piperazina, trietanolamina y zinc.

30 En ciertas realizaciones, las formas de ácido libre o de base libre de los compuestos de la Fórmula (I) descritas en la presente invención, se preparan a partir de la correspondiente forma de sal de adición básica o de sal de adición ácida, respectivamente. Por ejemplo un compuesto de Fórmula (I) en una forma de sal de adición ácida se convierte en la base libre correspondiente mediante el tratamiento con una base adecuada (a manera de ejemplo solamente, una solución de hidróxido de amonio, de hidróxido de sodio, y similares). Por ejemplo, un compuesto de la Fórmula (I) en una forma de sal de adición básica se convierte en el ácido libre correspondiente mediante el tratamiento con un ácido adecuado (a manera de ejemplo solamente, ácido clorhídrico).

35 En ciertas realizaciones, los compuestos de la Fórmula (I) descritos en la presente invención, en una forma no oxidada, se preparan a partir de los N-óxidos de los compuestos de Fórmula (I) mediante el tratamiento con un agente reductor (a manera de ejemplo solamente, azufre, dióxido de azufre, trifenilfosfina, borohidruro de litio, borohidruro de sodio, tricloruro o tribromuro de fósforo, o similares), en un solvente orgánico inerte adecuado (a manera de ejemplo solamente, acetonitrilo, etanol, dioxano acuoso, o similares) de 0 a 80°C.

40 Los derivados de profármacos de compuestos de Fórmula (I) descritos en la presente invención, se preparan empleando métodos conocidos por aquéllos ordinariamente capacitados en la técnica (por ejemplo, para mayores detalles, véase Saulnier y colaboradores (1994), Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, Volumen 4, página 1985). Por ejemplo, los profármacos apropiados se preparan mediante la reacción de un compuesto que no forma derivado de la Fórmula (I) con un agente de carbamitación adecuado (a manera de ejemplo solamente, clorurato de 1,1-aciloxi-
45 alquil-carbano, carbonato de para-nitrofenilo, o similares).

50 En ciertas realizaciones, los compuestos de la Fórmula (I) descritos en la presente invención, se preparan como derivados protegidos empleando los métodos conocidos por aquéllos ordinariamente capacitados en la técnica. Se puede encontrar una descripción detallada de las técnicas aplicables para la creación de los grupos protectores y su remoción en T. W. Greene, "Protecting Groups in Organic Chemistry," 3a Edición, John Wiley y Sons, Inc., 1999.

55 En ciertas realizaciones, los compuestos de la Fórmula (I) descritos en la presente invención, se preparan o se forman como solvatos (por ejemplo, hidratos). En ciertas realizaciones, se preparan hidratos de los compuestos de la Fórmula

(I) mediante recristalización a partir de una mezcla de solventes acuosos/orgánicos, utilizando solventes orgánicos tales como dioxina, tetrahidrofurano, o metanol.

5 En ciertas realizaciones, los compuestos de la Fórmula (I) proporcionados en la presente invención, se preparan como una mezcla racémica. En ciertas realizaciones, los compuestos de la Fórmula (I) descritos en la presente invención, se preparan como sus estereoisómeros individuales. En ciertas realizaciones, los compuestos de la Fórmula (I) proporcionados en la presente invención, se preparan como una mezcla racémica, y se obtienen sus estereoisómeros individuales utilizando cromatografía quiral, incluyendo, pero no limitándose a, cromatografía líquida quiral. En otras realizaciones, los compuestos de la Fórmula (I) descritos en la presente invención, se preparan como sus estereoisómeros individuales mediante la reacción de una mezcla racémica del compuesto con un agente de resolución ópticamente activo para formar un par de compuestos diastereoisoméricos, se separan los diastereómeros, y se recuperan los enantiómeros ópticamente puros. En ciertas realizaciones, la resolución de los enantiómeros se lleva a cabo utilizando derivados diastereoméricos covalentes de los compuestos de la Fórmula (I), o mediante la utilización de complejos disociables (por ejemplo, sales diastereoméricas cristalinas). Los diastereómeros tienen distintas propiedades físicas (por ejemplo, puntos de fusión, puntos de ebullición, solubilidad, reactividad, etc.), y se separan fácilmente aprovechando estas diferencias. En ciertas realizaciones, los diastereómeros se separan mediante cromatografía, o mediante técnicas de separación/resolución, basándose en las diferencias en la solubilidad. Luego se recupera el enantiómero ópticamente puro, junto con el agente de resolución, por cualquier medio práctico que no de lugar a racemización. Se puede encontrar una descripción más detallada de las técnicas aplicables a la resolución de estereoisómeros de los compuestos a partir de su mezcla racémica en Jean Jacques, Andre Collet, Samuel H. Wilen, "Enantiomers, Racemates y Resolutions", John Wiley y Sons, Inc., 1981.

Los compuestos de la Fórmula (I) se proporcionan en una forma sustancialmente pura. En ciertas realizaciones, los compuestos de la Fórmula (I) son al menos 60% puros. En ciertas realizaciones, los compuestos de la Fórmula (I) son al menos 75% puros. En ciertas realizaciones, los compuestos de la Fórmula (I) son al menos 85% puros. En ciertas realizaciones, los compuestos de la Fórmula (I) son al menos 98% puros (los porcentajes son en base peso por peso).

25 Los compuestos de la Fórmula (I) se elaboran mediante los procesos descritos en la presente invención, y como se ilustra en los Ejemplos. En ciertas realizaciones, los compuestos de la Fórmula (I) se elaboran mediante:

(a) convertir opcionalmente un compuesto de la invención en una sal farmacéuticamente aceptable;

(c) convertir opcionalmente una forma de sal de un compuesto de la invención en una forma que no es de sal;

30 (d) convertir opcionalmente una forma no oxidada de un compuesto de la invención en un N-óxido farmacéuticamente aceptable;

(e) convertir opcionalmente una forma de N-óxido de un compuesto de la invención en su forma no oxidada;

(f) resolver opcionalmente un isómero individual de un compuesto de la invención a partir de una mezcla de isómeros;

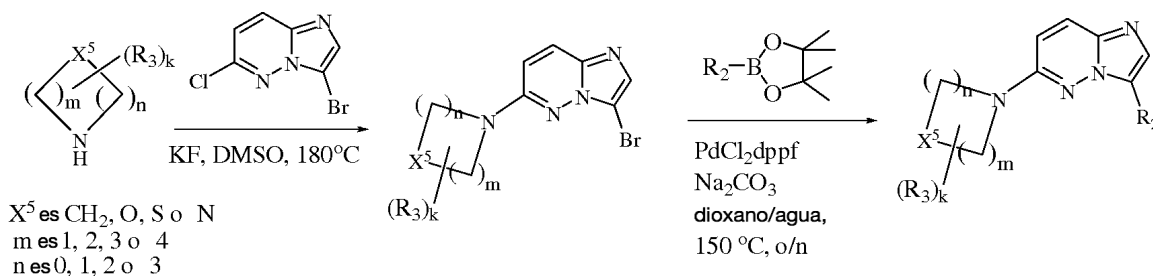
(g) convertir opcionalmente un compuesto que no forma derivado de la invención en un derivado de profármaco farmacéuticamente aceptable; y

35 (h) convertir opcionalmente un derivado de profármaco de un compuesto de la invención en su forma que no forma derivado.

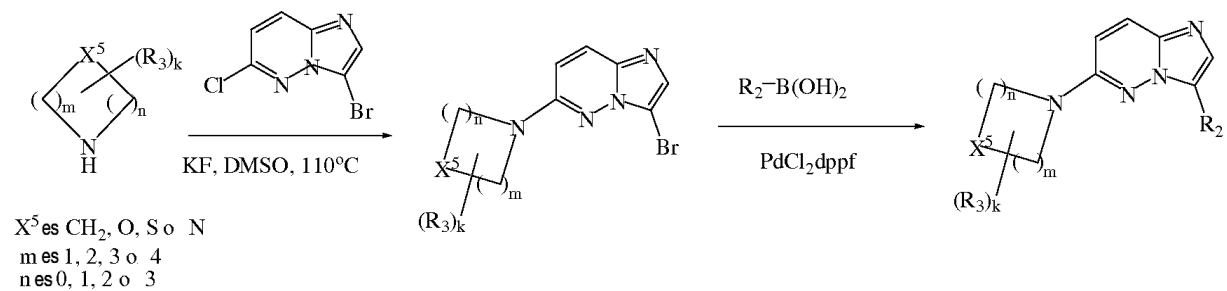
Los ejemplos no limitantes de los esquemas sintéticos utilizados para la elaboración de los compuestos de la Fórmula (I) descritos en la presente invención, se ilustran en los esquemas de reacción (I) a (V), en donde n, m, k, X⁵, R² y R³ son como se definen en la presente invención.

40

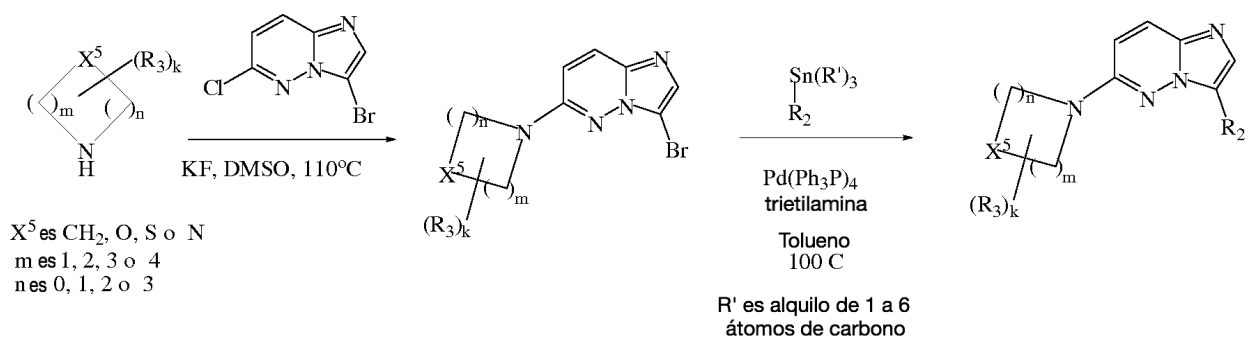
Esquema de Reacción (I)



Esquema de Reacción (II)

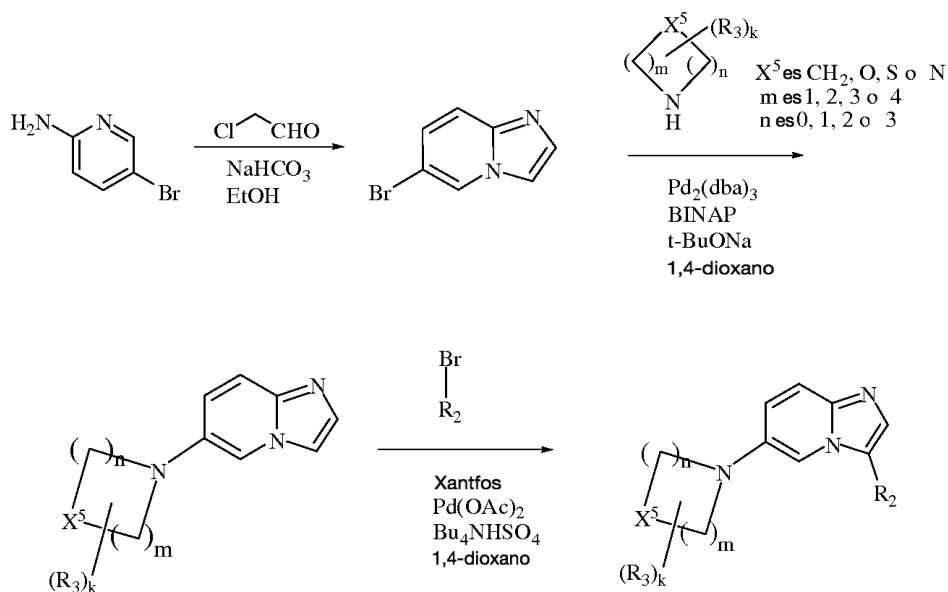


Esquema de Reacción (III)

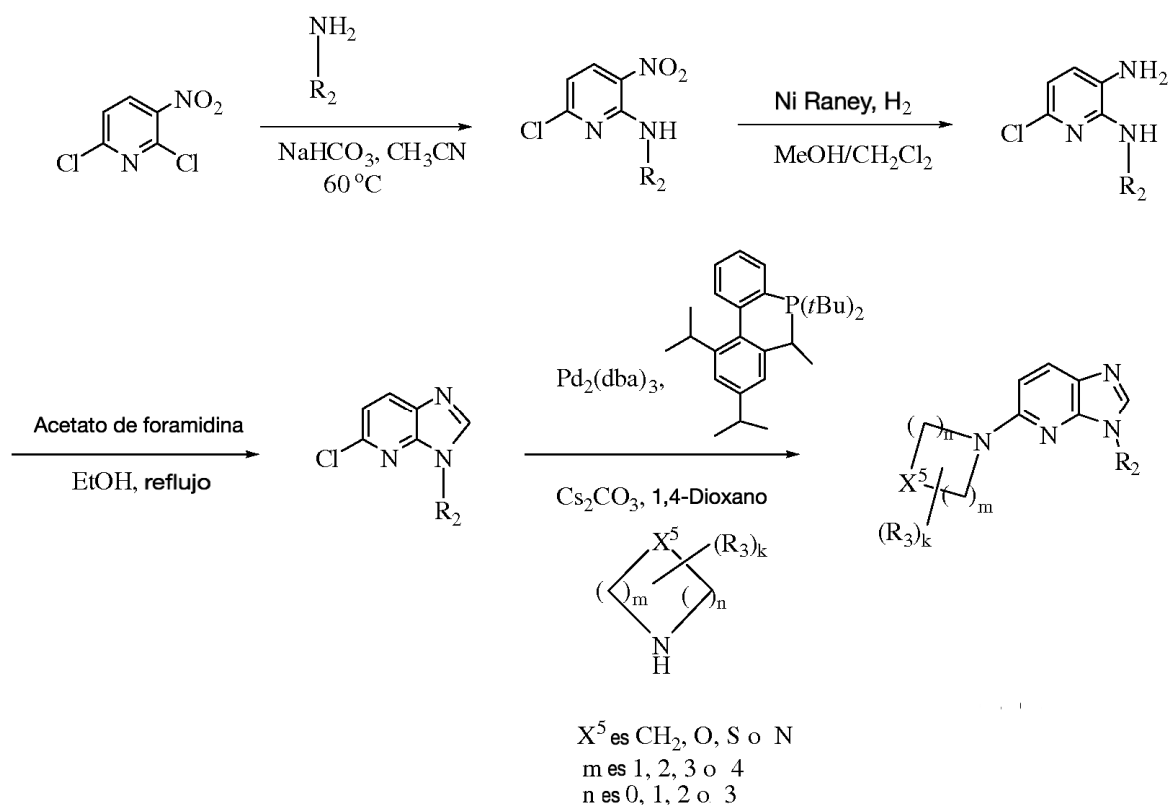


5

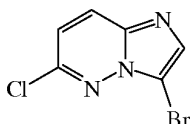
Esquema de Reacción (IV)



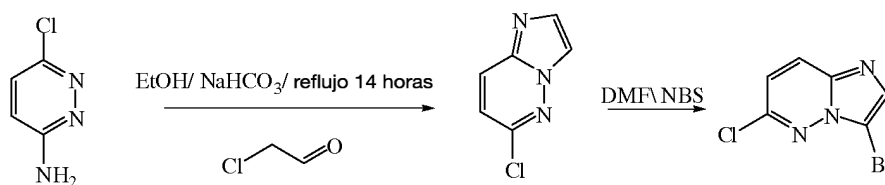
Esquema de Reacción (V)



Un ejemplo no limitante de la síntesis del compuesto intermedio



se muestra a continuación:



5

Farmacología y utilidad

10

Las proteína quinasas (PTK) juegan un papel central en la regulación de una amplia variedad de procesos celulares, y en el mantenimiento del control sobre la función celular. Las proteína quinasas catalizan y regulan el proceso de fosforilación, en donde las quinasas unen covalentemente los grupos fosfato a las proteínas o lípidos objetivo en respuesta a una variedad de señales extracelulares. Los ejemplos de estos estímulos incluyen hormonas, neurotransmisores, factores de crecimiento y diferenciación, eventos del ciclo celular, estrés ambiental y estrés nutricional. Un estímulo extracelular puede afectar una o más respuestas celulares relacionadas con el crecimiento celular, migración, diferenciación, secreción de hormonas, activación de factores de transcripción, contracción muscular, metabolismo de glucosa, control de la síntesis de proteínas, y regulación del ciclo celular.

15

Muchas enfermedades están asociadas con respuestas celulares anormales desencadenadas por los eventos mediados por la proteína quinasa. Estas enfermedades incluyen, pero no se limitan a, enfermedades autoinmunes, enfermedades inflamatorias, enfermedades de los huesos, enfermedades metabólicas, enfermedades neurológicas y neurodegenerativas, cáncer, enfermedades cardiovasculares, enfermedades respiratorias, alergias y asma, enfermedad de Alzheimer, y enfermedades relacionadas con hormonas.

Los ejemplos de proteína tirosina quinasas incluyen, pero no se limitan a:

(a) tirosina quinasas, tales como Irk, IGFR-1, Zap-70, Bmx, Btk, CHK (quinasa homóloga de Csk), CSK (quinasa Src del terminal C), Itk-1, Src (c-Src, Lyn, Fyn, Lck, Syk, Hck, Yes, Blk, Fgr, y Frk), Tec, Txk/le, Abl, EGFR (EGFR-1/ErbB-1, ErbB-2/NEU/HER-2, ErbB-3, y ErbB-4), FAK, FGF1R (también FGFR1 o FGR-1), FGF2R (también FGR-2), MET (también Met-I o c-MET), PDGFR (α y β), Tie-1, Tie-2 (también Tek-1 o Tek), VEGFR1 (también FLT-1), c-FMS, VEGFR2 (también KDR), FLT-3, FLT-4, c-KIT, JAK1, JAK2, JAK3, TYK2, LOK, RET, Ros, TRKA, TRKB, TRKC, PYK2, ALK (quinasa de linfoma anaplásico), EPHA (1-8), EPHB (1-6), RON, Fes, Fer, o EPHB4 (también EPHB4-1), y

(b) serina/treonina quinasas, tales como Aurora, c-RAF, SGK, quinasas MAP (por ejemplo, MKK4, MKK6, etc.), SAPK2 α , SAPK2 β , Ark, ATM (1-3), CamK (1-IV), CamKK, Chk1 y 2 (quinasas de punto de control), CKI, CK2, Erk, IKK-I (también IKK-ALFA o CHUK), IKK-2 (también IKK-BETA), Ilk, Jnk (1-3), LimK (1 y 2), MLK3Raf (A, B, y C), CDK (1-10), PKC (incluyendo todos los subtipos de PKC), Plk (1-3), NIK, Pak (1-3), PDK1, PKR, RhoK, RIP, RIP-2, GSK3 (α y β), PKA, P38, Erk (1-3), PKB (incluyendo todos los subtipos de PKB) (también AKT-1, AKT-2, AKT-3, o AKT3-1), IRAK1, FRK, SGK, TAK1 y Tp1-2 (también COT).

La fosforilación modula o regula una variedad de procesos celulares, tales como proliferación, crecimiento, diferenciación, metabolismo, apoptosis, motilidad, transcripción, traducción y otros procesos de señalización. Se ha observado una actividad aberrante o excesiva de PTK en muchos estados de enfermedad, incluyendo, pero no limitándose a, trastornos proliferativos benignos y malignos, enfermedades resultantes de una activación inapropiada del sistema inmune, y enfermedades resultantes de una activación inapropiada del sistema nervioso. Las enfermedades y condiciones de enfermedad específicas incluyen, pero no se limitan a, trastornos autoinmunes, rechazo de aloinjerto, enfermedad del injerto contra el huésped, retinopatía diabética, neovascularización coroidea debida a degeneración macular relacionada con la edad, soriasis, artritis, osteoartritis, artritis reumatoide, invasión de pannus sinovial en artritis, esclerosis múltiple, miastenia grave, obesidad, diabetes mellitus, angiopatía diabética, retinopatía de precocidad, hemangiomas infantiles, cáncer de pulmón de células pequeñas, de vejiga, y de cabeza y cuello, cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer gástrico y pancreático, soriasis, fibrosis, artritis reumatoide, aterosclerosis, restenosis, enfermedad autoinmune, alergia, enfermedades respiratorias, asma, rechazo de trasplante, inflamación, trombosis, proliferación de vasos retinianos, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, enfermedades de los huesos, rechazo de trasplante o rechazo de trasplante de médula ósea, lupus, pancreatitis crónica, caquexia, choque séptico, enfermedades o trastornos fibroproliferativos y de diferenciación de la piel, enfermedades del sistema nervioso central, enfermedades neurodegenerativas, trastornos o condiciones relacionadas con daño de los nervios y degeneración de axones después de una lesión cerebral o de la médula espinal, cáncer agudo o crónico, enfermedades oculares, infecciones virales, enfermedad cardíaca, enfermedades del pulmón o pulmonares, o enfermedades del riñón o renales, y bronquitis.

Las tirosina quinasas se pueden clasificar ampliamente como proteína tirosina quinasas de tipo receptor (que tienen dominios extracelulares, transmembrana, e intracelulares), o de tipo no receptor (que son completamente intracelulares). La activación inapropiada o incontrolada de muchas de estas quinasas (actividad aberrante de la proteína tirosina quinasa), por ejemplo, por sobreexpresión o mutación, da como resultado un crecimiento celular incontrolado. Se ha encontrado que muchas de las proteínas tirosina quinasas, ya sean tirosina quinasas receptoras o no receptoras, están involucradas en las rutas de señalización celular involucradas en numerosas condiciones patógenas, incluyendo, pero no limitándose a, inmunomodulación, inflamación, o trastornos proliferativos, tales como cáncer.

Los compuestos de la invención se detectan contra un panel de quinasas (de tipo silvestre y/o mutaciones de las mismas), y modulan la actividad de al menos un miembro del panel de quinasas. Los ejemplos de quinasas que son inhibidas por los compuestos y composiciones farmacéuticas que se proporcionan en la presente invención, y contra las cuales son útiles los métodos descritos en la presente incluyen, pero no se limitan a, las proteína quinasas Ros, KDR, c-FMS, FLT3, c-Kit, JAK2, JAK3, Aurora, PDGFR, Lck, TrkA, TrkB, TrkC, IGF-1R, y/o ALK, y las formas mutantes de las mismas. Como tales, los compuestos y composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente invención son útiles para el tratamiento de las enfermedades o trastornos en donde estas quinasas contribuyan a la patología y/o sintomatología de una enfermedad o trastorno asociado con tales quinasas. Tales enfermedades o trastornos incluyen, pero no se limitan a, cáncer pancreático, carcinoma papilar de tiroides, carcinoma de ovario, carcinoma quístico de adenoides humanas, cáncer de pulmón de células no pequeñas, carcinoma de mama secretor, fibrosarcoma congénito, nefroma mesoblástico congénito, leucemia mielógena aguda, soriasis, metástasis, dolor relacionado con cáncer, y neuroblastoma.

Tirosina quinasas receptoras (RTK).

Las tirosina quinasas receptoras (RTK) comprenden una gran familia de receptores transmembrana con diversas actividades biológicas. Se ha identificado una cantidad de subfamilias de RTK distintas, incluyendo, pero no limitándose a, la familia de receptores ALK, la familia de receptores del EGF, la familia de receptores de insulina, la familia de receptores del PDGF, la familia de receptores del FGF, la familia de receptores del VEGF, la familia de receptores del HGF, la familia de receptores Trk, la familia de receptores EPH, la familia de receptores AXL, la familia de receptores

LTK, la familia de receptores TIE, la familia de receptores ROR, la familia de receptores DDR, la familia de receptores RET, la familia de receptores KLG, la familia de receptores RYK, y la familia de receptores MuSK.

5 Se ha demostrado que las tirosina quinasas receptoras no solamente son reguladores clave de los procesos celulares normales, sino que también tienen una función crítica en el desarrollo y progreso de muchos tipos de cáncer. La familia de tirosina quinasas receptoras (RTK) incluye receptores que son cruciales para el crecimiento y la diferenciación de una variedad de tipos de células. La función intrínseca de la transducción de señales mediada por RTK es iniciada por la interacción extracelular con un factor de crecimiento específico (ligando), típicamente seguida por la dimerización del receptor, el estímulo de la actividad intrínseca de la proteína tirosina quinasa, y la transfosforilación del receptor. De esta forma se crean sitios de enlace para las moléculas de transducción de señales intracelulares, y conducen a la formación de complejos con un espectro de moléculas de señalización citoplasmáticas que facilitan la respuesta celular apropiada, tal como, a manera de ejemplo solamente, la división celular, la diferenciación, los efectos metabólicos, y los cambios en el microambiente extracelular.

Familia de la quinasa receptora de tropomiosina (Trk)

15 Las tirosina quinasas receptoras de la familia Trk (genes NTRK), TrkA (NTRK1), TrkB (NTRK2), y TrkC (NTRK3), son los receptores de señalización que median las acciones biológicas de las hormonas peptídicas de la familia de la neurotrofina. Los receptores Trk son receptores enlazados a la membrana que, a través de varias cascadas de señales, controlan el crecimiento y la sobrevivencia neuronal, y la diferenciación, migración y metástasis de las células tumorales. La familia de factores de crecimiento de neurotrofina incluye al factor de crecimiento de nervios (NGF), al factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), y dos neurotrofinas (NT), NT-3 y NT-4. Las neurotrofinas son críticas para el funcionamiento del sistema nervioso, y la activación de los receptores Trk mediante el enlace de neurotrofina conduce a la activación de las cascadas de señales que dan como resultado la promoción de la sobrevivencia y otra regulación funcional de las células. Cada tipo de neurotrofina tiene una afinidad de enlazamiento diferente hacia su receptor Trk correspondiente, y después del enlace de la neurotrofina, los receptores Trk se fosforilan ellos mismos y a los miembros de la ruta de MAPK. Las diferencias en la señalización iniciada por estos distintos tipos de receptores son importantes para la generación de diversas respuestas biológicas.

20 Los receptores quinasa de la familia Trk promueven la tumorigénesis y son capaces de controlar el crecimiento y la sobrevivencia de las células tumorales, así como su diferenciación, migración y metástasis. Los receptores Trk están sobreplicados en el desarrollo y progreso del cáncer, a través de la sobreexpresión ya sea del receptor, de su ligando (NGF, BDNF, NT-3, y NT-4), o ambos. En muchos casos, la alta expresión de Trk está asociada con un comportamiento tumoral agresivo, con un pronóstico pobre, y con metástasis. Por consiguiente, las enfermedades y trastornos relacionados con los receptores Trk resultan a partir de: 1) la expresión del(de los) receptor(es) Trk en células que normalmente no expresan estos receptores; 2) la expresión del(de los) receptor(es) Trk por parte de las células que normalmente no expresan estos receptores; 3) la expresión aumentada del(de los) receptor(es) Trk, que conduce a una proliferación celular indeseada; 4) la expresión aumentada del(de los) receptor(es) Trk, que conduce a la supervivencia de células independientes de adhesión; 5) las mutaciones que conducen a una activación constitutiva del(de los) receptor(es) Trk; 6) la sobreestimulación del(de los) receptor(es) Trk, debido a una cantidad anormalmente alta de, o a mutaciones en, el(los) receptor(es) Trk, y/o 7) una cantidad anormalmente alta de la actividad del(de los) receptor(es) Trk, debido a una cantidad anormalmente alta de, o a mutaciones en, el(los) receptor(es) Trk.

40 Se han encontrado anomalías genéticas, es decir, mutaciones puntuales y reordenamientos cromosómicos que involucran tanto a los genes que expresan TrkB como TrkC, en una variedad de tipos de cáncer. En un enfoque amplio del quinoma para identificar mutantes puntuales en tirosina quinasas, se encontraron mutaciones en los genes que expresan TrkB y TrkC en las líneas celulares y en muestras primarias de los pacientes con cáncer colorrectal. Además, se han encontrado translocaciones cromosómicas que involucran a los genes que expresan TrkA y TrkB, en varios tipos diferentes de tumores. Los reordenamientos genéticos que involucran a los genes que expresan TrkA y un conjunto de diferentes compañeros de fusión (TPM3, TPR, TFG) son una indicación de un subconjunto de cánceres papilares de tiroides. Más aún, se ha demostrado que el cáncer de mama secretor, el fibrosarcoma infantil, y el nefroma mesoblástico congénito están asociados con un reordenamiento cromosómico t(12;15) que genera un gen de fusión ETV6-NTRK3 que se demostró que tiene actividad constitutiva de quinasa y un potencial de transformación en varias líneas celulares diferentes, incluyendo fibroblastos, células hematopoyéticas, y células epiteliales de mama.

45 TrkA tiene la más alta afinidad con el enlazamiento del factor de crecimiento de nervios (NGF). NGF es importante en las acciones tanto locales como nucleares, regulando los conos de crecimiento, la motilidad, y la expresión de los genes que codifican las enzimas de biosíntesis para los neurotransmisores. Las neuronas sensoriales nociceptivas expresan en su mayoría TrkA y no TrkB o TrkC.

55 TrkB sirve como un receptor tanto para BDNF como para NT-4, y se expresa en las células de tipo neuroendocrino en el intestino delgado y en el colon, en las células alfa del páncreas, en los monocitos y macrófagos de los nodos linfáticos y del bazo, y en las capas granulares de la epidermis. TrkB también se expresa en las células cancerosas de próstata pero no en las células normales. El enlazamiento de BDNF con el receptor TrkB provoca la activación de las cascadas intercelulares que regulan el desarrollo y plasticidad neuronales, la potenciación a largo plazo, y la apoptosis. BDNF

5 promueve la proliferación, diferenciación, y crecimiento y supervivencia de los componentes neurales normales, tales como las células de la retina y las células gliales. Además, la activación de TrkB es un supresor potente y específico de la muerte celular independientemente del anclaje (anoikis), que es apoptosis inducida por la pérdida de unión de una célula a su matriz. A manera de ejemplo, la activación del eje de señalización de la fosfatidilinositol-3-quinasa/proteína quinasa B por TrkB promueve la supervivencia de las células epiteliales no transformadas en los cultivos tridimensionales, e induce la formación del tumor y metástasis de aquellas células en los ratones inmunocomprometidos. La supervivencia celular independientemente del anclaje es un proceso metastásico que permite que las células tumorales migren a través de la circulación sistémica y crezcan en órganos distantes. El agonismo de TrkB da como resultado el fracaso de la muerte celular inducida por los tratamientos del cáncer. Por consiguiente, la modulación de TrkB es un objetivo para el tratamiento de las enfermedades proliferativas benignas y malignas, en especial de las enfermedades tumorales.

10 Las enfermedades y trastornos relacionados con el receptor TrkB incluyen, pero no se limitan a, cánceres, tales como, a manera de ejemplo solamente, progreso del neuroblastoma, progreso del tumor de Wilm, cáncer de mama, cáncer pancreático, cáncer de colon, cáncer de próstata, y cáncer de pulmón. Se ha demostrado que el receptor TrkB está asociado con la enfermedad de Alzheimer.

15 Una investigación adicional ha descubierto mutaciones en TrkB en los seres humanos, que da como resultado una pérdida parcial de la actividad enzimática del receptor. Esta legión genética da como resultado un aumento en el apetito y en la obesidad (obesidad hiperfágica). Se han obtenido resultados similares en los modelos de ratón, reforzando por consiguiente la hipótesis de que la disminución de la actividad de TrkB podría servir para modular el comportamiento de la alimentación, y sería útil en el tratamiento de trastornos tales como la anorexia.

20 Otras indicaciones no oncológicas para un inhibidor de Trk incluyen dermatitis atópica y soriasis.

25 TrkC se activa mediante su enlazamiento con NT-3, y es expresada por las neuronas sensoriales propioceptivas. Los axones de estas neuronas sensoriales propioceptivas son mucho más gruesos que aquéllos de las neuronas sensoriales nociceptivas, que expresan TrkA. La señalización a través de TrkC conduce a la diferenciación celular y al desarrollo de neuronas propioceptivas que detectan la posición corporal. Las mutaciones en este gen que expresa TrkC están asociadas con los meduloblastomas, los carcinomas de mama secretores, y otros cánceres. Además, la alta expresión de TrkC es una indicación de melanoma, en especial en los casos con metástasis cerebral.

30 Los miembros de la familia Trk, en especial NTRK1 y NTRK2, juegan un papel en el cáncer pancreático, en donde: i) se ha demostrado una alta expresión de diferentes miembros de la familia Trk y sus ligandos cognados en las muestras de tejido de los pacientes con cáncer pancreático; ii) la sobreexpresión de NTRK2 ha sido vinculada con un fenotipo maligno y altamente metastásico de cáncer pancreático; iii) la alta expresión de NTRK1/NGF ha sido correlacionada con una mayor proliferación, comportamiento invasivo, y dolor en los pacientes con PC; y iv) se ha demostrado que el factor de crecimiento de nervios aumenta el potencial invasivo de las líneas celulares de cáncer pancreático. La sobreexpresión de TrkA en el cáncer pancreático podría ser causada por la metilación de los sitios AP-1 reguladores negativos en la región promotora de TrkA.

35 Lo reordenamientos de los genes que involucran NTRK1 son una indicación de un subconjunto de cánceres papilares de tiroides. Los oncogenes TRK específicos de la tiroides se generan mediante reordenamientos del gen *NTRK1* con tres genes activadores diferentes, es decir, *TPR*, *TPM3*, y *TFG*.

40 Diferentes mutaciones de pérdida de función en el TrkA son responsables de la insensibilidad congénita al dolor con anhidrosis (CIPA), un trastorno caracterizado por una falta de sensación de dolor y anhidrosis. Más recientemente, se ha demostrado que un anticuerpo antagonista de TrkA es eficaz en los modelos animales de dolor inflamatorio y neuropático. Además, TrkA y NGF han sido implicados en la provocación del dolor relacionado con cáncer. Se demostró que el NGF secretado por la célula tumoral y los macrófagos que invaden el tumor secretan NGF, el cual estimula directamente a la TrkA localizada sobre las fibras periféricas del dolor. Utilizando diferentes modelos de tumor tanto en ratón como en ratas, se demostró que la neutralización del NGF con un anticuerpo monoclonal inhibe el dolor relacionado con cáncer hasta un grado similar o superior a la dosis más alta tolerada de morfina. Por consiguiente, se puede utilizar un inhibidor selectivo de TrkA en el tratamiento del dolor asociado con cáncer.

45 La alta expresión de las Trk se encuentra en el tumor de Wilm, en el carcinoma de próstata, y en los cánceres pancreáticos. La alta expresión de TrkC es una indicación de carcinoma. En el neuroblastoma, la alta expresión de TRKB está correlacionada con tumores agresivos intratables y con la resistencia a las terapias citotóxicas convencionales. En los modelos de ratón de metástasis de cáncer, el gen *NTBK2* (proteína TrkB) puede inducir metástasis, y la remoción del gen revierte este potencial metastásico. La gran cantidad de evidencia sugiere que la inhibición de las enzimas Trk bloquearían el crecimiento y la propagación de diversos cánceres en donde esté involucrada la Trk. Adicionalmente, están presentes mutaciones activadoras en las Trk en el 7% de los cánceres.

Ciertos compuestos, composiciones farmacéuticas y combinaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente invención son inhibidores de las tirosina quinasas receptoras Trk (TrkA, TrkB, y TrkC), y por consiguiente estos compuestos, composiciones farmacéuticas y combinaciones farmacéuticas son útiles para el tratamiento de las enfermedades y/o los trastornos que responden a la inhibición de las tirosina quinasas receptoras Trk (TrkA, TrkB, y TrkC). En ciertas realizaciones, tales compuestos, composiciones farmacéuticas y combinaciones farmacéuticas son útiles en el tratamiento de cáncer mediante la inhibición del desarrollo y/o el progreso del cáncer. En ciertas realizaciones, estos compuestos, composiciones farmacéuticas y combinaciones farmacéuticas son útiles en el tratamiento de las enfermedades y/o los trastornos que incluyen, pero no se limitan a, neuroblastoma, tumor de Wilm, cáncer de mama, cáncer pancreático, cáncer de colon, cáncer de próstata, cáncer de pulmón, melanoma, anorexia, dermatitis atópica, soriasis y enfermedad de Alzheimer.

Familia de receptores del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF)

El PDGF (factor de crecimiento derivado de plaquetas) es un factor de crecimiento que se presenta muy comúnmente, que juega un papel muy importante tanto en el crecimiento normal como también en la proliferación de células patológicas, tal como se observa en la carcinogénesis y en las enfermedades de las células de músculo liso de los vasos sanguíneos, por ejemplo en aterosclerosis y trombosis. La familia del factor de crecimiento PDGF consiste en PDGF-A, PDGF-B, PDGF-C, y PDGF-D, los cuales forman ya sea homo o bien heterodímeros (AA, AB, BB, CC, DD) que se enlazan con los receptores de la proteína tirosina quinasa PDGFR- α y PDGFR- β . La dimerización de los factores de crecimiento es un requisito previo para la activación de la quinasa, ya que las formas monoméricas son inactivas. Las dos isoformas del receptor se dimerizan después del enlazamiento, dando como resultado tres posibles combinaciones de receptores, PDGFR- $\alpha\alpha$, PDGFR- $\beta\beta$, y PDGFR- $\alpha\beta$. El factor de crecimiento AA se enlaza solamente con - $\alpha\alpha$, el factor de crecimiento BB se pueden enlazar con - $\alpha\alpha$, - $\beta\beta$ y - $\alpha\beta$, los factores de crecimiento CC y AB interactúan específicamente con - $\alpha\alpha$ y - $\alpha\beta$, y el factor de crecimiento DD se enlaza con - $\beta\beta$.

Los mediadores clave secuencia abajo de la señalización de PDGFR son las rutas de la proteína quinasa activada por Ras/mitógeno (MAPK), quinasa PI-3, y fosfolipasa- γ (PLC γ). Los miembros de la familia MAPK regulan diferentes funciones biológicas mediante la fosforilación de las moléculas objetivo (factores de transcripción y otras quinasas) y por consiguiente, contribuyen a la regulación de los procesos celulares, tales como proliferación, diferenciación, apoptosis e inmunorrespuestas. La PIP3 generada por la activación de la quinasa PI-3, que actúa como un segundo mensajero para activar las tirosina quinasas secuencia abajo Btk e Itk, y las serina/treonina quinasas PDK1 y Akt (PKB). La activación de Akt está involucrada en la sobrevivencia, proliferación, y crecimiento celular. Después de la activación, PLC γ hidroliza su sustrato, PtdIns(4,5)P2, y forma dos mensajeros secundarios, diacilglicerol e Ins(1,4,5)P3 que estimula los procesos intracelulares, tales como proliferación, angiogénesis, y motilidad celular. El receptor del PDGF juega un papel importante en el mantenimiento, crecimiento y desarrollo de las células hematopoyéticas y no hematopoyéticas.

El PDGFR se expresa sobre células madre tempranas, mastocitos, células mieloides, células mesenquimales, y células de músculo liso. Solamente el PDGFR- β está implicado en las leucemias mieloides usualmente como un componente de translocalización con Tel, la proteína de interacción con Huntingtina (HIP1), o Rabaptina5. Las mutaciones de activación en el dominio quinasa de PDGFR- α están asociadas con los tumores estromales gastrointestinales (GIST).

Ciertos compuestos, composiciones farmacéuticas y combinaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente invención son inhibidores de las tirosina quinasas receptoras PDGFR, y por consiguiente, tales compuestos, composiciones farmacéuticas y combinaciones farmacéuticas son útiles para el tratamiento de las enfermedades y/o los trastornos que responden a la inhibición de las tirosina quinasas receptoras PDGFR. En ciertas realizaciones, tales compuestos, composiciones farmacéuticas y combinaciones farmacéuticas son útiles en el tratamiento del cáncer de células hematopoyéticas y no hematopoyéticas. En ciertas realizaciones, tales compuestos, composiciones farmacéuticas y combinaciones farmacéuticas son útiles en el tratamiento de enfermedades y/o trastornos que incluyen, pero no se limitan a, leucemias mieloides y tumores estromales gastrointestinales (GIST).

Familia de receptores del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF)

VEGF, también conocido como tirosina quinasa 1 relacionada con fms (FLT1), es una proteína de señalización importante involucrada tanto en la vasculogénesis (formación del sistema circulatorio embrionario) como en la angiogénesis (crecimiento de vasos sanguíneos a partir de la vasculatura previamente existente). Estructuralmente, el VEGF pertenece a la familia del PDGF de factores de crecimiento atados a citoquina. La subfamilia de factores de crecimiento VEGF incluye VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C y VEGF-D. VEGF-A se enlaza con el receptor VEGFR-1 (Flt-1) y con el receptor VEGFR-2 (KDR/Flk-1). VEGF-C y VEGF-D se enlazan con el receptor VEGFR-3 y median la linfangiogénesis. Los receptores VEGFR median el proceso angiogénico, y por consiguiente, están involucrados en el soporte del progreso de cánceres y otras enfermedades que involucran una vascularización inapropiada (por ejemplo, retinopatía diabética, neovascularización coroidea debida a degeneración macular relacionada con la edad, soriasis, artritis, retinopatía de precocidad, y hemangiomas infantiles).

Ciertos compuestos, composiciones farmacéuticas y combinaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente invención son inhibidores de las tirosina quinasas receptoras VEGFR-2 (KDR), y por consiguiente, tales compuestos,

composiciones farmacéuticas y combinaciones farmacéuticas son útiles para el tratamiento de las enfermedades y/o los trastornos que respondan a la inhibición de las tirosina quinasas receptoras VEGFR-2 (KDR). En ciertas realizaciones, tales compuestos, composiciones farmacéuticas y combinaciones farmacéuticas son útiles en el tratamiento de cáncer mediante la inhibición del desarrollo y/o progreso del cáncer.

5 Tirosina quinasa del tipo fms

10 El ligando (FLT3L) de tirosina quinasa 3 tipo fms (FLT3) es una de las citoquinas que afectan al desarrollo de múltiples linajes hematopoyéticos. Estos efectos se presentan a través del enlace de FLT3L con el receptor FLT3, también denominado como quinasa 2 de hígado fetal (flk-2) y STK-1, una tirosina quinasa receptora (RTK) expresada en células madre y progenitoras hematopoyéticas. FLT3 es un miembro de la familia de tirosina quinasa receptora (RTK) tipo III. El ligando para FLT3 se expresa mediante las células estromales de médula y otras células, y hace sinergia con otros factores de crecimiento para estimular la proliferación de las células madre, las células progenitoras, las células dendríticas, y las células asesinas naturales. Flt3 juega un papel importante en el mantenimiento, crecimiento y desarrollo de las células hematopoyéticas y no hematopoyéticas.

15 El gen FLT3 codifica una RTK enlazada a la membrana, que juega un papel importante en la proliferación, diferenciación y apoptosis de las células durante la hematopoyesis normal. El gen FLT3 es principalmente expresado por las células progenitoras mieloides y linfoides tempranas. Los trastornos hematopoyéticos son trastornos premalignos, e incluyen, por ejemplo, los trastornos mieloproliferativos, tales como trombocitemia, trombocitosis esencial (ET), metaplasia mieloide angiogénica, mielofibrosis (MF), mielofibrosis con metaplasia mieloide (MMM), mielofibrosis idiopática crónica (IMF), y policitemia vera (PV), las citopenias, y los síndromes mielodisplásicos premalignos. Las neoplasias hematológicas incluyen leucemias, linfomas (linfoma no Hodgkin), enfermedad de Hodgkin (también denominada como linfoma de Hodgkin), y mieloma, por ejemplo, leucemia linfocítica aguda (ALL), leucemia mieloide aguda (AML), leucemia promielocítica aguda (APL), leucemia linfocítica crónica (CLL), leucemia mieloide crónica (CML), leucemia neutrofílica crónica (CNL), leucemia no diferenciada aguda (AUL), linfoma anaplásico de células grandes (ALCL), leucemia prolinfocítica (PML), leucemia mielomonocítica juvenil (JMML), ALL de células T de adultos, AML con mielodisplasia de triple linaje (AML/TMDS), leucemia de linaje mixto (MLL), síndromes mielodisplásicos (MDS), trastornos mieloproliferativos (MPD), mieloma múltiple (MM), y sarcoma mieloide.

20 Se ha documentado la expresión aberrante del gen Flt3 en leucemias tanto de adultos como de niños, incluyendo leucemia mieloide aguda (AML), AML con mielodisplasia de triple linaje (AML/TMDS), leucemia linfoblástica aguda (ALL), y síndrome mielodisplásico (MDS). Se han encontrado mutaciones activadoras del receptor Flt3 en aproximadamente el 35% de los pacientes con leucemia mieloblástica aguda (AML), y están asociadas con un pronóstico pobre. La mutación más común involucra la duplicación en el marco dentro del dominio adyacente a la membrana, con un 5 al 10% adicional de pacientes que tienen una mutación puntual en la asparagina 835. Ambas mutaciones están asociadas con la activación constitutiva de la actividad de tirosina quinasa de Flt3, y dan como resultado señales de proliferación y viabilidad en ausencia del ligando. Se ha demostrado que los pacientes que expresan la forma mutante del receptor, tienen una menor oportunidad de curarse. Por consiguiente, existe una evidencia acumulada del papel de la actividad quinasa Flt3 (mutada) hiperactivada, en las leucemias humanas y en el síndrome mielodisplásico.

30 FLT-3 y c-Kit regulan el mantenimiento de las reservas de células madre/progenitoras tempranas, así como el desarrollo de las células linfoides y mieloides maduras. Ambos receptores contienen un dominio quinasa intrínseco que se activa después de la dimerización mediada por ligando de los receptores. Después de que la activación, el dominio quinasa induce la autofosforilación del receptor, así como la fosforilación de diferentes proteínas citoplasmáticas que ayudan a propagar la señal de activación que conduce al crecimiento, diferenciación y supervivencia. Algunos de los reguladores secuencia abajo de la señalización de los receptores FLT-3 y c-Kit incluyen PLCγ, quinasa PI3, Grb-2, SHIP, y las quinasas relacionadas con Src. Se ha demostrado que ambas tirosina quinasas receptoras juegan un papel en una variedad de neoplasias hematopoyéticas y no hematopoyéticas. Se han implicado las mutaciones que inducen la activación independiente del ligando de FLT-3 y c-Kit en leucemia mielógena aguda (AML), leucemia linfocítica aguda (ALL), mastocitosis y tumor estromal gastrointestinal (GIST). Estas mutaciones incluyen cambios de un solo aminoácido en el dominio quinasa o duplicaciones internas en tándem, mutaciones puntuales, o supresiones en el marco de la región yuxtapuesta a la membrana de los receptores. Además de las mutaciones activadoras, el estímulo (autocrino o paracrino) dependiente del ligando de FLT-3 o c-Kit de tipo silvestre sobreexpresadas, puede contribuir al fenotipo maligno.

35 Ciertos compuestos, composiciones farmacéuticas y combinaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente invención son inhibidores de las tirosina quinasas receptoras FLT-3, y por consiguiente, tales compuestos, composiciones farmacéuticas y combinaciones farmacéuticas son útiles para el tratamiento de las enfermedades y/o los trastornos que respondan a la inhibición de las tirosina quinasas receptoras FLT-3. En ciertas realizaciones, tales compuestos, composiciones farmacéuticas y combinaciones farmacéuticas son útiles en el tratamiento de trastornos hematopoyéticos. Tales trastornos hematopoyéticos incluyen, pero no se limitan a, los trastornos mieloproliferativos, tales como trombocitemia, trombocitosis esencial (ET), metaplasia mieloide angiogénica, mielofibrosis (MF), mielofibrosis con metaplasia mieloide (MMM), mielofibrosis idiopática crónica (IMF), y policitemia vera (PV), las

citopenias, y síndromes mielodisplásicos premalignos. Las neoplasias hematológicas incluyen leucemias, linfomas (linfoma no Hodgkin), enfermedad de Hodgkin (también denominada linfoma de Hodgkin), y mieloma, por ejemplo, leucemia linfocítica aguda (ALL), leucemia mieloide aguda (AML), leucemia promielocítica aguda (APL), leucemia linfocítica crónica (CLL), leucemia mieloide crónica (CML), leucemia neutrofílica crónica (CNL), leucemia no diferenciada aguda (AUL), linfoma anaplásico de células grandes (ALCL), leucemia prolinfocítica (PML), leucemia mielomonocítica juvenil (JMML), ALL de células T de adultos, AML con mielodisplasia de triple linaje (AML/TMDS), leucemia de linaje mixto (MLL), síndromes mielodisplásicos (MDS), trastornos mieloproliferativos (MPD), mieloma múltiple (MM), y sarcoma mieloide.

Receptor del factor estimulador de colonias de macrófagos (c-FMS)

El factor estimulador de colonias de macrófagos (M-CSF) es un miembro de la familia de proteínas denominadas como factores estimuladores de colonias (CSF). M-CSF es una citoquina secretada o una glicoproteína de la superficie de la célula, que consta de dos subunidades que están unidas mediante un enlace de disulfuro, con una masa molecular total que varía de 40 a 90 kD. De una manera similar a otros CSF, el M-CSF es producido por los macrófagos, los monocitos, y células de tejido de las articulaciones humanas, tales como los condrocitos y los fibroblastos sinoviales, en respuesta a proteínas tales como la interleucina 1 o factor α de necrosis tumoral. M-CSF estimula la formación de las colonias de macrófagos a partir de las células madre progenitoras hematopoyéticas pluripotentes. Las células eucariotas también producen M-CSF con el objeto de combatir una infección viral intercelular.

El M-CSF típicamente se enlaza a su receptor, c-FMS, con el objeto de ejercer un efecto biológico. c-FMS contiene cinco dominios Ig extracelulares, un dominio transmembrana, y un dominio intracelular con dos dominios quinasa. Cuando el M-CSF se enlaza al c-FMS, el receptor se homodimeriza e inicia una cascada de rutas de transducción de señales, incluyendo las rutas de JAK/STAT, PI3K, y ERK.

El M-CSF es un regulador importante de la función, activación, y supervivencia de los monocitos/macrófagos. El M-CSF está involucrado en diferentes enfermedades, incluyendo artritis reumatoide (RA) y cáncer. Los macrófagos comprenden las células efectoras clave en la artritis reumatoide (RA). Se ha demostrado que el grado de infiltración sinovial de macrófagos en la RA se correlaciona estrechamente con el grado de destrucción de las articulaciones subyacentes. El M-CSF, endógenamente producido en la articulación reumatoide por los monocitos/macrófagos, fibroblastos, y células endoteliales, actúa sobre las células del linaje de los monocitos/macrófagos para promover su supervivencia y diferenciación en los osteoclastos destructores de hueso, y refuerza las funciones celulares proinflamatorias, tales como citotoxicidad, producción de superóxido, fagocitosis, quimiotaxis, y producción secundaria de citoquina. Por ejemplo, el tratamiento con M-CSF en el modelo de artritis experimental inducida por sonicación de *Streptococcus agalactiae* de rata, conduce a un refuerzo de la patología. De una manera similar, las inyecciones subcutáneas de M-CSF en el modelo murínico de artritis inducida por colágeno, que es un modelo para la RA, da como resultado una exacerbación significativa de los síntomas de la enfermedad de RA. Adicionalmente, los ratones MRL/lpr que son altamente susceptibles a la RA y a otras enfermedades autoinmunes, han elevado las concentraciones basales de M-CSF en suero.

El enlace de M-CSF con c-FMS, y su posterior activación de los monocitos/macrófagos es importante en una cantidad de estados de enfermedad. Además de la RA y el cáncer, los otros ejemplos de estados de enfermedad relacionados con M-CSF incluyen osteoporosis, artritis destructiva, aterogénesis, glomerulonefritis, enfermedad de Kawasaki, e infección por VIH-1, en donde juegan un papel los monocitos/macrófagos y los tipos de células relacionadas. Por ejemplo, los osteoclastos son similares a los macrófagos, y son regulados en parte por el M-CSF. Las señales de crecimiento y diferenciación inducidas por el M-CSF en las etapas iniciales de la maduración de los osteoclastos son esenciales para su subsiguiente actividad osteoclástica en el hueso. El M-CSF es esencial únicamente para la génesis de osteoclastos.

El M-CSF juega un papel central en la aterogénesis, y en la hiperplasia proliferativa de la íntima después del trauma mecánico a la pared arterial. Se ha demostrado que todos los tipos principales de células en las lesiones ateroscleróticas expresan M-CSF, y éste además es sobreexpresado mediante la exposición a lipoproteína oxidada.

La enfermedad de Kawasaki (KD) es una vasculitis pediátrica febril aguda de causa desconocida. Sus complicaciones más comunes y graves involucran la vasculatura coronaria en la forma de dilatación de los aneurismas. Los niveles de M-CSF en suero se elevan de una manera significativa en la fase aguda de la enfermedad de Kawasaki, y se normalizan en seguida del tratamiento con inmunoglobulina intravenosa. La artritis de células gigantes (GCA) es una vasculopatía inflamatoria que se presenta principalmente en los ancianos, en donde las células T y los macrófagos se infiltran en las paredes de las arterias medianas y grandes, conduciendo a consecuencias clínicas que incluyen ceguera y embolia secundaria a la oclusión arterial. La involucración activa de los macrófagos en la GCA es evidenciada por la presencia de niveles elevados de los mediadores inflamatorios derivados de macrófagos dentro de las lesiones vasculares.

Se ha reportado que el M-CSF hace que los macrófagos derivados de monocitos humanos sean más susceptibles a la infección por VIH-1 in vitro. En un estudio reciente, el M-CSF aumentó la frecuencia con la cual se infectaban los

macrófagos derivados de monocitos, la cantidad de ARNm del VIH expresado por célula infectada, y el nivel de ADN proviral expresado por cultivo infectado.

Ciertos compuestos, composiciones farmacéuticas y combinaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente invención son inhibidores de las tirosina quinasas receptoras c-FMS, y por consiguiente, estos compuestos, composiciones farmacéuticas y combinaciones farmacéuticas son útiles para el tratamiento de las enfermedades y/o los trastornos que respondan a la inhibición de las tirosina quinasas receptoras c-FMS. En ciertas realizaciones, estos compuestos, composiciones farmacéuticas y combinaciones farmacéuticas son útiles en el tratamiento de enfermedades autoinmunes, enfermedades inflamatorias, y cáncer. En ciertas realizaciones, estos compuestos, composiciones farmacéuticas y combinaciones farmacéuticas son útiles en el tratamiento de las enfermedades y/o los trastornos que incluyen, pero no se limitan a, artritis reumatoide, cáncer de ovario, cáncer uterino, cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer de pulmón, cáncer de colon, cáncer de estómago, leucemia de células pilosas, dolor esquelético causado por metástasis tumoral u osteoartritis, dolor visceral, dolor inflamatorio, dolor neurogénico, osteoporosis, enfermedad de Paget, osteoartritis, falla de prótesis, sarcoma osteolítico, mieloma, metástasis tumoral a los huesos, lupus eritematoso sistémico, soriasis, síndrome de Sjogren, esclerosis múltiple, uveítis, aterosclerosis, fibrosis, y vitreorretinopatía proliferativa.

Receptor del factor 1 de crecimiento tipo insulina (IGF- 1)

El receptor del factor 1 de crecimiento tipo insulina (IGF-1) es un receptor transmembrana que es activado por IGF-1, y por el factor de crecimiento relacionado IGF-2. IGF-1 R media los efectos de IGF-1, el cual es una hormona proteínica polipeptídica similar en su estructura molecular a la insulina. IGF-1 juega un papel importante en la supervivencia y proliferación en las células competentes de la mitosis, y en el crecimiento (hipertrofia) en tejidos tales como músculo esquelético y músculo cardíaco. La ruta de señalización de IGFR es de una importancia crítica durante el desarrollo normal del tejido de la glándula mamaria durante el embarazo y la lactancia. Durante el embarazo, hay una intensa proliferación de las células epiteliales que forman el tejido del conducto y de la glándula. En seguida del destete, las células sufren apoptosis, y todo el tejido se destruye. Varios factores de crecimiento y hormonas están involucrados en este proceso global, y se cree que el IGF-1R juega un papel en la diferenciación de las células, y un papel clave en la inhibición de la apoptosis hasta completar el destete.

El IGF-1R está implicado en varios cánceres, incluyendo, pero no limitándose a, cáncer de mama. En algunos casos, sus propiedades antiapoptóticas permiten que las células cancerosas resistan a las propiedades citotóxicas de los fármacos quimioterapéuticos o la radioterapia. Además está implicado en el cáncer de mama, mediante el incremento del potencial metastásico del tumor original, al interferir con la capacidad para promover la vascularización.

Receptor c-Kit

Los compuestos de la presente invención también inhiben los procesos celulares que involucran al factor de células madre (SCF, también conocido como el ligando de c-kit o el factor de Steel), tales como la inhibición de la autofosforilación del receptor de SCF (kit), y de la activación de la quinasa MAPK estimulada por SCF (proteína quinasas activada por mitógeno). Las células MO7e son una línea celular de leucemia promegacariocítica humana, que depende de SCF para la proliferación.

c-Kit tiene una homología sustancial con el receptor de PDGF, y con el receptor de CSF1 (c-Fms). Las investigaciones sobre diferentes líneas celulares eritroides y mieloides indican una expresión del gen c-Kit en la primeras etapas de la diferenciación. Ciertos tumores, tales como las células de glioblastoma, exhiben de la misma manera una expresión pronunciada del gen c-Kit.

Quinasa de linfoma anaplásico (Ki-1 o ALK)

La quinasa de linfoma anaplásico (ALK) es una tirosina quinasa receptora (RTK) de 200 kDa codificada por el gen *ALK* sobre el cromosoma 2p23. ALK fue primeramente identificada como parte de la proteína de fusión oncogénica NPM-ALK, en donde la porción del terminal N de la fosfoproteína nucleofosmina (NPM) se enlaza a la porción citoplasmática de ALK. Esta proteína de fusión oncogénica es el resultado de la translocalización (2;5)(p23;q35) que con frecuencia está asociada con el linfoma anaplásico de células grandes (ALCL). Esta translocalización produce un gen de fusión que codifica una proteína de transformación quimérica soluble que comprende la proteína de fusión oncogénica NPM-ALK. La porción NPM es responsable de la dimerización de la proteína de fusión, que conduce a la activación constitutiva de la quinasa, y a la oncogenicidad. ALK es altamente homóloga a la tirosina quinasa de leucocitos, y pertenece a la súper familia de receptores de insulina de las tirosina quinasas receptoras. La ALK de longitud completa tiene la estructura típica de una RTK, con un gran dominio extracelular, un segmento transmembrana lipofílico, y un dominio de tirosina quinasa citoplasmática. Las proteínas de fusión de ALK mantienen la cola dentro del citoplasma del receptor ALK en su terminal C. Esta región contiene un dominio catalítico, mientras que la región del terminal N de todas las proteínas de fusión tiene dominios de dimerización. Como consecuencia de la dimerización, las quimeras de ALK sufren autofosforilación y se tornan constitutivamente activas.

El gen *ALK* codifica un receptor de tirosina quinasa, cuya expresión fisiológica en mamíferos está limitada en gran parte a regiones específicas del sistema nervioso central y del periférico. El gen *ALK* normal se expresa predominantemente en el sistema neural, y el ARNm de *ALK* se expresa esencialmente y transitoriamente en regiones específicas de los sistemas nerviosos central y periférico, tales como el tálamo, el cerebro medio, el bulbo olfatorio, y los ganglios periféricos, y se localiza principalmente en las células neuronales. *ALK* juega un papel importante en el desarrollo del cerebro y en el desarrollo y función normal del sistema nervioso al ejercer sus efectos sobre neuronas específicas en el sistema nervioso.

También se ha detectado la expresión de la proteína de *ALK* en los tumores derivados del sistema nervioso, tales como los neuroblastomas. La pleiotrofina (*PTN*) y la midquina, dos factores de crecimiento que enlazan heparina con actividades pleiotróficas involucradas en el desarrollo normal y en el crecimiento tumoral, pueden servir como posibles ligandos para *ALK* en mamíferos, aunque todavía no está claro si estas moléculas son los ligandos fisiológicos de *ALK*.

La quinasa de linfoma anaplásico (*ALK*) ha sido implicada en la oncogénesis en tumores hematopoyéticos y no hematopoyéticos. Se ha reportado la expresión aberrante de las proteínas del receptor *ALK* de longitud completa en un subconjunto de tumores no linfoides, incluyendo sarcomas, neuroblastomas, gliomas y glioblastomas, y las proteínas de fusión de *ALK* se han presentado en el linfoma anaplásico de células grandes (*ALCL*). Los linfomas anaplásicos de células grandes (*ALCL*) representan un subconjunto de linfomas no Hodgkin, en donde el gen de la quinasa de linfoma anaplásico (*ALK*) con frecuencia se fusiona con el gen de nucleofosmina (*NPM*), y se caracteriza por una morfología y expresión celular única de *CD30*. Se requiere de la actividad de *ALK* para la supervivencia de las células *ALCL in vitro* e *in vivo*. La actividad de la quinasa *ALK* es esencial para un efecto antiapoptótico, debido a que las células que expresan *NPM-ALK* muertas por la quinasa no se protegen contra la apoptosis inducida por doxorubicina. *ALK* también está involucrada en diferentes variantes de translocaciones cromosómicas, conduciendo todas a la expresión de proteínas de fusión con una quinasa constitutivamente activa.

La fosfolipasa C- γ , *PI3K*, *STAT*, y *Src* son importantes objetivos secuencia abajo de *NPM-ALK* que contribuyen a sus actividades mitogénicas y antiapoptóticas. Las quimeras de *ALK* activadas se enlazan con múltiples proteínas adaptadoras capaces de disparar diferentes rutas que regulan la proliferación, supervivencia, y transformación celular. Los adaptadores conocidos incluyen *Grb2*, *Shc*, *IRS-1*, fosfolipasa C γ (*PLC- γ*) *PI3K*, y *JAK3*, que activan numerosas moléculas secuencia abajo, incluyendo ciclina D, *ERK1/2*, *STAT*, y *AKT*. La ablación genética de *STAT3* en las células positivas para *ALK* conduce a la muerte celular, y previene la generación de neoplasmas de células B. *PLC- γ* y *AKT* juegan un papel esencial en la transformación mediada por *ALK in vitro*. Las rutas de *Ras/ERK* y *PLC- γ* pueden contribuir a la mejora del crecimiento celular, y *Stat3* y *PI3K/AKT* pueden jugar un papel importante en la inhibición de la apoptosis.

Homólogo 1 del oncogén del virus de sarcoma V-ros UR2 (aviar), (gen *ROS1*)

La tirosina quinasa transmembrana *Ros*, codificada para el protooncogén *c-ros*, es un receptor huérfano de tirosina quinasa usualmente clasificado como un miembro de la subfamilia de receptores de insulina, y se expresa en epitelios específicos. El perfil de expresión temporal y en tejido de *c-Ros* en pollos y en ratas, sugiere que juega un papel en la diferenciación de las células epiteliales durante la embriogénesis, en particular en los túbulos de riñón y los testículos. Se ha encontrado que el oncogén *c-ros* está constitutivamente activo en los glioblastomas.

También se ha demostrado el potencial oncogénico de la tirosina quinasa *Ros* mediante la transformación de los fibroblastos NIH3T3 que depende del ligando, que fueron transfectados en forma estable con un receptor quimérico que consiste en el dominio extracelular del receptor de *TrkA*/factor de crecimiento de nervios (*NGF*) y los dominios transmembrana y citoplasmáticos de *Ros*. La función fisiológica de *Ros* ha sido caracterizada en ratones con una mutación dirigida de *c-ros*. Los ratones *Ros^{-/-}* machos exhiben defectos en la diferenciación y regionalización del epitelio del epidídimo y, debido a este defecto, son estériles.

Serina/treonina quinasas receptoras (*RTK*).

Quinasa 4 tipo activina (*ALK-4*) y quinasa 5 tipo activina (*ALK-5*)

El factor de crecimiento transformante $\beta 1$ (*TGF- $\beta 1$*) es el miembro prototípico de una familia de citoquinas que incluye a los factores de crecimiento transformante β (*TGF- β*), activinas, inhibinas, proteínas morfogenéticas del hueso, y sustancia inhibidora de Müller, que señalizan a través de una familia de receptores serina/treonina quinasa transmembrana individuales. Estos receptores se pueden dividir en dos clases, los receptores quinasa tipo I o tipo activina, y los receptores tipo II. Los receptores quinasa tipo activina se distinguen de los receptores tipo II en que los receptores quinasa tipo activina (a) carecen de la cola intracelular rica en serina/treonina, (b) poseen dominios de serina/treonina quinasa que son muy homólogos entre los receptores tipo I, y (c) comparten un motivo de secuencia común denominado el dominio GS, que consiste en una región rica en residuos de glicina y serina. El dominio GS está en el extremo del terminal amino del dominio quinasa intracelular, y es crítico para la activación por parte del receptor tipo II. Varios estudios han demostrado que la señalización de *TGF- β* requiere tanto de los receptores quinasa tipo

activina como de los receptores tipo II. Específicamente, el receptor tipo II fosforila el dominio GS del receptor tipo I para TGF- β , el receptor de quinasa 5 tipo activina (ALK5), en presencia de TGF- β . El ALK5, a su vez, fosforila las proteínas citoplasmáticas smad2 y smad3 en dos serinas del terminal carboxilo. Las proteínas smad fosforiladas se translocan en el núcleo y activan los genes que contribuyen a la producción de la matriz extracelular.

5 Las activinas transducen señales de una forma similar a TGF- β . Las activinas se enlazan a la serina/treonina quinasa, al receptor de activina tipo II (ActRIIB), y el receptor tipo II activado hiperfosforila los residuos de serina/treonina en la región GS del receptor de quinasa 4 tipo activina (ALK4). La ALK4 activada, a su vez, fosforila a Smad2 y Smad3. La consecuente formación de un complejo hetero-Smad con Smad4 da como resultado la regulación de la transcripción genética inducida por activina.

10 La activación del eje de TGF- β 1 y la expansión de la matriz extracelular con contribuyentes tempranos y persistentes para el desarrollo y progreso de la enfermedad renal crónica y de la enfermedad vascular. Además, TGF- β 1 juega un papel en la formación de la fibronectina y del inhibidor 1 del activador del plasminógeno, componentes de los depósitos escleróticos, a través de la acción de la fosforilación de smad3 mediante el receptor ALK5 de TGF- β 1.

15 La fibrosis progresiva en el riñón y en el sistema cardiovascular es una causa importante de sufrimiento y muerte, y un contribuyente importante al coste del cuidado de la salud. TGF- β 1 ha sido implicado en muchos trastornos fibróticos renales. TGF- β 1 se eleva en la glomerulonefritis aguda y crónica, la nefropatía diabética, el rechazo de aloinjertos, la nefropatía por VIH, y la nefropatía inducida por angiotensina. En estas enfermedades, los niveles de expresión de TGF- β 1 coinciden con la producción de matriz extracelular. Tres líneas de evidencia sugieren una relación causal entre TGF- β 1 y la producción de matriz. La primera, se pueden inducir a los glomérulos normales, a las células mesangiales, y a las células no renales, a producir proteína matriz extracelular e inhibir la actividad de proteasa mediante el TGF- β 1 exógeno *in vitro*. La segunda, los anticuerpos neutralizantes contra TGF- β 1 pueden impedir la acumulación de matriz extracelular en las ratas nefríticas. La tercera, los ratones transgénicos con TGF- β 1 o la transfección *in vivo* del gen para TGF- β 1 en riñones de ratas normales, dieron como resultado el desarrollo rápido de glomerulosclerosis. Por consiguiente, se indica la inhibición de la actividad de TGF- β 1 como una intervención terapéutica en la enfermedad renal crónica.

25 TGF- β 1 y sus receptores aumentan en los vasos sanguíneos lesionados, y se indican en la formación de nueva íntima después de una angioplastia con balón. Además TGF- β 1 es un potente estimulador de la emigración de células de músculo liso ("SMC") *in vitro*, y la migración de las células de músculo liso en la pared arterial es un factor contribuyente en la patogénesis de la aterosclerosis y la restenosis. Más aún, en el análisis multivariado de los productos de las células endoteliales contra el colesterol total, el receptor ALK5 de TGF- β se correlacionó con el colesterol total (P < 0.001). Adicionalmente, las células de músculo liso derivadas a partir de lesiones ateroscleróticas humanas tienen una mayor proporción de los receptores ALK5 / TGF- β tipo II. Debido a que TGF- β 1 se sobreexpresa en las lesiones vasculares fibroproliferativas, se debería permitir a las células variantes del receptor I crecer en una forma lenta pero incontrolada, mientras que hay sobreproducción de los componentes de la matriz extracelular. TGF- β 1 está inmunolocalizado en los macrófagos no espumosos en las lesiones ateroscleróticas en donde ocurre la síntesis activa de la matriz, lo que sugiere que los macrófagos no espumosos pueden participar en la modulación de la expresión del gen de la matriz en la remodelación aterosclerótica a través de un mecanismo dependiente de TGF- β . Por consiguiente, también se indica la inhibición de la acción de TGF- β 1 sobre ALK5 en aterosclerosis y restenosis.

30 La fibrosis hepática es el resultado de la respuesta desbalanceada de curación de las heridas para la lesión hepática crónica desencadenada por un cierto número de agentes, tales como los virus de hepatitis B y de hepatitis C, alcohol o drogas, y enfermedades autoinmunes. Por último, la fibrosis hepática podría conducir a cirrosis amenazante de la vida y a cáncer de hígado. Se sabe que varias rutas de señalización celular se alteran después de la lesión hepática crónica.

35 Está bien documentado que la señalización de TGF β , sus receptores y proteínas de señalización de Smad asociadas, están presentes en los tipos de células involucradas en la fibrogenesis. Se ha encontrado que los niveles circulantes de TGF β se elevan en una cantidad de modelos animales de enfermedades fibróticas, incluyendo fibrosis hepática. Los ratones transgénicos con sobreexpresión de TGF β 1 desarrollan fibrosis en múltiples órganos, incluyendo hígado, riñón, pulmones y corazón. La señalización elevada de TGF β está involucrada en todos los tipos de enfermedades fibróticas, incluyendo fibrosis hepática. TGF β media su señal mediante el enlace con dos receptores de serina/treonina quinasa, TGF β RII y ALK5. La expresión de un TGF β RII negativo dominante mostró efectos benéficos en un modelo de rata de fibrosis hepática inducida por dimetilnitrosamina. La inhibición de la expresión de TGF β utilizando un enfoque antisentido también redujo la fibrosis hepática inducida por el ligamiento del conducto biliar. Por consiguiente, la inhibición de la señalización de TGF β podría ser un tratamiento efectivo para las enfermedades fibróticas del hígado.

40 TGF- β 1 también está indicado en la reparación de heridas. Se han utilizado anticuerpos neutralizantes para TGF- β 1 en una cantidad de modelos para ilustrar que la inhibición de la señalización de TGF- β 1 es benéfica para restablecer la función después de la lesión, mediante la limitación de la formación excesiva de cicatrices durante el proceso de cicatrización. Por ejemplo, los anticuerpos neutralizantes para TGF- β 1 y TGF- β 2 redujeron la formación de cicatrices, y mejoraron la citoarquitectura de la nueva dermis mediante la reducción del número de monocitos y macrófagos, así como mediante la disminución de la fibronectina dérmica y la deposición de colágeno en ratas. Más aún, los anticuerpos

de TGF- β también mejoran la cicatrización de las heridas de córnea en los conejos, y aceleran la cicatrización de las heridas de las úlceras gástricas en la rata. Por consiguiente, la limitación de la actividad de TGF- β 1 sería benéfica en muchos tejidos, y cualquier enfermedad con elevación crónica del TGF- β se beneficiaría con la inhibición de las rutas de señalización de smad2 y smad3. El TGF- β también está implicado en las adhesiones peritoneales. Por consiguiente, los inhibidores de ALK5 sería beneficiosa para prevenir las adhesiones fibróticas peritoneales y subdérmicas después de los procedimientos quirúrgicos. El TGF- β también está implicado en el fotoenvejecimiento de la piel.

La señalización de TGF- β también está implicada en el desarrollo de los trastornos pulmonares, en particular hipertensión pulmonar y fibrosis pulmonar. Los niveles de TGF- β 1 aumentan en los modelos animales de hipertensión pulmonar. Otros estudios han sugerido que el TGF- β 1 derivado de las células endoteliales pulmonares puede estimular el crecimiento de las células de músculo liso vasculares pulmonares, las cuales pueden ser subyacentes a la mejor muscularización observada en la vasculatura pulmonar de los individuos con hipertensión pulmonar. La apoptosis de las células endoteliales microvasculares pulmonares estimula el crecimiento de las células de músculo liso vascular. Por consiguiente, la inhibición de la acción de TGF- β 1 sobre ALK5 es indicada como una intervención terapéutica en la hipertensión pulmonar.

Adicionalmente, la señalización desregulada de TGF- β también ha sido implicada en el desarrollo de fibrosis pulmonar idiopática. La activación de ALK5 da como resultado la activación de Smad3 y la modulación secuencia abajo de la expresión de los genes involucrados en el proceso fibrótico, tales como el inhibidor 1 del activador de plasminógeno, el procolágeno 3A1, y factor de crecimiento del tejido conectivo. Se ha demostrado que los niveles de TGF- β 1 y sus mediadores profibróticos secuencia abajo son sobreexpresados en el lavado broncoalveolar tomado de los pacientes con fibrosis pulmonar idiopática y en los modelos animales de fibrosis pulmonar idiopática. La sobreexpresión transitoria del TGF- β 1 activo en los pulmones de murino, utilizando transferencia genética mediada por el vector adenoviral, dio como resultado una fibrosis pulmonar progresiva en los ratones de tipo silvestre, mientras que no se observó fibrosis alguna en los pulmones de los ratones con eliminación genética de Smad3 hasta 28 días después de la estimulación con TGF- β 1. Por consiguiente, la inhibición de la activación de ALK5 mediante TGF- β 1 también es indicada para la fibrosis pulmonar.

La señalización de activina y la sobreexpresión de activina están relacionadas con los trastornos patológicos que involucran acumulación de matriz extracelular y fibrosis, respuestas inflamatorias, caquexia o agotamiento, enfermedades o respuestas patológicas en el sistema nervioso central, e hipertensión. Los estudios han demostrado que el TGF- β y la activina pueden actuar de una manera sinérgica para inducir la producción de matriz extracelular. La señalización de activina también está implicada en el desarrollo de trastornos pulmonares, en particular hipertensión pulmonar y fibrosis pulmonar. Por ejemplo, la expresión de activina A en las muestras de pulmón de pacientes con fibrosis pulmonar intersticial demostró una fuerte expresión de activina A en el epitelio metaplásico, en las células de músculo liso hiperplásicas, en las células descamadas, y en los macrófagos alveolares. Las arterias pulmonares de los pacientes con hipertensión pulmonar primaria o secundaria mostraron abundante activina A inmunorreactiva en las células de músculo liso. Estos hallazgos sugieren un papel potencial para este factor de crecimiento, la activina A, en la patogénesis de la remodelación del tejido pulmonar asociada con fibrosis pulmonar intersticial e hipertensión pulmonar. Un aumento en los fibroblastos y en el tejido conectivo asociado es una característica de la fibrosis pulmonar y de la hipertensión pulmonar. Se ha demostrado que la activina A modula la actividad de los fibroblastos pulmonares humanos (HFL1), en particular con respecto a la proliferación y su diferenciación en miofibroblastos, y por lo tanto, la activina A tiene efectos potenciales sobre la proliferación de los fibroblastos pulmonares y su diferenciación en miofibroblastos, y puede contribuir a la remodelación estructural observada en la fibrosis pulmonar y en la hipertensión. La inducción de fibrosis pulmonar mediada por el estímulo con bleomicina en ratas da como resultado la expresión sobreexpresada de la activina A en los macrófagos infiltrados en el pulmón, y se detectó en los fibroblastos acumulados en el área fibrótica. La administración de folistatina, un antagonista de la señalización de activina, a las ratas tratadas con bleomicina, redujo de una manera significativa el número de macrófagos y neutrófilos en el lavado broncoalveolar, y redujo el contenido de proteína. La folistatina redujo notoriamente el número de células de infiltración, disminuyó la destrucción de la arquitectura pulmonar, y atenuó la fibrosis pulmonar.

La reducción en la señalización de TGF- β , a través de su efector Smad3, mejora las propiedades mecánicas y la concentración mineral de la matriz ósea, así como la masa ósea, haciendo posible que el hueso resista mejor las fracturas. Por consiguiente, la inhibición de la activación de ALK5 mediante TGF- β 1 también es indicada para aumentar la concentración de la densidad mineral y el contenido de hueso, y se puede utilizar para tratar una amplia variedad de trastornos de los huesos, incluyendo, pero sin limitar a, osteopenia, osteoporosis, fracturas, y otros trastornos en los que una baja densidad mineral en los huesos es indicativa de la enfermedad.

La osteoporosis es un trastorno esquelético sistémico caracterizado por una baja masa ósea y un deterioro microarquitectónico del tejido óseo, con un aumento consecuente en la fragilidad del hueso y susceptibilidad a las fracturas. El síndrome osteoporótico tiene múltiples facetas, que abarcan trastornos primarios, tales como la osteoporosis postmenopáusica o relacionada con la edad, y las condiciones secundarias que acompañan a los estados de enfermedad o a los medicamentos. Las propiedades mecánicas y la composición de la matriz ósea, junto con la masa ósea y la arquitectura, son determinantes críticos de la capacidad del hueso para resistir a las fracturas. Por consiguiente, en ciertas realizaciones, los compuestos, composiciones farmacéuticas y combinaciones farmacéuticas

proporcionadas en la presente invención, se utilizan para prevenir o tratar las condiciones óseas que estén asociadas con un aumento en el agotamiento o en la resorción de calcio, o en donde sea deseable la estimulación de la formación de hueso y la fijación de calcio en los huesos.

5 Las enfermedades o condiciones mediadas por la inhibición de ALK-5 o por la inhibición de ALK-4 incluyen, pero no se limitan a, glomerulonefritis, nefropatía diabética, nefritis por lupus, nefropatía inducida por hipertensión, fibrosis intersticial renal, fibrosis renal resultante de complicaciones de exposición a fármacos, nefropatía asociada con VIH, necropatía de trasplante, fibrosis hepática debida a todas las etiologías, disfunción hepática atribuible a infecciones, hepatitis inducida por alcohol, trastornos del árbol biliar, fibrosis pulmonar, hipertensión pulmonar, lesión pulmonar aguda, síndrome de insuficiencia respiratoria de adultos, fibrosis pulmonar idiopática, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad pulmonar debida a agentes infecciosos o tóxicos, fibrosis cardíaca posterior a infarto, insuficiencia cardíaca congestiva, cardiomiopatía dilatada, miocarditis, estenosis vascular, restenosis, aterosclerosis, escarificación ocular, escarificación de córnea, vitreorretinopatía proliferativa, formación excesiva o hipertrófica de cicatrices o queloides en la dermis que se presenta durante la cicatrización de heridas resultantes de trauma o de heridas quirúrgicas, adhesión peritoneal y subdérmica, esclerodermia, fibrosclerosis, esclerosis sistémica progresiva, dermatomiositis, polimiositis, artritis, úlceras, función neurológica deteriorada, disfunción eréctil masculina, enfermedad de Alzheimer, síndrome de Raynaud, cánceres fibróticos, crecimiento de metástasis tumoral, fibrosis inducida por radiación, trombosis, y condiciones óseas tales como osteopenia y osteoporosis, las cuales estén asociadas con un aumento en el agotamiento o en la reabsorción de calcio, o en donde sea deseable la estimulación de la formación de hueso y la fijación de calcio en el hueso.

20 Las enfermedades o condiciones mediadas por la inhibición de ALK-5 incluyen en particular, pero no se limitan a, enfermedad renal crónica, enfermedad renal aguda, cicatrización de heridas, artritis, osteoporosis, enfermedad del riñón, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedades inflamatorias u obstructivas de las vías respiratorias, hipertensión pulmonar, úlceras (incluyendo úlceras diabéticas, úlceras crónicas, úlceras gástricas, y úlceras duodenales), trastornos oculares, heridas de la córnea, nefropatía diabética, función neurológica deteriorada, enfermedad de Alzheimer, aterosclerosis, adhesión peritoneal y subdérmica, cualquier enfermedad en donde la fibrosis sea un componente principal, incluyendo, pero no limitándose a, fibrosis del riñón, fibrosis pulmonar, y fibrosis hepática, por ejemplo, virus de hepatitis B (HBV), virus de hepatitis C (HCV), hepatitis inducida por alcohol, hemocromatosis, cirrosis biliar primaria, restenosis, fibrosis retroperitoneal, fibrosis mesentérica, endometriosis, queloides, cáncer, función ósea anormal, trastornos inflamatorios, cicatrización y fotoenvejecimiento de la piel.

30 Ciertos compuestos, composiciones farmacéuticas y combinaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente invención son inhibidores de los receptores de ALK-4, y por consiguiente, tales compuestos, composiciones farmacéuticas y combinaciones farmacéuticas son útiles para el tratamiento de las enfermedades y/o los trastornos presentados en la presente invención, que sean mediados por los receptores de ALK-4. Ciertos compuestos, composiciones farmacéuticas y combinaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente invención son inhibidores de los receptores de ALK-5, y por consiguiente, tales compuestos, composiciones farmacéuticas y combinaciones farmacéuticas son útiles para el tratamiento de las enfermedades y/o los trastornos presentados en la presente invención, que sean mediados por los receptores de ALK-5. Ciertos compuestos, composiciones farmacéuticas y combinaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente invención son inhibidores de los receptores de ALK-4 y de los receptores de ALK-5, y por consiguiente, tales compuestos, composiciones farmacéuticas y combinaciones farmacéuticas son útiles para el tratamiento de las enfermedades y/o los trastornos presentados en la presente invención, que sean mediados por los receptores de ALK-4 y por los receptores de ALK-5.

45 En ciertas realizaciones, los compuestos, composiciones farmacéuticas y combinaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente invención, se utilizan para tratar y/o prevenir las enfermedades inflamatorias u obstructivas de las vías respiratorias, incluyendo, pero no limitándose a, asma (tanto asma intrínseco (no alérgico) como asma extrínseco (alérgico)), síndrome de insuficiencia respiratoria de adultos/aguda (ARDS), enfermedad obstructiva crónica pulmonar o de las vías respiratorias (EPOC o COAD), incluyendo bronquitis crónica o disnea asociada con la misma, bronquitis aguda, bronquitis araquídica, bronquitis catarral, bronquitis cruposa, bronquitis fitinoide, enfisema, neumoconiosis (una enfermedad inflamatoria, comúnmente ocupacional, de los pulmones, con frecuencia acompañada por obstrucción de las vías respiratorias, ya sea crónica o aguda, y ocasionada por la inhalación repetida de polvos) de cualquier tipo o génesis, incluyendo, por ejemplo, aluminosis, antracosis, asbestosis, calicosis, pilosis, siderosis, silicosis, tabacosis y bisinosis, así como exacerbación de la hiperreactividad de las vías respiratorias como consecuencia de otra terapia con fármacos, en particular otra terapia con fármacos inhalados.

55 La eficacia profiláctica en el tratamiento de asma es evidenciada por una frecuencia o gravedad reducidas del ataque sintomático, por ejemplo, del ataque asmático agudo o broncoconstrictor, una mejora en la función pulmonar, o mejor hiperreactividad de las vías respiratorias. Otra evidencia es un menor requerimiento por otra terapia sintomática, es decir, una terapia para, o pretendida para, restringir o abortar un ataque sintomático cuando se presente, por ejemplo antiinflamatoria (por ejemplo, corticosteroides) o broncodilatadora. El beneficio profiláctico en asma puede ser evidente en particular en los sujetos susceptibles al "ahogamiento matutino". El "ahogamiento matutino" es un síndrome asmático reconocido, común a un porcentaje sustancial de asmáticos, y caracterizado por ataque de asma, por ejemplo, entre las

horas de aproximadamente 4 a 6 am, es decir, en un momento normalmente sustancialmente distante de cualquier terapia sintomática de asma previamente administrada.

En ciertas realizaciones, los compuestos, composiciones farmacéuticas y combinaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente invención, se utilizan para tratar y/o prevenir hipertensión pulmonar, incluyendo, pero no limitándose a, hipertensión pulmonar primaria (PPH); hipertensión pulmonar secundaria (SPH); hipertensión pulmonar primaria familiar; hipertensión pulmonar primaria esporádica; hipertensión pulmonar precapilar; hipertensión arterial pulmonar (PAH); hipertensión de la arteria pulmonar; hipertensión pulmonar idiopática; arteriopatía pulmonar trombótica (TPA); arteriopatía pulmonar plexogénica; arteriopatía pulmonar funcional clases I a IV; e hipertensión pulmonar asociada con, relacionada con, o posterior a, disfunción del ventrículo izquierdo, enfermedad de la válvula mitral, pericarditis constrictiva, estenosis aórtica, cardiomiopatía, fibrosis mediastinal, drenaje venoso pulmonar anómalo, enfermedad oclusiva venosa pulmonar, enfermedad vascular de colágeno, enfermedad cardíaca congénita, infección por virus VIH, fármacos y toxinas, tales como fenfluraminas, enfermedad cardíaca congénita, hipertensión venosa pulmonar, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad intersticial pulmonar, trastornos respiratorios durante el sueño, trastorno de hipoventilación alveolar, exposición crónica a gran altitud, enfermedad pulmonar neonatal, displasia capilar alveolar, enfermedad de células falciformes, otro trastorno de la coagulación, tromboembolia crónica, enfermedad del tejido conectivo, lupus, esquistosomiasis, sarcoidosis, o hemangiomas capilar pulmonar.

En ciertas realizaciones, la hipertensión pulmonar tratada con los compuestos, composiciones farmacéuticas y combinaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente invención, es hipertensión pulmonar asociada con trastornos del sistema respiratorio y/o hipoxemia, incluyendo enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad intersticial pulmonar, trastornos respiratorios durante el sueño, trastornos de hipoventilación alveolar, exposición crónica a gran altitud, enfermedad pulmonar neonatal, y displasia capilar alveolar, pero en especial enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

En ciertas realizaciones, los compuestos, composiciones farmacéuticas y combinaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente invención, se utilizan para tratar las enfermedades o los trastornos mediados por la inhibición de ALK-5 o por la inhibición de ALK-4, incluyendo, pero no limitándose a, hipertensión pulmonar, fibrosis pulmonar, fibrosis hepática, u osteoporosis. En ciertas realizaciones, los compuestos, composiciones farmacéuticas y combinaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente invención, se utilizan para tratar fibrosis pulmonar, incluyendo, pero no limitándose a, fibrosis pulmonar idiopática.

La miostatina, un miembro de la familia del factor de crecimiento transformante β (TGF β), es un regulador negativo clave de la masa músculo esquelética. En el ganado de doble músculo y en un cuerpo humano con hipertrofia músculo esquelética, se detectaron diferentes mutaciones en el gen para la miostatina. Se confirmó el importante papel de la miostatina para el crecimiento y los trastornos músculo esqueléticos en una amplia variedad de estudios *in vivo* e *in vitro*. Por ejemplo, la sobreexpresión de miostatina específica del músculo en los ratones provoca una pérdida de masa muscular, mientras que los ratones nulos en miostatina tienen una mayor masa músculo esquelética y menos grasa corporal. Por lo tanto, la administración sistémica de miostatina induce caquexia, mientras que la inhibición de la miostatina, por ejemplo, mediante el anticuerpo JA16 que neutraliza la miostatina, aumenta la masa y fuerza muscular en los ratones mdx de tipo silvestre y distróficos. Además, se han observado niveles elevados de miostatina tanto en las atrofiaciones musculares experimentales como clínicas, por ejemplo en los pacientes con el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), cáncer o cirrosis hepática, así como en la sarcopenia de la ancianidad, y bajo tratamiento con glucocorticoides. Estos hallazgos muestran el gran potencial de los inhibidores de miostatina como tratamientos para las atrofiaciones y distrofias musculares.

La miostatina produce señales a través de Smad2/3, por otra parte, se ha demostrado que la miostatina madura actúa a través de la activina tipo IIb y los receptores de quinasa como el receptor de activina en los adipocitos. Se cree que la miostatina inhibe la diferenciación y causa atrofia por medio de la señalización del receptor de quinasa como el receptor de activina. Además, la inhibición de la señalización del receptor de quinasa como el receptor de activina promueve la diferenciación de skMC y causa la hipertrofia de skMC.

Los compuestos, composiciones farmacéuticas y combinaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente invención también se utilizan para tratar enfermedades musculares, incluyendo atrofiaciones musculares (por ejemplo, desuso), distrofias musculares (por ejemplo, distrofia muscular de Duchenne, distrofia muscular de Becker, distrofia muscular de cintura pélvica y escapular, distrofia facioescapulohumeral), sarcopenia, y caquexia.

Familia de la Aurora quinasa

Las Aurora quinasas son proteína serina/treonina quinasas que regulan muchos procesos durante la división celular, y son esenciales para la proliferación celular. Las Aurora quinasas juegan un papel esencial en la orquestación de la separación del cromosoma y la citoquinesis durante la mitosis. La ploidía correcta de las células requiere de una separación mitótica precisa del cromosoma. La Aurora quinasa controla la segregación de la cromátida y ayuda a la célula en el proceso de división a compartir sus materiales genéticos con sus células hijas. Los defectos en esta segregación puede provocar inestabilidad genética, una condición que está altamente asociada con la tumorigénesis.

Además de estar implicados como reguladores mitóticos, estos tres miembros de la familia de los mamíferos han generado un interés significativo en el campo de la investigación del cáncer, debido a sus perfiles de expresión elevados en muchos cánceres humanos.

5 Se han identificado tres Aurora quinasas en las células de mamífero: Aurora quinasa A; Aurora quinasa B; y Aurora quinasa C (Aie1). Las Aurora quinasas humanas presentan una organización de dominio similar, con un dominio en el terminal N de 39 a 129 residuos de longitud, un dominio de proteína quinasa, y un dominio en el terminal C corto que contiene de 15 a 20 residuos. Todas tienen un dominio de quinasa altamente conservado, pero difieren en sus regiones en el terminal N, las cuales varían en longitud y comparten una baja conservación de la secuencia, lo que determina su selectividad durante las interacciones proteína-proteína. Las Aurora quinasas tienen un sitio de enlazamiento de ATP con una hendidura adyacente que no está presente en otras quinasas.

15 La familia de Aurora A (también conocida como Aurora 2, AIK, BTAK e IAK1) funciona durante la profase de la mitosis, y se requiere para el correcto funcionamiento de los centrosomas (los centros organizadores de microtúbulos en las células eucariotas). La Aurora quinasa A actúa en la separación del centrosoma y se localiza en los centrosomas, en los polos del huso, y en los microtúbulos del huso, en la profase hasta la telofase. Los niveles de proteína Aurora quinasa A y la actividad quinasa aumentan ambos en la fase tardía G₂-M. La Aurora quinasa A es oncogénica y frecuentemente sobreexpresada/activada en muchas líneas celulares y tejidos de cáncer humano, incluyendo los cánceres humanos de ovario y de mama.

20 La Aurora B (también conocida como Aurora 1, AIK2, ARK2, y AIM-1) es regulada por el ciclo celular, y juega un papel en los eventos que se presentan durante la anafase y/o la telofase. La Aurora B actúa en la unión del huso mitótico con el centrómero. La Aurora quinasa B es una proteína pasajera cromosómica que se localiza primero en los centrómeros, y luego en la zona media de las células mitóticas durante la telofase. La fosforilación de la histona H3 es importante para la condensación del cromosoma y la entrada en la mitosis. La fosforilación de la histona H3 es controlada por Aurora A y Aurora B.

25 La Aurora C (Aie1 de ratón y AIE2 humana, también conocida como STK-13, y AIK3 AUBKC) exhibe un patrón de expresión específico de los testículos. La Aurora quinasa C, como la Aurora quinasa B, puede funcionar como una proteína pasajera cromosómica que se localiza primero en los centrómeros y luego en la zona media de las células mitóticas. La Aurora C fue primeramente detectada en los racimos de los cromocentros de los cromocentros de espermatozoides diploides, y se concentró en los centrómeros en las metafases I y II. En forma muy interesante, la Aurora C también se encontró a lo largo de los ejes de los cromosomas, incluyendo tanto las regiones de los centrómeros como los brazos de los cromosomas en la diacinesis. Durante las transiciones de la anafase I / telofase I y de la anafase II / telofase II, la Aurora C se relocalizó en la zona media del huso y en el cuerpo medio. El nivel de transcrito de la Aurora C se eleva en varios tipos de células de cáncer humano.

Tirosina quinasas no receptoras

35 Las tirosina quinasas no receptoras representan una colección de enzimas celulares que carecen de secuencias extracelulares y transmembrana. Se han identificado más de veinticuatro tirosina quinasas no receptoras individuales, las cuales comprenden once (11) subfamilias (Src, Frk, Btk, Csk, Abl, Zap70, Fes/Fps, Fak, Jak, Ack, y LIMK). La subfamilia Src de tirosina quinasas no receptoras hace parte del número más grande de PTK, e incluye Src, Yes, Fyn, Lyn, Lck, Blk, Hck, Fgr, e Yrk. La subfamilia de enzimas Src ha sido relacionada con la oncogénesis y con las respuestas inmunes.

40 La familia de quinasas Src está implicada en cáncer, disfunción del sistema inmune, osteopetrosis, y enfermedades de remodelación ósea, y, por consiguiente, las quinasas Src se consideran como objetivos terapéuticos potenciales para diferentes enfermedades humanas. La expresión de Src está relacionada con cánceres, tales como cáncer de colon, de mama, hepático, y pancreático, con ciertas leucemias de células B, y con linfomas. Además, la Src antisentido expresada en células tumorales de ovario y de colon inhibe el crecimiento tumoral.

45 Csk, o la quinasa Src del terminal C, fosforila y, por lo tanto, inhibe la actividad catalítica de Src. Se ha logrado la supresión de la destrucción ósea artrítica mediante la sobreexpresión de Csk en los sinoviocitos y osteoclastos reumatoides. Esto implica que la inhibición de Src puede prevenir la destrucción de las articulaciones que es característica en los pacientes que sufren de artritis reumatoide. La Src también juega un papel en la réplica del virus de la hepatitis B. El factor de transcripción viralmente codificado HBx activa la Src en una etapa requerida para la propagación del virus.

50 Otras quinasas de la familia Src también son objetivos terapéuticos potenciales. La Lck juega un papel en la señalización de las células T, y los ratones que carecen del gen para la Lck tienen una pobre capacidad para desarrollar timocitos. La función de Lck como un activador positivo de la señalización de las células T sugiere que los inhibidores de Lck pueden ser útiles para el tratamiento de una enfermedad autoinmune, tal como la artritis reumatoide. Hck, Fgr, y Lyn

son mediadores importantes de la señalización de integrina en los leucocitos mieloides. La inhibición de estos mediadores de quinasa puede, por consiguiente, ser útil para el tratamiento de la inflamación.

Familia de la Janus quinasa (JAK)

5 La Janus quinasa (JAK) es una familia de tirosina quinasas no receptoras intracelulares, de un tamaño en el intervalo de 120 a 140 kDa, que transducen las señales mediadas por citoquina a través de la ruta de JAK-STAT. La familia JAK incluye cuatro miembros: JAK1, JAK2, JAK3 y TYK2. Las familias de receptores de citoquina Tipo I y Tipo II no poseen actividad catalítica de quinasa y, por consiguiente, cuentan con la familia JAK de tirosina quinasas para fosforilar y activar las proteínas secuencia abajo involucradas en sus rutas de transducción de señales.

10 Los receptores existen como polipéptidos emparejados, que exhiben, por consiguiente, dos dominios de transducción de señales intracelulares. Las JAK poseen dos dominios de transferencia de fosfato casi idénticos, exhibiendo un dominio la actividad de quinasa, mientras que el otro juega un papel en la señalización secuencia abajo. Las JAK se asocian con una región rica en prolina en cada dominio intracelular que está adyacente a la membrana celular y se denomina una región de caja1/ caja2. Después de que el receptor se asocia con su citoquina/ ligando respectivo, pasa a través de un cambio de conformación, poniendo las dos JAK suficientemente cerca para fosforilarse entre sí. La autofosforilación de JAK induce un cambio de conformación en la misma, haciéndole posible transducir la señal intracelular mediante otros factores de transcripción de fosforilación y activación denominados STAT. Los STAT activados se disocian del receptor y forman dímeros antes de la translocación al núcleo celular, en donde regulan la transcripción de los genes seleccionados.

20 JAK1 es esencial para señalar ciertas citoquinas Tipo I y Tipo II. interactúa con la cadena gamma común (γ_c) de los receptores de citoquina tipo I, para provocar las señales de la familia de receptores de IL-2 (por ejemplo, IL-2R, IL-7R, IL-9R e IL-15R), la familia de receptores de IL-4 (por ejemplo, IL-4R e IL-13R), la familia de receptores de gp130 (por ejemplo, IL-6R, IL-11R, LIF-R, OSM-R, el receptor de cardiotrofina-1 (CT-1 R), el receptor del factor neurotrófico ciliar (CNTF-R), el receptor de neurotrofina-1 (NNT-1 R), y Leptina-R). JAK1 también es importante para transducir una señal mediante los interferones tipo I (IFN- α/β) y tipo II (IFN- γ), y los miembros de la familia de IL-10 a través de los receptores de citoquina tipo II. JAK1 juega un papel crítico en el inicio de las respuestas a múltiples familias principales de receptores de citoquina.

25 JAK2 ha sido implicado en la señalización de los miembros de la familia de receptores de citoquina tipo II (por ejemplo, los receptores de interferón), la familia de receptores de GM-CSF (IL-3R, IL-5R y GM-CSF-R), la familia de receptores de gp130 (por ejemplo, IL-6R), y los receptores de cadena sencilla (por ejemplo, Epo-R, Tpo-R, GH-R, PRL-R). La señalización de JAK2 se activa secuencia abajo desde el receptor de prolactina. Se han encontrado fusiones del gen JAK2 con los genes TEL(ETV6) (TEL-JAK2) y PCM1 en pacientes con leucemia. Además, se han implicado mutaciones en JAK2 en policitemia vera, trombocitemia esencial, y en otros trastornos mieloproliferativos. Esta mutación, un cambio de valina por fenilalanina en la posición 617, parece volver a las células hematopoyéticas más sensibles a los factores de crecimiento tales como eritropoyetina y trombopoyetina.

30 JAK3 actúa en la transducción de señales e interactúa con los miembros de la familia STAT (transducción de señales y activadores de transcripción). JAK3 se expresa predominantemente en las células inmunes y transduce una señal en respuesta a su activación a través de la fosforilación de tirosina mediante los receptores de interleucina. Las mutaciones que anulan la función de JAK3 provocan una SCID (enfermedad de inmunodeficiencia combinada severa) autosómica. La expresión de JAK3 está restringida principalmente a las células hematopoyéticas. Se expresa más comúnmente en las células T y en las células NK, pero se ha inducido en otros leucocitos, incluyendo los monocitos. JAK3 está involucrada en la transducción de señales mediante los receptores que emplean la cadena gamma común (γ_c) de la familia de receptores de citoquina tipo I (por ejemplo, IL-2R, IL-4R, IL-7R, IL-9R, IL-15R, e IL-21R) [2]. Las mutaciones de JAK3 dan como resultado una inmunodeficiencia combinada severa (SCID).

La tirosina quinasa 2 (TYK2) está implicada en la señalización de IFN- α , IL-6, IL-10 e IL-12.

45 Proteína tirosina quinasa específica de leucocitos (Lck)

La Lck (o la proteína tirosina quinasa específica de leucocitos) es una proteína localizada en los linfocitos. La Lck es un miembro de la familia Src de tirosina quinasas, y fosforila los residuos de tirosina de ciertas proteínas involucradas en las rutas de señalización intracelular de los linfocitos.

50 La Lck se encuentra más comúnmente en las células T. Se asocia con las colas citoplasmáticas de los correceptores de CD4 y CD8 sobre las células T auxiliares y las células T citotóxicas, respectivamente, para ayudar en la señalización a partir del complejo del receptor de células T (TCR). Cuando el receptor de células T es enganchado por el antígeno específico presentado por la MHC, la Lck actúa para fosforilar las cadenas intracelulares de CD3 y las cadenas ζ del complejo TCR, permitiendo que otra tirosina quinasa citoplasmática denominada como ZAP-70 se enlace a ellas. Luego la Lck fosforila y activa ZAP-70, que a su vez fosforila otra molécula en la cascada de señalización denominada como

LAT (corta para el enlazador de células T activadas), una proteína transmembrana que sirve como un sitio de atraque para una cantidad de otras proteínas, las más importantes de las cuales son Shc-Grb2-SOS, PI3K, y fosfolipasa C (PLC).

5 La cascada de fosforilación de tirosina iniciada por Lck culmina en la movilización intracelular de los iones de calcio (Ca²⁺) y en la activación de las importantes cascadas de señalización dentro del linfocito. Estas incluyen la ruta de Ras-MEK-ERK, que continúa para activar ciertos factores de transcripción, tales como NFAT, NFκB, y AP-1. Estos factores de transcripción regulan la producción de un gran número de productos genéticos, siendo las más notables, citoquinas tales como la interleuquina 2, que promueven la proliferación y diferenciación a largo plazo de los linfocitos activados.

10 La tirosina Lck fosforila una cantidad de proteínas, las más importantes de las cuales son el receptor de CD3, ZAP-70, SLP-76, el receptor de IL-2, la proteína quinasa C, ITK, PLC, SHC, RasGAP, Cbl, Vav1, y PI3K.

Lípido quinazas

PI3 quinasa (PIKK)

15 La ruta de la fosfatidil-inositol-3'-OH quinasa (PI3K) es una de las rutas de señalización centrales que ejerce su efecto sobre numerosas funciones celulares, incluyendo el progreso del ciclo celular, la proliferación, la movilidad, el metabolismo, y la supervivencia. Una activación de las tirosina quinazas receptoras causa que la PI3K fosforile el fosfatidil-inositol-(4,5)-difosfato, lo cual da como resultado que el fosfatidil-inositol-(3,4,5)-trifosfato se enlace a la membrana. Este último promueve la transferencia de una variedad de proteína quinazas desde el citoplasma hasta la membrana plasmática, mediante el enlazamiento del fosfatidil-inositol-(3,4,5)-trifosfato al dominio de homología de pleckstrina (PH) de la quinasa. Las quinazas que son los objetivos clave secuencia abajo de PI3K incluyen la quinasa 1 que depende de fosfoinositida (PDK1) y la AKT (también conocida como la proteína quinasa B). La fosforilación de estas quinazas permite luego la activación o desactivación de otras numerosas rutas, que involucran mediadores tales como GSK3, mTOR, PRAS40, FKHD, NF-κB, BAD, Caspasa 9, y similares. Un mecanismo importante de retroalimentación negativa para la ruta de PI3K es PTEN, una fosfatasa que cataliza la desfosforilación del fosfatidil-inositol-(3,4,5)-trifosfato para fosforilar el fosfatidil-inositol-(4,5)-difosfato. En más del 60% de todos los tumores sólidos, PTEN es mutada en una forma inactiva, que permite una activación constitutiva de la ruta de PI3K. Debido a que la mayoría de los cánceres son tumores sólidos, esta observación proporciona evidencia de que un direccionamiento de la PI3K misma o de las quinazas individuales secuencia abajo en la ruta de PI3K, proporciona un enfoque prometedor para mitigar o inclusive abolir la desregulación en muchos cánceres y, por consiguiente, restablecer la función y el comportamiento celular normal. Esto, sin embargo, no excluye que otros mecanismos puedan ser responsables de los efectos benéficos de los agentes modificadores de la actividad de PI3K, tales como los compuestos proporcionados en la presente invención.

25 En ciertas realizaciones, los compuestos y las sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos proporcionados en la presente invención, inhiben la actividad de las lípido quinazas, tales como la PI3 quinasa y/o los miembros de la familia de proteína quinazas relacionada con la PI3 quinasa (también denominada como PIKK, e incluyen ADN-PK, ATM, ATR, hSMG-1 y mTOR), tales como la proteína quinasa de ADN. Estos compuestos y las sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos, son útiles en el tratamiento de las condiciones que sean mediadas por la activación (incluyendo la actividad normal o especialmente la sobreactividad) de uno o más de los miembros de la familia de PI3 quinasa, en especial la enzima PI3 quinasa, tales como las condiciones proliferativas, inflamatorias o alérgicas, las enfermedades y/o trastornos obstructivos de las vías respiratorias que se presentan comúnmente en relación con los trasplantes.

35 De acuerdo con lo anterior, la presente invención proporciona además un método para prevenir o tratar cualquiera de las enfermedades o trastornos descritos anteriormente, en un sujeto que necesite de dicho tratamiento, cuyo método comprende administrar a este sujeto, una cantidad terapéuticamente efectiva (véase, "Administración y composiciones farmacéuticas", más adelante) de un compuesto de la Fórmula I o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Para cualquiera de los usos anteriores, la dosificación requerida variará dependiendo del modo de administración, de la condición particular que se vaya a tratar, y del efecto deseado.

Vías de administración y composiciones farmacéuticas

40 Para los usos terapéuticos de los compuestos de la Fórmula (I), o de las sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos, descritos en la presente invención, estos compuestos se administran en cantidades terapéuticamente efectivas ya sea solos o bien como parte de una composición farmacéutica. De conformidad con lo anterior, en la presente invención se proporcionan composiciones farmacéuticas, las cuales comprenden al menos un compuesto de la Fórmula (I) descrito en la presente invención, sales farmacéuticamente aceptables y/o solvatos del mismo, y uno o más vehículos, diluyentes, o excipientes farmacéuticamente aceptables. Además, estos compuestos y composiciones se administran individualmente o en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales. Las vías de administración de los compuestos de la Fórmula (I) y de las composiciones farmacéuticas incluyen, pero no se limitan a,

administración oral, administración intravítrea, administración rectal, administración parenteral, administración intravenosa, administración intraperitoneal, administración intramuscular, inhalación, administración transmucosal, administración pulmonar, administración intestinal, administración subcutánea, administración intramedular, administración intratecal, administración intraventricular directa, administración intranasal, administración tópica, administración oftálmica o administración ótica.

En ciertas realizaciones, los compuestos de la Fórmula (I) o las composiciones farmacéuticas descritas en la presente invención, se administran localmente, mientras que en otras realizaciones, los compuestos de la Fórmula (I) o las composiciones farmacéuticas descritas en la presente invención, se administran sistémicamente. La administración local incluye, pero no se limita a, inyección en un órgano, opcionalmente en una formulación de depósito o de liberación sostenida. La administración sistémica incluye, pero no se limita a, administración oral o administración intravenosa. En otras realizaciones, los compuestos de la Fórmula (I) o las composiciones farmacéuticas descritas en la presente invención, se administran en un sistema de suministro dirigido de fármacos, tal como, a manera de ejemplo solamente, en un liposoma recubierto con anticuerpo específico del órgano. El liposoma es dirigido hacia, y es selectivamente absorbido por, el órgano. En otras realizaciones, los compuestos de la Fórmula (I) o las composiciones farmacéuticas descritas en la presente invención, se administran en la forma de una formulación de liberación rápida, mientras que en otras realizaciones, los compuestos de la Fórmula (I) o las composiciones farmacéuticas descritas en la presente invención, se administran en la forma de una formulación de liberación prolongada. En otras realizaciones, los compuestos de la Fórmula (I) o las composiciones farmacéuticas descritas en la presente invención, se administran en la forma de una formulación de liberación intermedia.

La cantidad terapéuticamente efectiva variará dependiendo, entre otras cosas, de la enfermedad indicada, de la severidad de la enfermedad, de la edad y el estado de salud relativo del sujeto, de la potencia del compuesto administrado, de la vía de administración, y del tratamiento deseado. En ciertas realizaciones, se indica que se obtienen resultados satisfactorios con dosificaciones diarias de un compuesto de la Fórmula (I) de aproximadamente 0.03 a 2.5 mg/kg de peso corporal. En ciertas realizaciones, la dosificación diaria de un compuesto de la Fórmula (I) administrado oralmente, está en el intervalo de 0.05 microgramos por kilogramo de peso corporal ($\mu\text{g}/\text{kg}$) hasta 100 microgramos por kilogramo de peso corporal ($\mu\text{g}/\text{kg}$). En ciertas realizaciones, la dosificación diaria de un compuesto de la Fórmula (I) administrado tópicamente, está en el intervalo de 0.05 microgramos por kilogramo de peso corporal ($\mu\text{g}/\text{kg}$) hasta 100 microgramos por kilogramo de peso corporal ($\mu\text{g}/\text{kg}$). En otras realizaciones, la dosificación diaria de un compuesto de la Fórmula (I) administrado parenteralmente, está en el intervalo de 0.05 microgramos por kilogramo de peso corporal ($\mu\text{g}/\text{kg}$) hasta 100 mg por kilogramo de peso corporal (mg/kg). En ciertas realizaciones, la dosificación diaria de un compuesto de la Fórmula (I) administrado intramuscularmente, está en el intervalo de 0.05 microgramos por kilogramo de peso corporal ($\mu\text{g}/\text{kg}$) hasta 100 microgramos por kilogramo de peso corporal ($\mu\text{g}/\text{kg}$). Una dosificación diaria indicada en un mamífero superior, por ejemplo, en los seres humanos, está en el intervalo de aproximadamente 0.5 mg hasta aproximadamente 100 mg de un compuesto de la Fórmula (I), convenientemente administrados, por ejemplo, en dosis divididas hasta cuatro veces al día, o en una forma de liberación controlada. En cierta realización, las formas de dosificación unitaria para administración oral comprenden desde aproximadamente 1 hasta 50 mg de un compuesto de la Fórmula (I).

En otros aspectos proporcionados en la presente invención están los procesos para la preparación de una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de la Fórmula (I) descrito en la presente invención. En ciertas realizaciones, tales procesos incluyen mezclar un compuesto de la Fórmula (I) descrito en la presente invención, con uno o más vehículos, diluyentes, o excipientes farmacéuticamente aceptables. En ciertas realizaciones, las composiciones farmacéuticas comprenden un compuesto de la Fórmula (I) en forma libre o en una forma de sal o de solvato farmacéuticamente aceptable. En ciertas realizaciones, las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la Fórmula (I) en forma libre o en una forma de sal o de solvato farmacéuticamente aceptable, en asociación con al menos un vehículo, diluyente, o excipiente farmacéuticamente aceptable, se fabrican mediante procesos de mezcla, disolución, granulación, elaboración de grageas, levigación, emulsión, encapsulación, atrapamiento o compresión, y/o mediante métodos de recubrimiento. En otras realizaciones, estas composiciones contienen opcionalmente excipientes, tales como agentes conservantes, estabilizantes, humectantes o emulsionantes, promotores de disolución, sales para regular la presión osmótica y/o reguladores del pH. En otras realizaciones, estas composiciones se esterilizan.

Formas de Dosificación Oral

En ciertas realizaciones, las composiciones farmacéuticas que contienen al menos un compuesto de la Fórmula (I), se administran oralmente como formas de dosificación discretas, en donde estas formas de dosificación incluyen, pero no se limitan a, cápsulas, cápsulas de gelatina, pastillas para chupar, tabletas, tabletas masticables, polvos, píldoras, grageas, gránulos, líquidos, geles, jarabes, jarabes saborizados, elixires, suspensiones, soluciones o suspensiones en líquidos acuosos o no acuosos, espumas o batidos comestibles, y emulsiones líquidas de aceite en agua o emulsiones líquidas de agua en aceite. Las cápsulas, cápsulas de gelatina, pastillas para chupar, tabletas, tabletas masticables, polvos o gránulos, utilizados para la administración oral de al menos un compuesto de la Fórmula (I), se preparan mediante la mezcla de al menos un compuesto de la Fórmula (I), (ingrediente activo) junto con al menos un excipiente, empleando técnicas convencionales de elaboración de composiciones farmacéuticas. Los ejemplos no limitantes de los

excipientes utilizados en las formas de dosificación oral descritas en la presente incluyen, pero no se limitan a, aglutinantes, rellenos, desintegrantes, lubricantes, absorbentes, colorantes, saborizantes, conservantes, y edulcorantes.

5 Los ejemplos no limitantes de estos aglutinantes incluyen, pero no se limitan a, almidón de maíz, almidón de patata, pasta de almidón, almidón pregelatinizado, u otros almidones, azúcares, gelatina, gomas naturales y sintéticas, tales como acacia, alginato de sodio, ácido algínico, otros alginatos, tragacanto, goma guar, celulosa y sus derivados (a manera de ejemplo solamente, etil celulosa, acetato de celulosa, carboximetilcelulosa de calcio, carboximetilcelulosa de sodio, metil celulosa, hidroxipropil metil celulosa, y celulosa microcristalina), silicato de magnesio y aluminio, polivinil pirrolidona, y combinaciones de los mismos.

10 Los ejemplos no limitantes de tales rellenos incluyen, pero no se limitan a, talco, carbonato de calcio (por ejemplo, gránulos o polvo), celulosa microcristalina, celulosa en polvo, dextratos, caolín, manitol, ácido silícico, sorbitol, almidón, almidón pregelatinizado, y mezclas de los mismos. En ciertas realizaciones, el aglutinante o relleno en las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente invención, están presentes desde aproximadamente 50 hasta aproximadamente 99 por ciento en peso de la composición farmacéutica o forma de dosificación.

15 Los ejemplos no limitantes de tales desintegrantes incluyen, pero no se limitan a, agar-agar, ácido algínico, alginato de sodio, carbonato de calcio, carbonato de sodio, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, crospovidona, poliacrilina de potasio, glicolato de almidón sódico, almidón de patata o tapioca, almidón pregelatinizado, otros almidones, arcillas, otras alginas, otras celulosas, gomas, y combinaciones de los mismos. En ciertas realizaciones, la cantidad de desintegrante utilizada en las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente invención, es de aproximadamente 0.5 hasta aproximadamente 15 por ciento en peso de desintegrante, mientras que en otras realizaciones, la cantidad es de aproximadamente 1 hasta aproximadamente 5 por ciento en peso de desintegrante.

20 Los ejemplos no limitantes de tales lubricantes incluyen, pero no se limitan a, estearato de sodio, estearato de calcio, estearato de magnesio, ácido esteárico, aceite mineral, aceite mineral ligero, glicerina, sorbitol, manitol, polietilenglicol, otros glicoles, lauril sulfato de sodio, talco, aceite vegetal hidrogenado (a manera de ejemplo solamente, aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de girasol, aceite de ajonjolí, aceite de oliva, aceite de maíz, y aceite de semilla de soja), estearato de zinc, oleato de sodio, oleato de etilo, laureato de etilo, agar, sílice, gel de sílice siloide (AEROSIL 200, fabricado por W.R. Grace Co. de Baltimore, Md), un aerosol coagulado de sílice sintética (comercializado por Degussa Co. de Plano, Tex.), CAB-O-SIL (un producto de dióxido de silicio pirogénico vendido por Cabot Co. de Boston, Mass.), y combinaciones de los mismos. En ciertas realizaciones, la cantidad de lubricantes utilizados en las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente invención, es una cantidad de menos de aproximadamente el 1 por ciento en peso de las composiciones farmacéuticas o formas de dosificación.

Los ejemplos no limitantes de tales diluyentes incluyen, pero no se limitan a, lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa, glicina, o combinaciones de los mismos.

35 En ciertas realizaciones, las tabletas y cápsulas se preparan mediante la mezcla uniforme de al menos un compuesto de la Fórmula (I) (ingredientes activos) con vehículos líquidos, vehículos sólidos finamente divididos, o ambos, y luego se configura el producto en la presentación deseada, si es necesario. En ciertas realizaciones, las tabletas se preparan mediante compresión. En otras realizaciones, las tabletas se preparan mediante moldeo.

40 En ciertas realizaciones, al menos un compuesto de la Fórmula (I) se administra oralmente como una forma de dosificación de liberación controlada. Estas formas de dosificación se utilizan para proporcionar una liberación lenta o controlada de uno o más de los compuestos de la Fórmula (I). La liberación controlada se obtiene utilizando, por ejemplo, hidroxipropilmetil celulosa, otras matrices poliméricas, geles, membranas permeables, sistemas osmóticos, recubrimientos en múltiples capas, micropartículas, liposomas, microesferas, o una combinación de los mismos. En ciertas realizaciones, las formas de dosificación de liberación controlada se utilizan para prolongar la actividad del compuesto de la Fórmula (I), para reducir la frecuencia de la dosificación, y para aumentar el cumplimiento por parte del paciente.

45 La administración de los compuestos de la Fórmula (I), como fluidos orales, tales como soluciones, jarabes y elixires, se preparan en formas de dosificación unitaria, de tal manera que una cantidad dada de soluciones, jarabes o elixires, contiene una cantidad previamente determinada de un compuesto de la Fórmula (I). Los jarabes se preparan mediante la disolución del compuesto en una solución acuosa adecuadamente saborizada, mientras que los elixires se preparan a través del uso de un vehículo alcohólico no tóxico. Las suspensiones se formulan mediante la dispersión del compuesto en un vehículo no tóxico. Los ejemplos no limitantes de los excipientes utilizados como fluidos orales para administración oral incluyen, pero no se limitan a, solubilizantes, emulsionantes, agentes saborizantes, conservantes, y agentes colorantes. Los ejemplos no limitantes de los solubilizantes y emulsionantes incluyen, pero no se limitan a, agua, glicoles, aceites, alcoholes, alcoholes isoestearil alcoholes etoxilados, y éteres de polioxi-etilen sorbitol. Los ejemplos no limitantes de los conservantes incluyen, pero no se limitan a, benzoato de sodio. Los ejemplos no limitantes de los agentes saborizantes incluyen, pero no se limitan a, aceite de hierbabuena o edulcorantes naturales, o sacarina u otros edulcorantes artificiales.

Formas de dosificación parenteral

En ciertas realizaciones, las composiciones farmacéuticas que contienen al menos un compuesto de la Fórmula (I) se administran parenteralmente por diferentes vías, incluyendo, pero no limitándose a, subcutánea, intravenosa (incluyendo inyección de bolo), intramuscular, e intraarterial.

5 Estas formas de dosificación parenteral se administran en la forma de soluciones inyectables estériles o que pueden ser esterilizadas, suspensiones, productos secos y/o liofilizados listos para disolverse o suspenderse en un vehículo farmacéuticamente aceptable para inyección (polvos que pueden ser reconstituidos), y emulsiones. Los vehículos utilizados en estas formas de dosificación incluyen, pero no se limitan a, agua para inyección USP; vehículos acuosos tales como, pero no limitándose a, inyección de cloruro de sodio, regulador de solución salina fisiológica, solución para inyección de Ringer, inyección de dextrosa, inyección de dextrosa y cloruro de sodio, y solución de lactato para inyección de Ringer; vehículos miscibles en agua, tales como, pero no limitándose a, alcohol etílico, polietilenglicol, y polipropilenglicol; y vehículos no acuosos, tales como, pero no limitándose a, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de cacahuete, aceite de ajonjolí, oleato de etilo, miristato de isopropilo, y benzoato de bencilo.

15 En ciertas realizaciones, se administra un compuesto de la Fórmula (I) o una composición que contenga uno o más compuestos de la Fórmula (I), en forma parenteral mediante inyección de bolo. En otras realizaciones, se administra un compuesto de la Fórmula (I) o una composición que contenga uno o más compuestos de la Fórmula (I) en forma parenteral mediante infusión continua. Las formulaciones para inyección se presentan en una forma de dosificación unitaria; a manera de ejemplo solamente, se presentan en ampollitas o formulaciones para inyección, en recipientes para múltiples dosis, con la adición de un conservante. Las composiciones pueden tomar formas tales como suspensiones, soluciones, o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos, y pueden contener agentes de formulación, tales como agentes de suspensión, estabilizantes, y/o dispersantes.

Administración Transdérmica

25 En ciertas realizaciones, las composiciones farmacéuticas que contienen al menos un compuesto de la Fórmula (I), se administran en forma transdérmica. Estas formas de dosificación transdérmica incluyen parches de "tipo depósito" o "tipo matriz", que se aplican a la piel y se usan durante un período de tiempo específico para permitir la penetración de una cantidad deseada de un compuesto de la Fórmula (I). A manera de ejemplo solamente, estos dispositivos transdérmicos son en la forma de un parche que comprende un elemento de respaldo, un depósito que contiene el compuesto opcionalmente con vehículos, opcionalmente una barrera de control de velocidad para suministrar el compuesto a la piel del huésped a una velocidad controlada y previamente determinada durante un período de tiempo prolongado, y elementos para asegurar el dispositivo a la piel. En otras realizaciones, se utilizan formulaciones transdérmicas de matriz. En ciertas realizaciones, se utiliza la administración transdérmica para proporcionar una infusión continua, mientras que en otras realizaciones, se utiliza la administración transdérmica para proporcionar una infusión discontinua de un compuesto de la Fórmula (I) en cantidades controladas.

35 En ciertas realizaciones, la velocidad de absorción se hace más lenta utilizando membranas de control de velocidad o atrapando el compuesto dentro de una matriz polimérica o un gel. En ciertas realizaciones, el suministro transdérmico es por medio de un parche transdérmico.

40 Las formulaciones para suministro transdérmico de un compuesto de la Fórmula (I), incluyen una cantidad efectiva de un compuesto de la Fórmula (I), un vehículo, y un diluyente opcional. Un vehículo incluye, pero no se limita a, solventes farmacológicamente aceptables que pueden ser absorbidos para ayudar al paso a través de la piel del huésped, tales como agua, acetona, etanol, etilenglicol, propilenglicol, butano-1,3-diol, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, aceite mineral, y combinaciones de los mismos.

45 En ciertas realizaciones, tales sistemas de suministro transdérmico incluyen reforzadores de penetración para ayudar a suministrar uno o más compuestos de la Fórmula (I), al tejido. Estos reforzadores de penetración incluyen, pero no se limitan a, acetona; diferentes alcoholes, tales como etanol, oleilo, y tetrahidrofurilo; sulfóxidos de alquilo, tales como sulfóxido de dimetilo; dimetil acetamida; dimetil formamida; polietilenglicol; pirrolidonas, tales como polivinil pirrolidona; los grados Kollidon (Povidona, Polividona); urea; y diferentes ésteres de azúcar solubles o insolubles en agua, tales como Tween 80 (Polisorbato 80) y Span 60 (monoestearato de sorbitán).

50 En otras realizaciones, el pH de esta composición farmacéutica o forma de dosificación transdérmica, o del tejido al que se aplica la composición farmacéutica o la forma de dosificación, se ajusta para mejorar el suministro de uno o más compuestos de la Fórmula (I). En otras realizaciones, se ajustan la polaridad de un vehículo solvente, su concentración iónica, o la tonicidad, para mejorar el suministro. En otras realizaciones, los compuestos, se agregan compuestos tales como estearatos, para alterar convenientemente la hidrofiliidad o lipofiliidad de uno o más compuestos de la Fórmula (I), con el fin de mejorar el suministro. En ciertas realizaciones, los estearatos sirven como un vehículo lipídico para la formulación, como un agente emulsionante o surfactante, y como un agente mejorador del suministro o mejorador de la

penetración. En otras realizaciones, se utilizan diferentes sales, hidratos o solvatos de los compuestos de la Fórmula (I), para ajustar adicionalmente las propiedades de la composición resultante.

En otras realizaciones, el suministro transdérmico del compuesto de la Fórmula (I) se lleva a cabo por medio de parches iontoforéticos y similares.

5 Forma típicas de dosificación

10 En ciertas realizaciones, se administra al menos un compuesto de la Fórmula (I), mediante aplicación tópica de la composición farmacéutica que contiene al menos un compuesto de la Fórmula (I), en la forma de lociones, geles, ungüentos, soluciones, emulsiones, suspensiones, o cremas. Las formulaciones adecuadas para aplicación tópica a la piel son soluciones acuosas, ungüentos, cremas, o geles, mientras que las formulaciones para administración oftálmica son soluciones acuosas. Estas formulaciones contienen de una manera opcional, solubilizantes, estabilizantes, agentes mejoradores de la tonicidad, reguladores del pH, y conservantes.

Las formulaciones tópicas incluyen al menos un vehículo, y opcionalmente al menos un diluyente. Estos vehículos y diluyentes incluyen, pero no se limitan a, agua, acetona, etanol, etilenglicol, propilenglicol, butano-1,3-diol, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, aceite mineral, y combinaciones de los mismos.

15 En ciertas realizaciones, estas formulaciones tópicas incluyen reforzadores de penetración para ayudar a suministrar uno o más compuestos de la Fórmula (I), al tejido. Estos reforzadores de penetración incluyen, pero no se limitan a, acetona; diferentes alcoholes, tales como etanol, oleilo, y tetrahidrofurilo; sulfóxidos de alquilo, tales como sulfóxido de dimetilo; dimetil acetamida; dimetil formamida; polietilenglicol; pirrolidonas, tales como polivinil pirrolidona; grados Kollidon (Povidona, Polividona); urea; y diferentes ésteres de azúcar solubles e insolubles en agua, tales como Tween 20 80 (Polisorbato 80) y Span 60 (monoestearato de sorbitán).

Administración pulmonar

25 En ciertas realizaciones, las composiciones farmacéuticas que contienen al menos un compuesto de la Fórmula (I), se administran mediante inhalación. Las formas de dosificación para administración inhalada se formulan como aerosoles o polvos secos. Las formulaciones en aerosol para administración mediante inhalación comprenden una solución o suspensión fina de al menos un compuesto de la Fórmula (I), en un solvente acuoso o no acuoso farmacéuticamente aceptable. Además, estas composiciones farmacéuticas opcionalmente comprenden una base en polvo, tal como lactosa, glucosa, trehalosa, manitol, o almidón, y opcionalmente un modificador del desempeño, tal como L-leucina u otro aminoácido, y/o sales metálicas de ácido esteárico, tales como estearato de magnesio o de calcio.

30 En ciertas realizaciones, el compuesto de la Fórmula (I), se administra directamente al pulmón mediante inhalación utilizando un inhalador de dosis medidas ("MDI"), el cual utiliza recipientes que contienen un propelente adecuado de bajo punto de ebullición, por ejemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono, u otro gas adecuado, o un dispositivo Inhalador de polvo seco (DPI), el cual utiliza una ráfaga de gas para crear una nube de polvo seco dentro de un recipiente, el cual es luego inhalado por el paciente. En ciertas realizaciones, se formulan cápsulas y cartuchos de gelatina para ser utilizados en un inhalador o insuflador, que contienen una mezcla 35 en polvo de un compuesto de la Fórmula (I), y una base en polvo, tal como lactosa o almidón. En ciertas realizaciones, los compuestos de la Fórmula (I), se suministran al pulmón utilizando un dispositivo rociador de líquido, en donde estos dispositivos utilizan orificios de boquillas extremadamente pequeños para formar aerosoles con las formulaciones líquidas del fármaco, las cuales luego pueden ser inhaladas directamente hacia el pulmón. En otras realizaciones, los compuestos de la Fórmula (I), se suministran al pulmón utilizando un dispositivo nebulizador, en donde un nebulizador crea un aerosol con las formulaciones líquidas del fármaco utilizando energía ultrasónica para formar partículas finas que pueden ser fácilmente inhaladas. En otras realizaciones, se suministran los compuestos de la Fórmula (I) al pulmón 40 utilizando un dispositivo de aerosol electrohidrodinámico ("EHD"), en donde estos dispositivos de aerosol electrohidrodinámicos utilizan energía eléctrica para formar un aerosol con las soluciones o suspensiones líquidas de fármaco.

45 En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica que contiene al menos un compuesto de la Fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables y solvatos del mismo, descrita en la presente invención, también contiene uno o más reforzadores de absorción. En ciertas realizaciones, estos reforzadores de absorción incluyen, pero no se limitan a, glicocolato de sodio, caprato de sodio, N-lauril- β -D-maltopiranosido, EDTA, y micelas mixtas.

50 En ciertas realizaciones, las composiciones farmacéuticas que contienen al menos un compuesto de la Fórmula (I), se administran en forma nasal. Las formas de dosificación para administración nasal se formulan como aerosoles, soluciones, gotas, geles, o polvos secos.

Administración rectal

En ciertas realizaciones, las composiciones farmacéuticas que contienen al menos un compuesto de la Fórmula (I), se administran en forma rectal en la forma de supositorios, enemas, enemas de retención, ungüento, cremas, espumas rectales, o geles rectales. En ciertas realizaciones, los supositorios se preparan a partir de emulsiones o suspensiones grasas, manteca de cacao, u otros glicéridos.

5 Administración de depósito

10 En ciertas realizaciones, las composiciones farmacéuticas que contienen al menos un compuesto de la Fórmula (I) se formulan como una preparación de depósito. Estas formulaciones de larga acción se administran mediante implantación (por ejemplo, en forma subcutánea o intramuscular) o mediante inyección intramuscular. En ciertas realizaciones, estas formulaciones incluyen materiales poliméricos o hidrófobos (por ejemplo, como una emulsión en un aceite aceptable), o resinas de intercambio iónico, o como derivados escasamente solubles, por ejemplo, como una sal escasamente soluble.

15 En ciertas realizaciones, las formas de depósito inyectables se elaboran mediante la formación de matrices microencapsuladas del compuesto de la Fórmula (I) en polímeros biodegradables. La velocidad en que se libera el compuesto de la Fórmula (I) se controla variando la proporción del compuesto de la Fórmula (I) con respecto al polímero, y la naturaleza particular del polímero empleado. En otras realizaciones, las formulaciones de depósito inyectables se preparan atrapando el compuesto de la Fórmula (I) en liposomas o en microemulsiones.

Administración oftálmica

20 En ciertas realizaciones, un compuesto de la Fórmula (I) o una composición farmacéutica descrita en la presente invención, se administra oftálmicamente en los ojos. La administración en los ojos, en términos generales, se efectúa en contacto directo de los agentes con la córnea, a través de la cual pasa al menos una porción de los agentes administrados. En ciertas realizaciones, estos compuestos de la Fórmula (I) o las composiciones farmacéuticas, tienen un tiempo de residencia efectivo en el ojo de aproximadamente 2 hasta aproximadamente 24 horas. En ciertas realizaciones, estos compuestos de la Fórmula (I) o las composiciones farmacéuticas, tienen un tiempo de residencia efectivo en el ojo de aproximadamente 4 hasta aproximadamente 24 horas. En ciertas realizaciones, estos compuestos de la Fórmula (I) o las composiciones farmacéuticas, tienen un tiempo de residencia efectivo en el ojo de aproximadamente 6 hasta aproximadamente 24 horas.

30 Administración oftálmica, como se utiliza en la presente invención, incluye, pero no se limita a, administración tópica, inyección intraocular, inyección subretinal, inyección intravítrea, administración periocular, inyecciones subconjuntivales, inyecciones retrobulbares, inyecciones intracamerales (incluyendo en la cámara anterior o vítrea), inyecciones o implantes bajo la cápsula de Tenon, soluciones oftálmicas, suspensiones oftálmicas, ungüentos oftálmicos, implantes oculares e insertos oculares, soluciones intraoculares, el uso de iontoforesis, incorporación en soluciones irrigadoras quirúrgicas, y paquetes (a manera de ejemplo solamente, una compresa de algodón saturada insertado en el fórnix). En ciertas realizaciones, los compuestos de la Fórmula (I) o las composiciones farmacéuticas descritas en la presente invención, se formulan como una composición oftálmica, y se administran tópicamente a los ojos. Estas composiciones oftálmicas tópicamente administradas incluyen, pero no se limitan a, soluciones, suspensiones, geles, o ungüentos.

40 En ciertas realizaciones, las composiciones farmacéuticas comprenden al menos un compuesto de la Fórmula (I) descrito en la presente invención, utilizadas para su administración oftálmica, toman la forma de un líquido, en donde las composiciones están presentes en solución, en suspensión, o ambas. En algunas realizaciones, una composición líquida incluye una formulación en gel. En otras realizaciones, la composición líquida es acuosa. En otras realizaciones, estas composiciones líquidas toman la forma de un ungüento. En ciertas realizaciones, las composiciones farmacéuticas que contienen al menos un compuesto de la Fórmula (I) se administran oftálmicamente como gotas para los ojos formuladas como soluciones acuosas que opcionalmente contienen solubilizantes, estabilizantes, agentes mejoradores de la tonicidad, reguladores, y conservantes. Una dosificación deseada se administra por medio de un número conocido de gotas en el ojo. A manera de ejemplo solamente, para un volumen de una gota de 25 µl, la administración de 1 a 6 gotas proporciona de 25 a 150 µl de la composición. En ciertas realizaciones, las composiciones acuosas contienen aproximadamente desde 0.01% hasta aproximadamente 50% en peso/volumen de un compuesto de la Fórmula (I). En otras realizaciones, las composiciones acuosas contienen aproximadamente desde 0.1% hasta aproximadamente 20% en peso/volumen de un compuesto de la Fórmula (I). En aún otras realizaciones, las composiciones acuosas contienen aproximadamente desde 0.2% hasta aproximadamente 10% en peso/volumen de un compuesto de la Fórmula (I). En ciertas realizaciones, las composiciones acuosas contienen aproximadamente desde 0.5% hasta aproximadamente 5% en peso/volumen de un compuesto de la Fórmula (I).

55 En ciertas realizaciones, las composiciones acuosas tienen un pH y una osmolaridad oftálmicamente aceptables. En ciertas realizaciones, las composiciones acuosas incluyen uno o más agentes para ajustar el pH o agentes reguladores oftálmicamente aceptables, incluyendo ácidos, tales como ácido acético, bórico, cítrico, láctico, fosfórico y clorhídrico; bases, tales como hidróxido de sodio, fosfato de sodio, borato de sodio, citrato de sodio, acetato de sodio, lactato de sodio, y tris-hidroximetilaminometano; y reguladores, tales como citrato/dextrosa, bicarbonato de sodio, y cloruro de

amonio. Estos ácidos, bases y reguladores se incluyen en una cantidad requerida para mantener el pH de la composición en un intervalo oftálmicamente aceptable.

5 En ciertas realizaciones, las composiciones también incluyen una o más sales oftálmicamente aceptables en una cantidad requerida para llevar la osmolaridad de la composición hasta un intervalo oftálmicamente aceptable. Estas sales incluyen aquéllas que tienen cationes de sodio, potasio o amonio, y aniones de cloruro, citrato, ascorbato, borato, fosfato, bicarbonato, sulfato, tiosulfato o bisulfito; las sales adecuadas incluyen cloruro de sodio, cloruro de potasio, tiosulfato de sodio, bisulfito de sodio, y sulfato de amonio.

10 En ciertas realizaciones, las composiciones acuosas también contienen uno o más polímeros como agentes de suspensión. Estos polímeros incluyen, pero no se limitan a, polímeros solubles en agua, tales como los polímeros celulósicos descritos en la presente invención, (como ejemplo solamente, hidroxipropil metil celulosa), y los polímeros insolubles en agua descritos en la presente invención (como ejemplo solamente, polímeros entrecruzados que contienen carboxilo). En ciertas realizaciones, las composiciones acuosas también incluyen un polímero mucoadhesivo oftálmicamente aceptable, seleccionado, por ejemplo, a partir de carboximetilcelulosa, carbómero (polímero de ácido acrílico), poli(metacrilato de metilo), poliacrilamida, policarbófilo, copolímero de ácido acrílico/acrilato de butilo, alginato de sodio, y dextrano.

15 En ciertas realizaciones, las composiciones también incluyen agentes solubilizantes oftálmicamente aceptables para ayudar en la solubilidad de un compuesto de la Fórmula (I). El término "agente solubilizante", en términos generales, incluye los agentes que dan como resultado la formación de una solución micelar o una solución verdadera del agente. En ciertas realizaciones, se utilizan surfactantes no iónicos oftálmicamente aceptables, incluyendo, pero no limitándose a, Polisorbato 80, como agentes solubilizantes. En otras realizaciones, se utilizan glicoles oftálmicamente aceptables, incluyendo, pero no limitándose a, poliglicoles, polietilenglicol 400, y glicol éteres, como agentes solubilizantes.

20 En ciertas realizaciones, las composiciones también incluyen uno o más surfactantes oftálmicamente aceptables para mejorar la estabilidad física o para otros propósitos. Estos tensoactivos no iónicos incluyen, pero no se limitan a, glicéridos de ácidos grasos de polioxietileno y aceites vegetales (a manera de ejemplo solamente, aceite de ricino hidrogenado de polioxietileno (60)), y alquil éteres y alquilfenil éteres de polioxietileno (a manera de ejemplo solamente, octoxinol 10 y octoxinol 40).

25 En ciertas realizaciones, las composiciones también incluyen uno o más conservantes oftálmicamente aceptables para inhibir la actividad microbiana. Estos conservantes incluyen, pero no se limitan a, sustancias que contienen mercurio, tales como merfeno y tiomersal; dióxido de cloro estabilizado; y compuestos de amonio cuaternario, tales como cloruro de benzalconio, bromuro de cetiltrimetilamonio, y cloruro de cetilpiridinio.

30 En ciertas realizaciones, las composiciones también incluyen uno o más antioxidantes para mejorar la estabilidad química cuando se requiera. Estos antioxidantes incluyen, pero no se limitan a, ácido ascórbico y metabisulfito de sodio.

35 En ciertas realizaciones, las composiciones acuosas proporcionados en la presente invención se empaican en recipientes que no pueden volverse a cerrar de una sola dosis, mientras que en otras realizaciones, las composiciones acuosas proporcionados en la presente invención se empaican en recipientes que pueden volverse a cerrar para múltiples dosis, en donde se incluye un conservante en la composición.

Administración ótica

40 En ciertas realizaciones, las composiciones farmacéuticas que contienen al menos un compuesto de la Fórmula (I), se administran en forma ótica como gotas para los oídos. Estas formulaciones son soluciones acuosas que opcionalmente contienen solubilizantes, estabilizantes, agentes mejoradores de la tonicidad, reguladores del pH, y conservantes.

Terapias de combinación

45 En ciertas realizaciones, un compuesto de la Fórmula (I) proporcionado en la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, o una composición farmacéutica que contiene al menos un compuesto de la Fórmula (I), se administra solo (sin un agente terapéutico adicional) para el tratamiento de una o más de las enfermedades y/o los trastornos asociados con la actividad de las proteína quinasas Ros, KDR, FMS, c-FMS, FLT3, c-Kit, JAK2, JAK3, Aurora, PDGFR, Lck, TrkA, TrkB, TrkC, IGF-1 R, ALK4, ALK5 y/o ALK descritas en la presente invención.

50 En ciertas realizaciones, un compuesto de la Fórmula (I) proporcionado en la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, o una composición farmacéutica que contiene al menos un compuesto de la Fórmula (I), se administra solo (sin un agente terapéutico adicional) para el tratamiento de una o más de las enfermedades y/o los trastornos asociados con la actividad de las proteína quinasas TrkA, TrkB, TrkC, IGF-1R, y/o ALK descritas en la presente invención.

5 En otras realizaciones, los tratamientos de combinación proporcionados en la presente invención incluyen la administración de un compuesto de la Fórmula (I) proporcionado en la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, o una composición farmacéutica que contiene un compuesto de la Fórmula (I), después de la administración de uno o más agentes terapéuticos adicionales, para el tratamiento de una o más de las enfermedades y/o los trastornos asociados con la actividad de las proteína quinasas TrkA, TrkB, TrkC, IGF-1 R y/o ALK descritas en la presente invención.

10 En otras realizaciones, los tratamientos de combinación proporcionados en la presente invención incluyen la administración de un compuesto de la Fórmula (I) proporcionado en la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, o una composición farmacéutica que contiene un compuesto de la Fórmula (I), de una manera concurrente con la administración de uno o más agentes terapéuticos adicionales, para el tratamiento de una o más de las enfermedades y/o los trastornos asociados con la actividad de las proteína quinasas Ros, KDR, FMS, c-FMS, FLT3, c-Kit, JAK2, JAK3, Aurora, PDGFR, Lck, TrkA, TrkB, TrkC, IGF-1 R, ALK4, ALK5 y/o ALK descritas en la presente invención.

15 En otras realizaciones, los tratamientos de combinación proporcionados en la presente invención incluyen la administración de un compuesto de la Fórmula (I) proporcionado en la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, o una composición farmacéutica que contiene un compuesto de la Fórmula (I), de una manera concurrente con la administración de uno o más agentes terapéuticos adicionales, para el tratamiento de una o más de las enfermedades y/o los trastornos asociados con la actividad de las proteína quinasas TrkA, TrkB, TrkC, IGF-1R y/o ALK descritas en la presente invención.

20 En ciertas realizaciones, los tratamientos de combinación proporcionados en la presente invención incluyen la administración de un compuesto de la Fórmula (I) proporcionado en la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, o una composición farmacéutica que contiene un compuesto de la Fórmula (I) - (XIX), formulado con uno o más agentes terapéuticos adicionales, para el tratamiento de una o más de las enfermedades y/o los trastornos asociados con la actividad de las proteína quinasas Ros, KDR, FMS, c-FMS, FLT3, c-Kit, JAK2, JAK3, Aurora, PDGFR, Lck, TrkA, TrkB, TrkC, IGF-1R, ALK4, ALK5 y/o ALK descritas en la presente invención.

25 En ciertas realizaciones, los tratamientos de combinación proporcionados en la presente invención incluyen la administración de un compuesto de la Fórmula (I) proporcionado en la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, o una composición farmacéutica que contiene un compuesto de la Fórmula (I) - (XIX), formulado con uno o más agentes terapéuticos adicionales, para el tratamiento de una o más de las enfermedades y/o los trastornos asociados con la actividad de las proteína quinasas TrkA, TrkB, TrkC, IGF-1R y/o ALK descritas en la presente invención.

30 En ciertas realizaciones, los tratamientos de combinación descritos en la presente invención, los compuestos de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato de los mismos, son moduladores de la actividad de las proteína quinasas Ros, KDR, FMS, c-FMS, FLT3, c-Kit, JAK2, JAK3, Aurora, PDGFR, Lck, TrkA, TrkB, TrkC, IGF-1R, ALK4, ALK5 y/o ALK. En ciertas realizaciones de los tratamientos de combinación descritos en la presente invención, los compuestos de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato de los mismos, son inhibidores de la actividad de las proteína quinasas TrkA, TrkB, TrkC, IGF-1R y/o ALK.

35 En ciertas realizaciones de las terapias de combinación descritas en la presente invención, los compuestos de la Fórmula (I) proporcionados en la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato de los mismos, y los agentes terapéuticos adicionales actúan de una manera aditiva. En ciertas realizaciones de las terapias de combinación descritas en la presente invención, los compuestos de la Fórmula (I) proporcionados en la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato de los mismos, y los agentes terapéuticos adicionales actúan de una manera sinérgica.

40 En otras realizaciones, un compuesto de la Fórmula (I) proporcionado en la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, o una composición farmacéutica que contiene un compuesto de la Fórmula (I), se administra a un paciente que previamente no se haya sometido, o que actualmente no esté siendo sometiendo a tratamiento con otro agente terapéutico.

45 Los agentes terapéuticos adicionales utilizados en combinación con al menos un compuesto de la Fórmula (I) proporcionado en la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, incluyen, pero no se limitan a, agentes quimioterapéuticos, agentes antiinflamatorios, agentes broncodilatadores, agentes antihistamínicos, agentes descongestionantes, agentes antitusivos, agentes inmunomoduladores, agentes antiproliferativos, agentes citostáticos, agentes citotóxicos, inhibidores de la biosíntesis de poliamina, inhibidores de una proteína quinasa, inhibidores de una proteína serina/treonina quinasa, inhibidores de la proteína quinasa C, inhibidores de una proteína tirosina quinasa, inhibidores de tirosina quinasa receptora del EGF (por ejemplo, Iressa®), inhibidores de tirosina quinasa receptora del VEGF (por ejemplo, PTK787 o Avastin®), inhibidores de tirosina quinasa receptora del PDGF (por ejemplo, STI571 (Glivec®)), una citoquina, un regulador de crecimiento negativo, tal como TGF-β o IFN-β, un inhibidor de aromatasa (por ejemplo, letrozol (Femara®) o anastrozol), un inhibidor de la interacción de un dominio SH2

con una proteína fosforilada, antiestrógenos, bisfosfonatos (por ejemplo, AREDIA® o ZOMETA®), y anticuerpos monoclonales (por ejemplo, contra HER2, tal como trastuzumab).

5 Los agentes antiinflamatorios utilizados en combinación con al menos un compuesto de la Fórmula (I) descrito en la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, incluyen, pero no se limitan a, fármacos antiinflamatorios no esteroideos, tales como ácido salicílico, ácido acetilsalicílico, salicilato de metilo, difunisal, salsalato, olsalazina, sulfasalazina, acetaminofén, indometacina, sulindaco, etodolaco, ácido mefenámico, meclofenamato sódico, tolmetina, quetorolaco, diclofenaco, ibuprofeno, naproxeno, naproxeno sódico, fenoprofeno, quetoprofeno, flurbiprofeno, oxaprozina, piroxicam, meloxicam, ampiroxicam, droxicam, pivoxicam, tenoxicam, nabumetoma, fenilbutazona, oxifenbutazona, antipirina, aminopirina, apazona y nimesulida, antagonistas de leucotrieno, incluyendo, pero no limitándose a, zileuton, aurotioglucosa, tiomalato de oro y sodio y auranofina, esteroides, incluyendo, pero no limitándose a, dipropionato de alclometasona, amcinonida, dipropionato de beclometasona, betametasona, benzoato de betametasona, dipropionato de betametasona, fosfato sódico de betametasona, valerato de betametasona, budesonida, ciclesonida, propionato de clobetasol, pivalato de clocortolona, hidrocortisona, derivados de hidrocortisona, desonida, desoximatasona, dexametasona, flunisolida, flucocinolida, flurandrolona, propionato de fluticasona, glucocorticosteroides, halcinocida, medrisona, metilprednisolona, acetato de metprednisolona, succinato sódico de metilprednisolona, furoato de mometasona, acetato de parametasona, prednisolona, acetato de prednisolona, fosfato sódico de prednisolona, tebutato de prednisolona, prednisona, triamcinolona, acetona de triamcinolona, diacetato de triamcinolona, y hexacetonida de triamcinolona, y otros agentes antiinflamatorios, incluyendo, pero no limitándose a, metotrexato, colchicina, alopurinol, probenecida, talidomida o un derivado de la misma, ácido 5-amino-salicílico, retinoide, ditranol o calcipotriol, sulfipirazona, y benzobromarona.

25 Otros agentes antiinflamatorios utilizados en combinación con al menos un compuesto de la Fórmula (I) descrito en la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, incluyen, pero no se limitan a, los esteroides descritos en las publicaciones internacionales Nos. WO 02/88167, WO 02/12266, WO 02/100879, WO 02/00679 (en especial aquéllos de los Ejemplos 3, 11, 14, 17, 19, 26, 34, 37, 39, 51, 60, 67, 72, 73, 90, 99 y 101), en las publicaciones internacionales Nos. WO 03/35668, WO 03/48181, WO 03/62259, WO 03/64445, WO 03/72592, WO 04/39827 y WO 04/66920; agonistas del receptor glucocorticoide no esteroideo, tales como aquéllos descritos en la patente alemana No. 10261874, y en las publicaciones internacionales Nos. WO 00/00531, WO 02/10143, WO 03/82280, WO 03/82787, WO 03/86294, WO 03/104195, WO 03/101932, WO 04/05229, WO 04/18429, WO 04/19935, WO 04/26248 y WO 05/05452; antagonistas de LTB₄, tales como BIIL 284, CP-195543, DPC11870, LTB₄ etanolamida, LY 293111, LY 255283, CGSO25019C, CP-195543, ONO-4057, SB 209247, SC-53228 y aquéllos descritos en la patente de los Estados Unidos No. 5451700 y en la publicación internacional No. WO 04/108720; los antagonistas de LTD₄, tales como montelukast, pranlukast, zafirlukast, accolato, SR2640, Wy-48,252, ICI 198615, MK-571, LY-171883, Ro 24-5913 y L-648051; agonistas del receptor de dopamina, tales como cabergolina, bromocriptina, ropinirol, y 4-hidroxi-7-[2-[[[3-(2-fenil-etoxi)propil]sulfonil]etil]amino]etil]-2(3H)-benzotiazolona y las sales farmacéuticamente aceptables de la misma (en donde el clorhidrato es Viozan® - AstraZeneca); inhibidores de PDE4, tales como cilomilast (Ariflo® GlaxoSmithKline), Roflumilast (Byk Gulden), V-11294A (Napp), BAY19-8004 (Bayer), SCH-351591 (Schering-Plough), Arofilina (Almirall Prodesfarma), PD189659 / PD168787 (Parke-Davis), AWD-12-281 (Asta Medica), CDC-801 (Celgene), SeICID^{MR} CC-10004 (Celgene), VM554/UM565 (Vernalis), T-440 (Tanabe), KW-4490 (Kyowa Hakko Kogyo), GRC 3886 (Oglemilast, Glenmark), y las publicaciones internacionales Nos. WO 92/19594, WO 93/19749, WO 93/19750, WO 93/19751, WO 99/16766, WO 01/13953, WO 03/104204, WO 03/104205, WO 04/000814, WO 04/000839 y WO 04/005258 (Merck), WO 04/018450, WO 04/018451, WO 04/018457, WO 04/018465, WO 04/018431, WO 04/018449, WO 04/018450, WO 04/018451, WO 04/018457, WO 04/018465, WO 04/019944, WO 04/019945, WO 04/045607, WO 04/037805, WO 04/063197, WO 04/103998, WO 04/111044, WO 05/012252, WO 05/012253, WO 05/013995, WO 05/030212, WO 05/030725, WO 05/087744, WO 05/087745, WO 05/087749 y WO 05/090345, así como aquéllos descritos en las publicaciones internacionales Nos. WO 98/18796 y WO 03/39544; agonistas de A_{2a}, tales como aquéllos descritos en las patentes europeas Nos. EP 409595A2, EP 1052264, y EP 1241176, y en las publicaciones internacionales Nos. WO 94/17090, WO 96/02543, WO 96/02553, WO 98/28319, WO 99/24449, WO 99/24450, WO 99/24451, WO 99/38877, WO 99/41267, WO 99/67263, WO 99/67264, WO 99/67265, WO 99/67266, WO 00/23457, WO 00/77018, WO 00/78774, WO 01/23399, WO 01/27130, WO 01/27131, WO 01/60835, WO 01/94368, WO 02/00676, WO 02/22630, WO 02/96462, WO 03/086408, WO 04/039762, WO 04/039766, WO 04/045618 y WO 04/046083; y los antagonistas de A_{2b}, tales como aquéllos descritos en las publicaciones internacionales Nos. WO 02/42298 y WO 03/042214.

55 Los agentes broncodilatadores utilizados en combinación con al menos un compuesto de la Fórmula (I) descrito en la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, incluyen, pero no se limitan a, agonistas del adrenoceptor beta-2, agentes anticolinérgicos, agentes antimuscarínicos, bromuro de ipratropio, bromuro de oxitropio, sales de tiotropio, glicopirrolato, CHF 4226 (Chiesi), SVT-40776, albuterol (salbutamol), metaproterenol, terbutalina, salmeterol, fenoterol, procaterol, formoterol, carmoterol, y GSK159797, y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

60 Otros agentes broncodilatadores utilizados en combinación con al menos un compuesto de la Fórmula (I) descrito en la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, incluyen, pero no se limitan a, los compuestos (en forma libre o de sal o de solvato) de la fórmula I de la publicación internacional No. WO 00/75114, de

5 preferencia los compuestos de los Ejemplos de la misma, los compuestos (en forma libre o de sal o de solvato) de la fórmula I de la publicación internacional No. WO 04/16601 o de la fórmula I de la publicación internacional No. WO 04/087142, los compuestos, tales como aquéllos descritos en las patentes europeas Nos. EP 147719, EP 1440966, EP 1460064, EP 1477167, y EP 1574501, en las patentes japonesas Nos. JP 05025045 y JP 2005187357, en las solicitudes de patentes de los Estados Unidos a Nos. US 2002/0055651, US 2004/0242622, US 2004/0229904, US 2005/0133417, US 2005/5159448, US 2005/ 5159448, US 2005/171147, US 2005/182091, US 2005/182092, US 2005/209227, US 2005/256115, US 2005/277632, US 2005/272769, US 2005/239778, US 2005/215542, US 2005/215590, US 2006/ 19991, US 2006/58530, en las publicaciones internacionales Nos. WO 93/18007, WO 99/64035, WO 01/42193, WO 01/83462, WO 02/66422, WO 02/70490, WO 02/76933, WO 03/24439, WO 03/42160, WO 03/42164, WO 03/72539, WO 03/91204, WO 03/99764, WO 04/16578, WO 04/22547, WO 04/32921, WO 04/33412, WO 04/37768, WO 04/37773, WO 04/37807, WO 04/39762, WO 04/39766, WO 04/45618, WO 04/46083, WO 04/80964, WO 04/087142, WO 04/89892, WO 04/108675, WO 04/108676, WO 05/33121, WO 05/40103, WO 05/44787, WO 05/58867, WO 05/65650, WO 05/66140, WO 05/70908, WO 05/74924, WO 05/77361, WO 05/90288, WO 05/92860, WO 05/92887, WO 05/90287, WO 05/95328, WO 05/102350, WO 06/56471, WO 06/74897, WO 06/8173, en la patente europea No. EP 424021, en las patentes de los Estados Unidos Nos. 3714357, 5171744, las solicitudes de patente de los Estados Unidos Nos. 2005/171147 y 2005/182091, y en las publicaciones internacionales Nos. WO 01/04118, WO 02/00652, WO 02/51841, WO 02/53564, WO 03/00840, WO 03/33495, WO 03/53966, WO 03/87094, WO 04/18422, WO 04/05285, WO 04/96800, WO 05/77361 y WO 06/48225.

20 Los agentes antiinflamatorios y broncodilatadores duales utilizados en combinación con al menos un compuesto de la Fórmula (I) descrito en la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, incluyen, pero no se limitan a, un agonista del adrenoceptor beta-2 / antagonistas muscarínicos duales, tales como aquéllos que se dan a conocer en las solicitudes de patentes de los Estados Unidos Nos US 2004/0167167, US 2004/0242622, US 2005/182092, US 2005/256114, y US 2006/35933, y en las publicaciones internacionales Nos. WO 04/74246, WO 04/74812, WO 04/89892 y WO 06/23475.

25 Los agentes de sustancias farmacéuticas antihistamínicas utilizados en combinación con al menos un compuesto de la Fórmula (I) descrito en la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, incluyen, pero no se limitan a, clorhidrato de cetirizina, levocetirizina, acetaminofén, fumarato de clemastina, prometazina, loratidina, desloratidina, difenhidramina y clorhidrato de fexofenadina, activastina, astemizol, azelastina, dimetindeno, ebastina, epinastina, levocabastina, mizolastina y tefenadina, así como los que se dan a conocer en las publicaciones internacionales Nos. WO 03/099807 y WO 04/026841, y en la solicitud de patente japonesa No. JP 2004107299.

35 Los agentes inmunomoduladores utilizados en combinación con al menos un compuesto de la Fórmula (I) descrito en la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, incluyen, pero no se limitan a, azatioprina, tacrolimus, ciclosporina, antimetabólicos, metotrexato, leflunomida, corticosteroides, ciclofosfamida, ciclosporina A, ciclosporina G, mofetil micofenolato, ascomicina, rapamicina (sirolimus), FK-506, mizoribina, 15-desoxiespergualina, brequinar, ácido micofenólico, malononitriloamidas (tales como, a manera de ejemplo solamente, leflunamida), CTLA41g, moduladores de los receptores de células T, y moduladores de los receptores de citoquina, peptidomiméticos, y anticuerpos (tales como, a manera de ejemplo solamente, humanos, humanizados, quiméricos, monoclonales, policlonales, fragmentos Fvs, ScFvs, Fab o F(ab)2 o fragmentos de enlazamiento de epítomos), moléculas de ácido nucleico (tales como, a manera de ejemplo solamente, moléculas de ácido nucleico antisentido y de triple hélices), moléculas pequeñas, compuestos orgánicos, y compuestos inorgánicos. Los ejemplos de anticuerpos monoclonales incluyen, pero no se limitan a, anticuerpos monoclonales para los receptores de leucocitos, tales como, a manera de ejemplo solamente, MHC, CD2, CD3, CD4, CD7, CD25, CD28, B7, CD45, CD58 o sus ligandos. Los ejemplos de moduladores receptores de células T incluyen, pero no se limitan a, anticuerpos receptores anti-células T (tales como, a manera de ejemplo solamente, anticuerpos anti-CD4 (tales como, a manera de ejemplo solamente, cM-T412 (Boehringer), IDEC-CE9.1^{MR} (IDEC y SKB), mAb 4162W94, Orthoclone y OKTcdr4a (Janssen-Cilag)), anticuerpos anti-CD3 (tales como, a manera de ejemplo solamente, Nuvion (Product Design Labs), OKT3 (Johnson & Johnson), o Rituxan (IDEC)), anticuerpos anti-CDS (tales como, a manera de ejemplo solamente, un inmunocombinado enlazado con ricina anti-CD5), anticuerpos anti-CD7 (tales como, a manera de ejemplo solamente, CHH-380 (Novartis)), anticuerpos anti-CD8, anticuerpos monoclonales de ligandos anti-CD40 (tales como, a manera de ejemplo solamente, IDEC-131 (IDEC)), anticuerpos anti-CD52 (tales como, a manera de ejemplo solamente, CAMPATH 1H (Illex)), anticuerpos anti-CD2, anticuerpos anti-CD11a (tales como, a manera de ejemplo solamente, Xanelim (Genentech)), anticuerpos anti-B7 (tales como, a manera de ejemplo solamente, IDEC-114 (IDEC)), CTLA4-inmunoglobulina, moduladores de los receptores tipo-Toll (TLR). Los ejemplos de los moduladores de los receptores de citoquina incluyen, pero no se limitan a, receptores de citoquina solubles (tales como, a manera de ejemplo solamente, el dominio extracelular de un receptor de TNF- α o un fragmento del mismo, el dominio extracelular de un receptor de IL-1 β o un fragmento del mismo, y el dominio extracelular de un receptor de IL-6 o un fragmento del mismo), citoquinas o fragmentos de las mismas (tales como, a manera de ejemplo solamente, interleuquina (IL)-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-11, IL-12, IL-15, TNF-alfa, interferón (IFN)- α , IFN- β , IFN- γ , y GM-CSF), anticuerpos del receptor anti-citoquina (tales como, a manera de ejemplo solamente, anticuerpos del receptor anti-IFN, anticuerpos del receptores anti-IL-2 (tales como, a manera de ejemplo solamente, Zenapax (Protein Design Labs)), anticuerpos del receptores anti-IL-4, anticuerpos del receptor anti-IL-6, anticuerpos del receptor anti-IL-10, y anticuerpos del receptor anti-IL-12), anticuerpos anti-citoquina (tales como, a

manera de ejemplo solamente, anticuerpos anti-IFN, anticuerpos anti-TNF α , anticuerpos anti-IL-1 β , anticuerpos anti-IL-6, anticuerpos anti-IL-8 (tales como, a manera de ejemplo solamente, ABX-IL-8 (Abgenix)), y anticuerpos anti-IL-12).

5 En ciertas realizaciones, el(los) agente(s) terapéutico(s) adicional(es) utilizado(s) en las terapias de combinación descritas en la presente incluye(n), pero no se limita(n) a, agentes tales como inhibidores del factor alfa de necrosis tumoral (TNF- α) (tales como anticuerpos monoclonales anti-TNF (a manera de ejemplo solamente, Remicade, CDP-870 y adalimumab), y moléculas de inmunoglobulina receptoras de TNF (a manera de ejemplo solamente, Enbrel, Remicade, y Humira)); inhibidores no selectivos de la ciclooxigenasa COX-1/COX-2 (a manera de ejemplo solamente, piroxicam, diclofenaco, ácidos propiónicos, tales como naproxeno, flubiprofeno, fenoprofeno, ketoprofeno e ibuprofeno, fenamatos tales como ácido mefenámico, indometacina, sulindac, azapropazona, pirazonas tales como fenilbutazona, salicilatos tales como aspirina), inhibidores de COX-2 (a manera de ejemplo solamente, meloxicam, celecoxib, rofecoxib, valdecoxib, lumiracoxib, parecoxib y etoricoxib); glucocorticosteroides; metotrexato, leflunomida; hidroxiclороquina, d-
10 penicilamina, auranofina u otras preparaciones parenterales u orales de oro.

15 Los agentes quimioterapéuticos u otros agentes antiproliferativos utilizados en combinación con los compuestos proporcionados en la presente invención para tratar enfermedades proliferativas y cáncer incluyen, pero no se limitan a, cirugía, radioterapia (radiación γ , radioterapia de haz de neutrones, radioterapia de haz de electrones, terapia de protones, braquiterapia, e isótopos radioactivos sistémicos), terapia endocrina, modificadores de la respuesta biológica (interferones, interleuquinas, y factor de necrosis tumoral (TNF)), hipertermia y crioterapia, agentes para atenuar cualquier efecto adverso (por ejemplo, antieméticos), y otros fármacos quimioterapéuticos, incluyendo, pero no limitándose a, antraciclinas, sulfonatos de alquilo, aziridinas, etileniminas, metilmelaminas, mostazas de nitrógeno, nitrosoureas, análogos del ácido fólico, inhibidor de dihidrofolato reductasa, análogos de purina, análogos de pirimidina, podofilotoxinas, agentes que contienen platino, interferones, interleuquinas, agentes alquilantes (mecloretamina, clorambucilo, ciclofosfamida, melfalan, ifosfamida), antimetabolitos (metotrexato, gemcitabina o capecitabina), antagonistas de purina y antagonistas de pirimidina (6-mercaptopurina, 5-fluoro-uracilo, citarabina, gemcitabina),
20 venenos de huso / agentes activos en el microtúbulo (Vinblastina, Vincristina, Vinorelbina, Paclitaxel, epotilona), inhibidores de topoisomerasa I, inhibidores de topoisomerasa II, podofilotoxinas (Etopósido, Irinotecano, Topotecano), antibióticos (Doxorrubicina, Bleomicina, Mitomicina), nitrosoureas (Carmustina, Lomustina), iones inorgánicos (Cisplatino, Carboplatino), enzimas (Asparaginasa), y hormonas (Tamoxifeno, Leuprolida, Flutamida, y Megestrol), GLEEVEC^{MR}, adriamicina, dexametasona, ciclofosfamida, busulfán, improsulfano, pipsulfano, benzodopa, carbocouona, meturedepa, uredopa, altretamina, trietilén-melamina, trietilén-fosforamida, trietilén-tiofosforamida, trimetilol-melamina, clorambucilo, clornafazina, ciclofosfamida, estramustina, ifosfamida, mecloretamina, clorhidrato de óxido de mecloretamina, melfalan, novembiquina, fenesterina, prednimustina, trofosfamida, mostaza de uracilo, carmustina, clorozotocina, fotemustina, lomustina, nimustina, ranimustina, dacarbazina, manomustina, mitobronitol, mitolactol, pipobromano, aclacinomicinas, actinomicina F(1), antramicina, azaserina, bleomicina, cactinomicina, carubicina, carzinofilina, cromomicina, dactinomicina, daunorrubicina, daunomicina, 6-diazo-5-oxo-1-norleucina, doxorrubicina, epirubicina, mitomicina C, ácido micofenólico, nogalamina, olivomicina, peplomicina, plicamicina, porfiromicina, puromicina, estreptonigrina, estreptozocina, tubercidina, ubenimex, zinostatina, zorubicina, denopterina, metotrexato, pteropterina, trimetrexato, fludarabina, 6-mercaptopurina, tiamiprina, tioguanina, ancitabina, azacitidina, 6-azauridina, carmofur, citarabina, didesoxiuridina, doxifluridina, enocitabina, floxuridina, fluorouracilo, tegafur, L-asparaginasa, pulmozima, aceglatona, glicósido de aldofosfamida, ácido aminolevulínico, amsacrina, bestabucil, bisantreno, carboplatina, cisplatino, defofamida, demecolcina, diazicuona, elfornitina, acetato de eliptinio, etoglucida, etoposida, flutamida, nitrato de galio, hidroxurea, interferón alfa, interferón beta, interferón gamma, interleuquina 2, lentinano, lonidamina, metotrexato, mitoguazona, mitoxantrona, mopidamol, nitracrina, pentostatina, fenamet, pirarrubicina, ácido podofilínico, 2-etilhidrazida, procarbazona, razoxano, sizofirano, espirogermanio, paclitaxel, tamoxifeno, tenipósido, ácido tenuazónico, triazicuona, o combinaciones de los mismos.

45 Otros agentes utilizados en combinación con los compuestos proporcionados en la presente incluyen, pero no se limitan a: tratamientos para la enfermedad de Alzheimer, tales como ARRICEPT^{MR} y EXCELON^{MR}; tratamientos para la enfermedad de Parkinson, tales como L-DOPA/carbidopa, entacapona, ropinirol, pramipexol, bromocriptina, pergolida, trihexefendilo, y amantadina; agentes para el tratamiento de esclerosis múltiple (MS), tales como interferón beta (por ejemplo, AVONEX^{MR} y REBIF^{MR}), COPAXONE^{MR}, y mitoxantrona; tratamientos para asma, tales como albuterol y SINGULAIR^{MR}; agentes para el tratamiento de esquizofrenia, tales como ziprexa, risperdal, seroquel, y haloperidol; agentes antiinflamatorios, tales como corticosteroides, bloqueadores de TNF, IL-1 RA, azatioprina, ciclofosfamida, y sulfasalazina; agentes inmunomoduladores e inmunosupresores, tales como ciclosporina, tacrolimus, rapamicina, mofetil micofenolato, interferones, corticosteroides, ciclofosfamida, azatioprina, y sulfasalazina; factores neurotróficos, tales como inhibidores de acetilcolinesterasa, inhibidores de MAO, interferones, anticonvulsivos, bloqueadores del canal de iones, riluzol, y agentes contra el Parkinson; agentes para el tratamiento de una enfermedad cardiovascular, tales como bloqueadores beta, inhibidores de ACE, diuréticos, nitratos, bloqueadores del canal de calcio, y estatinas; agentes para el tratamiento de una enfermedad hepática, tales como corticosteroides, colestiramina, interferones, y agentes antivirales; agentes para el tratamiento de trastornos sanguíneos, tales como corticosteroides, agentes antileucémicos, y factores de crecimiento; y agentes para el tratamiento de trastornos de inmunodeficiencia, tales como gamma globulina.

60 En otras realizaciones, los compuestos de la Fórmula (I) proporcionados en la presente invención se utilizan como adjuntos o adyuvantes para otra terapia, por ejemplo, una terapia que utilice un inhibidor de la resorción ósea, por

ejemplo, como en la terapia de osteoporosis, en particular una terapia que emplee calcio, una calcitonina o un análogo o derivado de la misma, por ejemplo, calcitonina de salmón, de anguila, o humana, una hormona esteroidea, por ejemplo, un estrógeno, un agonista parcial de estrógeno o una combinación de estrógeno-gestágeno, un SERM (modulador selectivo de los receptores de estrógeno), por ejemplo, raloxifeno, lasofixifeno, TSE-424, FC1271, Tibolona (Livial A), vitamina D o un análogo de la misma o PTH, un fragmento de PTH o un derivado de PTH, por ejemplo, PTH (1-84), PTH (1-34), PTH (1-36), PTH (1-38), PTH (1-31)NH2 o PTS 893.

Tratamiento de las enfermedades mediadas por la actividad quinasa

Los compuestos de la Fórmula (I), las sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos, las composiciones farmacéuticas, y las terapias de combinación proporcionados en la presente invención son moduladores de la actividad de quinasa de la actividad quinasa de Ros, KDR, FMS, c-FMS, FLT3, c-Kit, JAK2, JAK3, Aurora, PDGFR, Lck, TrkA, TrkB, TrkC, IGF-1 R, ALK4, ALK5 y ALK, y se utilizan en el tratamiento y/o la prevención de enfermedades y/o trastornos en donde una actividad aberrante, anormal o desregulada de Ros, KDR, FMS, c-FMS, FLT3, c-Kit, JAK2, JAK3, Aurora, PDGFR, Lck, TrkA, TrkB, TrkC, IGF-1R, ALK4, ALK5 y/o ALK contribuye a la patología y/o sintomatología de estas enfermedades y/o trastornos. Tales enfermedades y/o trastornos mediados por las quinasas Ros, KDR, FMS, c-FMS, FLT3, c-Kit, JAK2, JAK3, Aurora, PDGFR, Lck, TrkA, TrkB, TrkC, IGF-1 R, ALK4, ALK5 y/o ALK se proporcionan en la presente invención.

En ciertas realizaciones, los compuestos de la Fórmula (I), las sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos, las composiciones farmacéuticas, y las terapias de combinación proporcionados en la presente invención son inhibidores de la actividad de quinasa de Ros, KDR, FMS, c-FMS, FLT3, c-Kit, JAK2, JAK3, Aurora, PDGFR, Lck, TrkA, TrkB, TrkC, IGF-1 R, ALK4, ALK5 y ALK, y se utilizan en el tratamiento y/o la prevención de las enfermedades y/o los trastornos en donde una actividad aberrante, anormal o desregulada de Ros, KDR, FMS, c-FMS, FLT3, c-Kit, JAK2, JAK3, Aurora, PDGFR, Lck, TrkA, TrkB, TrkC, IGF-1R, ALK4, ALK5 y/o ALK contribuye a la patología y/o sintomatología de estas enfermedades y/o trastornos. Estas enfermedades y/o trastornos mediados por las quinasas Ros, KDR, FMS, c-FMS, FLT3, c-Kit, JAK2, JAK3, Aurora, PDGFR, Lck, TrkA, TrkB, TrkC, IGF-1 R, ALK4, ALK5 y/o ALK se proporcionan en la presente invención.

En ciertas realizaciones, estas enfermedades y/o trastornos asociados con una actividad aberrante, anormal o desregulada de las quinasas Ros, KDR, FMS, c-FMS, FLT3, c-Kit, JAK2, JAK3, Aurora, PDGFR, Lck, TrkA, TrkB, TrkC, IGF-1R, ALK4, ALK5 y/o ALK incluyen, pero no se limitan a, cáncer, enfermedades proliferativas, dolor, enfermedades y/o trastornos dermatológicos, enfermedades y/o trastornos metabólicos, enfermedades y/o trastornos musculares, enfermedades y/o trastornos neurodegenerativos, enfermedades y/o trastornos neurológicos, enfermedades y/o trastornos de inmunodeficiencia, enfermedades y/o trastornos inmunológicamente mediados, enfermedades autoinmunes, enfermedades autoinmunes mediadas, enfermedades y/o trastornos óseos, enfermedades inflamatorias, fibrosis, enfermedades y/o trastornos oftálmicos/oculares, enfermedades infecciosas, enfermedades virales, reparación de heridas, enfermedades y/o trastornos respiratorios, enfermedades y/o trastornos pulmonares, enfermedad renal, enfermedad del riñón, enfermedad hepática, enfermedades y/o trastornos cardiovasculares, enfermedades y/o trastornos vasculares, enfermedad cardíaca, muerte celular e hiperplasia.

Tales enfermedades cancerosas y proliferativas incluyen, pero no se limitan a, trastornos hematopoyéticos, neoplasias hematopoyéticas, neoplasias no hematopoyéticas, tumores benignos o malignos, tumores de cabeza y cuello, cáncer de cerebro, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de glándula suprarrenal, cáncer neuronal, neuroblastoma, cáncer de vejiga, cáncer de mama, carcinoma secretor de mama, cáncer de estómago, tumores gástricos, cáncer de ovario, cáncer uterino, cáncer de colon, cáncer rectal, adenoma colorrectal, cáncer de próstata, cáncer renal, cáncer de cerebro, cáncer endometrial, cáncer pancreático, cáncer de pulmón, cáncer de pulmón de células no pequeñas, carcinoma quístico adenoideo humano, cáncer vaginal, cáncer de tiroides, carcinoma papilar de tiroides, sarcoma, fibrosarcoma congénito, sarcoma osteolítico, osteosarcoma, fibrosarcoma, mieloma, metástasis tumoral al hueso, nefrona mesoblástico congénito, glioblastomas, melanoma, mieloma múltiple, cáncer gastrointestinal, tumores estromales gastrointestinales (GIST), mastocitosis, neuroblastoma, cánceres fibróticos, crecimiento de metástasis tumoral, hiperproliferación epidérmica, soriasis, metástasis, hiperplasia de próstata, neoplasia, neoplasia de carácter epitelial, linfomas, linfoma grande y difuso de células B, linfoma de células B, carcinoma mamario, tumor de Wilm, síndrome de Cowden, enfermedad de Lhermitte-Dudos, y síndrome de Bannayan-Zonana. Tales trastornos hematopoyéticos incluyen, pero no se limitan a, trastornos mieloproliferativos, trombocitemia, trombocitosis esencial (ET), metaplasia mieloide angiogénica, mielofibrosis (MF), mielofibrosis con metaplasia mieloide (MMM), mielofibrosis idiopática crónica (IMF), policitemia vera (PV), las citopenias, y síndromes mielodisplásicos premalignos. Tales neoplasias hematológicas incluyen, pero no se limitan a, leucemias, leucemias mieloides, leucemia de células pilosas, linfomas (linfoma no Hodgkin), enfermedad de Hodgkin (también denominada como linfoma de Hodgkin), y mieloma, incluyendo, pero no limitándose a, leucemia linfocítica aguda (ALL), leucemia mieloide aguda (AML), leucemia promielocítica aguda (APL), leucemia linfocítica crónica (CLL), leucemia mieloide crónica (GML), leucemia neutrofílica crónica (GNL), leucemia no diferenciada aguda (AUL), linfoma anaplásico de células grandes (ALCL), leucemia prolinfocítica (PML), leucemia mielomonocítica juvenil (JMML), leucemia linfocítica aguda de células T de adultos, leucemia mieloide aguda con mielodisplasia de triple linaje (AML/TMDS), leucemia de linaje mixto (MLL), síndromes

mielodisplásicos (MDS), trastornos mieloproliferativos (MPD), mieloma múltiple, (MM), sarcoma mielóide, y leucemia promielocítica aguda (APL).

Tales trastornos de dolor incluyen, pero no se limitan a, dolor relacionado con cáncer, dolor esquelético causado por metástasis tumoral, osteoartritis, dolor visceral, dolor inflamatorio, y dolor neurogénico.

5 Tales enfermedades y/o trastornos dermatológicos incluyen, pero no se limitan a, condiciones inflamatorias o alérgicas de la piel, dermatitis, eczema, soriasis, dermatitis atópica, dermatitis seborreica (caspa, costra láctea), irritación por el pañal, dermatitis por contacto inducida por urushiol, dermatitis por contacto, eritrodermia, liquen simple crónico, prurigo nodular, comezón, prurito anal, dermatitis numular, dishidrosis, pitiriasis alba, alopecia areata, eritema multiforme, dermatitis herpetiforme, esclerodermia, vitiligo, angitis por hipersensibilidad, urticaria, penfigoide bulloso, lupus eritematoso, pénfigo, epidermólisis bullosa adquirida, adhesión peritoneal y subdérmica, y fotoenvejecimiento de la piel.

Tales enfermedades y/o trastornos metabólicos y los trastornos de alimentación incluyen, pero no se limitan a, obesidad, diabetes, y anorexia.

15 Tales enfermedades y/o trastornos musculares incluyen, pero no se limitan a, atrofia muscular (por ejemplo, desuso), distrofias musculares (por ejemplo, distrofia muscular de Duchenne, distrofia muscular de Becker, distrofia muscular de cintura pélvica y escapular), sarcopenia, caquexia, agotamiento y distrofia facioescapulohumeral.

Tales enfermedades y/o trastornos neurológicos y trastornos neurodegenerativos incluyen, pero no se limitan a, función neurológica deteriorada y enfermedad de Alzheimer.

20 Tales enfermedades y/o trastornos de inmunodeficiencia y enfermedades y/o trastornos inmunológicamente mediados incluyen, pero no se limitan a, condiciones inmunológicas patológicas que involucran activación de las células T, anafilaxis, alergia, y soriasis. Los trastornos de alergia incluyen, pero no se limitan a, enfermedades respiratorias y trastornos dermatológicos.

Tales trastornos inmunológicamente mediados incluyen, pero no se limitan a, alergia y soriasis. Los trastornos de alergia incluyen, pero no se limitan a, enfermedades respiratorias y trastornos dermatológicos.

25 Tales enfermedades y/o trastornos autoinmunes y enfermedades y/o trastornos autoinmunes mediados incluyen, pero no se limitan a, artritis destructiva, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjogren, esclerosis múltiple, dermatomiositis, esclerosis sistémica progresiva, enfermedades que afectan a la nariz, incluyendo rinitis alérgica, y enfermedad inflamatoria en donde estén implicadas reacciones autoinmunes o que tienen un componente o etiología autoinmune, incluyendo trastornos hematológicos autoinmunes (por ejemplo, anemia hemolítica, anemia aplásica, anemia de glóbulos rojos puros, púrpura trombocitopénica idiopática y trombocitopenia idiopática), cirrosis biliar primaria (PBC), lupus, lupus eritematoso sistémico, policondritis, esclerodoma, granulomatosis de Wegener, dermatomiositis, hepatitis activa crónica, miastenia grave, síndrome de Steven-Johnson, prurito idiopático, enfermedad inflamatoria autoinmune del intestino (por ejemplo, colitis ulcerativa y enfermedad de Crohn), oftalmopatía endocrina, enfermedad de Graves, sarcoidosis, alveolitis, neumonitis de hipersensibilidad crónica, esclerosis múltiple, cirrosis biliar primaria, uveítis (anterior y posterior), queratoconjuntivitis seca y queratoconjuntivitis vernal, fibrosis pulmonar intersticial, artritis psoriática, y glomerulonefritis (con y sin síndrome nefrótico, por ejemplo, incluyendo síndrome nefrótico idiopático o nefropatía de cambio mínimo).

Tales enfermedades y/o trastornos óseos incluyen, pero no se limitan a, osteoporosis, osteítis deformante, enfermedad de Paget, osteoartritis, falla de prótesis, osteopenia, y fracturas y otros trastornos en donde una baja densidad mineral ósea sea un signo de la enfermedad.

40 Tales enfermedades y/o trastornos inflamatorios incluyen, pero no se limitan a, uveítis, aterosclerosis, aterogénesis, glomerulonefritis, enfermedad de Kawasaki, respuestas inflamatorias, polimiositis, artritis, inflamación neurológica, inflamación por artritis crónica, y osteoartritis.

45 Tales enfermedades y/o trastornos de fibrosis incluyen, pero no se limitan a, acumulación de matriz extracelular y fibrosis, esclerodermia, fibroesclerosis, fibrosis inducida por radiación, fibrosis del riñón, fibrosis pulmonar y fibrosis hepática, hemocromatosis, cirrosis biliar primaria, restenosis, fibrosis retroperitoneal, fibrosis mesentérica, endometriosis, y queloides.

Tales enfermedades y/o trastornos oftálmicos/oculares incluyen, pero no se limitan a, vitreorretinopatía proliferativa, cicatrización ocular, cicatrización de la córnea, trastornos oculares, lesiones de la córnea, conjuntivitis, queratoconjuntivitis seca, y conjuntivitis vernal.

50 Tales enfermedades y/o trastornos infecciosos y virales incluyen, pero no se limitan a, infección por VIH-1, por ejemplo, virus de la hepatitis B (HBV), virus de la hepatitis C (HCV), hepatitis inducida por alcohol.

La reparación de heridas incluye, pero no se limita a, formación excesiva o hipertrófica de cicatrices o queloides en la dermis que se presenta durante la sanación de heridas resultantes de trauma, o de heridas quirúrgicas, úlceras (incluyendo úlceras diabéticas, úlceras crónicas, úlceras gástricas, y úlceras duodenales).

5 Tales enfermedades y/o trastornos respiratorios y trastornos pulmonares incluyen, pero no se limitan a, asma, asma bronquial, asma alérgico, asma intrínseco (no alérgico), asma extrínseco (alérgico), asma inducido por ejercicio, asma inducido por fármacos (incluyendo el inducido por aspirina y por NSAID), y asma inducido por polvo, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC); enfermedad obstructiva crónica de las vías respiratorias (COAD), enfermedad obstructiva crónica del pulmón (COLD), bronquitis, bronquitis crónica, bronquitis aguda, disnea, bronquitis araquídica, bronquitis catarral, bronquitis cruposa, bronquitis ftnoide, rinitis, rinitis aguda, rinitis crónica, rinitis medicamentosa, rinitis vasomotora, rinitis alérgica perenne y de temporada, rinitis nerviosa (fiebre del heno), enfermedades inflamatorias u obstructivas de las vías respiratorias, hipertensión pulmonar, lesión pulmonar aguda, síndrome de insuficiencia respiratoria de adultos/aguda (ARDS), fibrosis pulmonar, fibrosis pulmonar idiopática, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad pulmonar debida a agentes infecciosos o tóxicos, enfisema, neumoconiosis, aluminosis, antracosis, asbestosis, calicosis, ptilosis, siderosis, silicosis, tabacosis, bisinosis, lesión pulmonar aguda (ALI), hipereosinofilia, síndrome de Löffler, neumonía eosinofílica, infestación parasitaria (en particular de metazoarios) (incluyendo eosinofilia tropical), aspergilosis broncopulmonar, poliarteritis nodosa (incluyendo síndrome de Churg-Strauss), granuloma eosinofílico, trastornos relacionados con los eosinófilos que afecten a las vías respiratorias, ocasionados por reacción a fármacos, hipertensión pulmonar, hipertensión pulmonar primaria (PPH), hipertensión pulmonar secundaria (SPH), hipertensión pulmonar primaria familiar, hipertensión pulmonar primaria esporádica, hipertensión pulmonar precapilar, hipertensión arterial pulmonar (PAH), hipertensión de la arteria pulmonar, hipertensión pulmonar idiopática, arteriopatía pulmonar trombótica (TPA), arteriopatía pulmonar plexogénica, hipertensión pulmonar funcional clases I a IV, e hipertensión pulmonar asociada con, relacionada con, o secundaria a, disfunción del ventrículo izquierdo, enfermedad de la válvula mitral, pericarditis constrictiva, estenosis aórtica, cardiomiopatía, fibrosis mediastinal, drenaje venoso pulmonar anómalo, enfermedad oclusiva venosa pulmonar, enfermedad vascular de colágeno, enfermedad cardíaca congénita, infección por virus del VIH, fármacos y toxinas, tales como fenfluraminas, hipoxemia, hipertensión venosa pulmonar, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad intersticial pulmonar, dificultad en la respiración durante el sueño, trastorno de hipoventilación alveolar, exposición crónica a gran altitud, enfermedad pulmonar neonatal, displasia capilar alveolar, enfermedad de células falciformes, otro trastorno de la coagulación, tromboembolias crónicas, enfermedad del tejido conectivo, lupus, esquistosomiasis, sarcoidosis, o hemangiomatosis capilar pulmonar.

30 Tales enfermedades y/o trastornos renales incluyen, pero no se limitan a, glomerulonefritis, fibrosis intersticial renal, fibrosis renal, enfermedad renal crónica y enfermedad renal aguda. Las enfermedades y/o los trastornos del riñón incluyen, pero no se limitan a, nefropatía diabética, nefritis por lupus, nefropatía inducida por hipertensión, nefropatía asociada con VIH y necropatía por trasplante. Las enfermedades y/o los trastornos del hígado incluyen, pero no se limitan a, disfunción hepática atribuible a infecciones, hepatitis inducida por alcohol, trastornos del árbol biliar, e isquemia hepática.

40 Tales enfermedades y/o trastornos cardiovasculares, vasculares, o cardíacos incluyen, pero no se limitan a, insuficiencia cardíaca congestiva, fibrosis cardíaca posterior a infarto, insuficiencia cardíaca congestiva, reperfusión/isquemia en embolia, ataques cardíacos, e hipoxia de órganos, isquemia, cardiomiopatía dilatada, miocarditis, infarto de miocardio, estenosis vascular, restenosis, aterosclerosis, disfunción eréctil masculina, síndrome de Raynaud, trombosis, y agregación plaquetaria inducida por trombina.

En otras realizaciones, los compuestos de la Fórmula (I) proporcionados en la presente invención son agentes inmunosupresores, y se utilizan para tratar rechazo de trasplantes de órganos, rechazo crónico de trasplantes, lupus, escleritis múltiple, artritis reumatoide, soriasis, dermatitis, enfermedad de Crohn, diabetes tipo 1 y complicaciones de la diabetes tipo 1.

45 En ciertas realizaciones, los compuestos de la Fórmula (I), las sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos, las composiciones farmacéuticas, y/o las combinaciones proporcionadas en la presente invención, se utilizan en el tratamiento y/o la prevención de las enfermedades y/o los trastornos respiratorios incluyendo, pero no limitándose a, asma, asma bronquial, asma alérgico, asma intrínseco, asma extrínseco, asma inducido por ejercicio, asma inducido por fármacos (incluyendo el inducido por aspirina y por NSAID), y asma inducido por polvo, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC); bronquitis, rinitis aguda y crónica, incluyendo rinitis medicamentosa, y rinitis vasomotora; rinitis alérgica perenne y de temporada, incluyendo rinitis nerviosa (fiebre del heno).

55 En ciertas realizaciones, los compuestos de la Fórmula (I), las sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos, las composiciones farmacéuticas, y/o las combinaciones proporcionadas en la presente invención, se utilizan en el tratamiento y/o la prevención de trastornos dermatológicos, incluyendo, pero no limitándose a, soriasis, dermatitis, eczema, dermatitis atópica, dermatitis por contacto, dermatitis por contacto inducida por urushiol, dermatosis eccematosas, y reacciones de hipersensibilidad de tipo retardado; fitodermatitis y fotodermatitis; dermatitis seborreica, dermatitis herpetiforme, liquen simple crónico, liquen plano, liquen escleroso y atrófico, lupus eritematoso discoideo, irritación por el pañal, eritema, prurigo nodular, comezón, prurito anal, dermatitis numular, dishidrosis, y pitiriasis alba.

En ciertas realizaciones, los compuestos de la Fórmula (I), las sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos, las composiciones farmacéuticas, y/o las combinaciones proporcionadas en la presente invención, se utilizan en el tratamiento y/o la prevención de cáncer, incluyendo, pero no limitándose a, trastornos hematopoyéticos, neoplasias hematopoyéticas, neoplasias no hematopoyéticas, tumores benignos o malignos, tumores de cabeza y cuello, cáncer de cerebro, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de glándula suprarrenal, cáncer neuronal, neuroblastoma, cáncer de vejiga, cáncer de mama, carcinoma secretor de mama, cáncer de estómago, tumores gástricos, cáncer de ovario, cáncer uterino, cáncer de colon, cáncer rectal, adenoma colorrectal, cáncer de próstata, cáncer renal, cáncer de cerebro, cáncer endometrial, cáncer pancreático, cáncer de pulmón, cáncer pulmonar de células no pequeñas, carcinoma quístico adenoideo humano, cáncer vaginal, cáncer de tiroides, carcinoma papilar de tiroides, sarcoma, fibrosarcoma congénito, sarcoma osteolítico, osteosarcoma, fibrosarcoma, mieloma, metástasis tumoral ósea, nefroma mesoblástico congénito, glioblastomas, melanoma, mieloma múltiple, cáncer gastrointestinal, tumores estromales gastrointestinales (GIST), mastocitosis, neuroblastoma, cánceres fibróticos, crecimiento de metástasis tumoral, hiperproliferación epidérmica, soriasis, metástasis, hiperplasia prostática, neoplasia, neoplasia de carácter epitelial, linfomas, linfoma grande y difuso de células B, linfoma de células B, carcinoma mamario, tumor de Wilm, síndrome de Cowden, enfermedad de Lhermitte-Dudos, y síndrome de Bannayan-Zonana. En ciertas realizaciones, los compuestos de la Fórmula (I), las sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos, las composiciones farmacéuticas, y/o las combinaciones proporcionadas en la presente invención, se utilizan en el tratamiento y/o la prevención de cáncer, incluyendo, pero no limitándose a, trastornos hematopoyéticos, neoplasias hematopoyéticas, neoplasias no hematopoyéticas, tumores benignos o malignos, tumores de cabeza y cuello, cáncer de cerebro, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de glándula suprarrenal, cáncer neuronal, neuroblastoma, cáncer de vejiga, cáncer de mama, carcinoma secretor de mama, cáncer de estómago, tumores gástricos, cáncer de ovario, cáncer uterino, cáncer de colon, cáncer rectal, adenoma colorrectal, cáncer de próstata, cáncer renal, cáncer de cerebro, cáncer endometrial, cáncer pancreático, cáncer de pulmón, cáncer de pulmón de células no pequeñas, carcinoma quístico adenoideo humano, cáncer vaginal, cáncer de tiroides, carcinoma papilar de tiroides, sarcoma, fibrosarcoma congénito, sarcoma osteolítico, osteosarcoma, fibrosarcoma, mieloma, metástasis tumoral ósea, nefroma mesoblástico congénito, glioblastomas, melanoma, mieloma múltiple, cáncer gastrointestinal, tumores estromales gastrointestinales (GIST), mastocitosis, neuroblastoma, cánceres fibróticos, crecimiento de metástasis tumoral, hiperproliferación epidérmica, soriasis, metástasis, hiperplasia de próstata, neoplasia, neoplasia de carácter epitelial, linfomas, linfoma grande y difuso de células B, linfoma de células B, carcinoma mamario, tumor de Wilm, síndrome de Cowden, enfermedad de Lhermitte-Dudos, y síndrome de Bannayan-Zonana. Tales trastornos hematopoyéticos incluyen, pero no se limitan a, trastornos mieloproliferativos, trombocitemia, trombocitosis esencial (ET), metaplasia mielóide angiogénica, mielofibrosis (MF), mielofibrosis con metaplasia mielóide (MMM), mielofibrosis idiopática crónica (IMF), policitemia vera (PV), las citopenias, y síndromes mielodisplásicos premalignos. Las neoplasias hematológicas incluyen, pero no se limitan a, leucemias, leucemias mieloides, leucemia de células pilosas, linfomas (linfoma no Hodgkin), enfermedad de Hodgkin (también denominada como linfoma de Hodgkin), y mieloma, incluyendo, pero no limitándose a, leucemia linfocítica aguda (ALL), leucemia mielóide aguda (AML), leucemia promielocítica aguda (APL), leucemia linfocítica crónica (CLL), leucemia mielóide crónica (CML), leucemia neutrofílica crónica (CNL), leucemia no diferenciada aguda (AUL), linfoma anaplásico de célula grandes (ALCL), leucemia prolinfocítica (PML), leucemia mielomonocítica juvenil (JMML), leucemia linfocítica aguda de células T de adultos, leucemia mielóide aguda con mielodisplasia de triple linaje (AM L/TMDS), leucemia de linaje mixto (MLL), síndromes mielodisplásicos (MDS), trastornos mieloproliferativos (MPD), mieloma múltiple, (MM), sarcoma mielóide, y leucemia promielocítica aguda (APL).

En ciertas realizaciones, los compuestos de la Fórmula (I), las sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos, y las composiciones farmacéuticas y las terapias de combinación proporcionadas en la presente invención, se utilizan como agentes inmunosupresores para tratar y/o prevenir artritis reumatoide (RA), esclerosis múltiple (MS), lupus eritematoso sistémico (SLE), púrpura trombocitopénica inmune (ITP), anemia hemolítica, y rechazo de trasplante.

Los compuestos de la Fórmula (I), las sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos, las composiciones farmacéuticas, y las terapias de combinación proporcionadas en la presente invención, se utilizan en los métodos para modular la actividad de las quinasas Ros, KDR, FMS, c-FMS, FLT3, c-Kit, JAK2, JAK3, Aurora, PDGFR, Lck, TrkA, TrkB, TrkC, IGF-1 R, ALK4, ALK5 y ALK en un sujeto (humano u otro mamífero) para el tratamiento y/o la prevención de las enfermedades y/o los trastornos asociados con, o mediados por, una actividad aberrante, anormal, o desregulada de las quinasas Ros, KDR, FMS, c-FMS, FLT3, c-Kit, JAK2, JAK3, Aurora, PDGFR, Lck, TrkA, TrkB, TrkC, IGF-1R, ALK4, ALK5 y/o ALK. En ciertas realizaciones, tales métodos incluyen administrar a un sujeto una cantidad efectiva de un compuesto de la Fórmula (I), o una composición farmacéutica que contenga un compuesto de la Fórmula (I).

El tratamiento de un sujeto que sufra de una enfermedad y/o trastorno asociado con una actividad aberrante, anormal, o desregulada de las quinasas Ros, KDR, FMS, c-FMS, FLT3, c-Kit, JAK2, JAK3, Aurora, PDGFR, Lck, TrkA, TrkB, TrkC, IGF-1R, ALK4, ALK5 y/o ALK, puede incluir administrar al sujeto una cantidad efectiva de un compuesto de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato del mismo, ya sea solo o bien como parte de una composición farmacéutica, como se describe en la presente invención.

En ciertas realizaciones, un compuesto de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, se utiliza en la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o trastorno asociado con una actividad aberrante, anormal, o desregulada de las quinasas Ros, KDR, FMS, c-FMS, FLT3, c-Kit, JAK2, JAK3,

Aurora, PDGFR, Lck, TrkA, TrkB, TrkC, IGF-1 R, ALK4, ALK5 y/o ALK. En otras realizaciones, un compuesto de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, se utiliza en el tratamiento de una enfermedad o trastorno asociado con una actividad aberrante, anormal, o desregulada de las quinasas Ros, KDR, FMS, c-FMS, FLT3, c-Kit, JAK2, JAK3, Aurora, PDGFR, Lck, TrkA, TrkB, TrkC, IGF-1 R, ALK4, ALK5 y/o ALK.

- 5 En una modalidad adicional, las composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un compuesto de la Fórmula (I) se adaptan para administración oral, para el tratamiento de una enfermedad o trastorno asociado con una actividad aberrante, anormal, o desregulada de las quinasas Ros, KDR, FMS, c-FMS, FLT3, c-Kit, JAK2, JAK3, Aurora, PDGFR, Lck, TrkA, TrkB, TrkC, IGF-1 R, ALK4, ALK5 y/o ALK. En una modalidad adicional, las composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un compuesto de la Fórmula (I) se adaptan para administración tópica, para el tratamiento de una enfermedad o trastorno asociado con una actividad aberrante, anormal, o desregulada de las quinasas Ros, KDR, FMS, c-FMS, FLT3, c-Kit, JAK2, JAK3, Aurora, PDGFR, Lck, TrkA, TrkB, TrkC, IGF-1 R, ALK4, ALK5 y/o ALK. En una modalidad adicional, las composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un compuesto de la Fórmula (I) se adaptan para administración parenteral, para el tratamiento de una enfermedad o trastorno asociado con una actividad aberrante, anormal, o desregulada de las quinasas Ros, KDR, FMS, c-FMS, FLT3, c-Kit, JAK2, JAK3, Aurora, PDGFR, Lck, TrkA, TrkB, TrkC, IGF-1 R, ALK4, ALK5 y/o ALK. En una modalidad adicional, las composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un compuesto de la Fórmula (I) se adaptan para administración pulmonar/mediante inhalación, para el tratamiento de una enfermedad o trastorno asociado con una actividad aberrante, anormal, o desregulada de las quinasas Ros, KDR, FMS, c-FMS, FLT3, c-Kit, JAK2, JAK3, Aurora, PDGFR, Lck, TrkA, TrkB, TrkC, IGF-1 R, ALK4, ALK5 y/o ALK.
- 20 En ciertas realizaciones, el sistema o sujeto utilizado en los métodos proporcionados en la presente invención es una célula o un sistema de tejidos. En ciertas realizaciones, el sistema o sujeto utilizado en los métodos proporcionados en la presente invención es un sujeto humano o animal.

- 25 De acuerdo con lo anterior, en la presente invención se proporcionan compuestos de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en los métodos para prevenir, tratar y/o mejorar la condición de cualquiera de las enfermedades o trastornos descritos anteriormente en un sujeto que requiera de tal tratamiento. Para cualquiera de los métodos y usos proporcionados en la presente invención, la dosificación requerida variará dependiendo del modo de administración, de la condición particular que se vaya a tratar, y del efecto deseado.

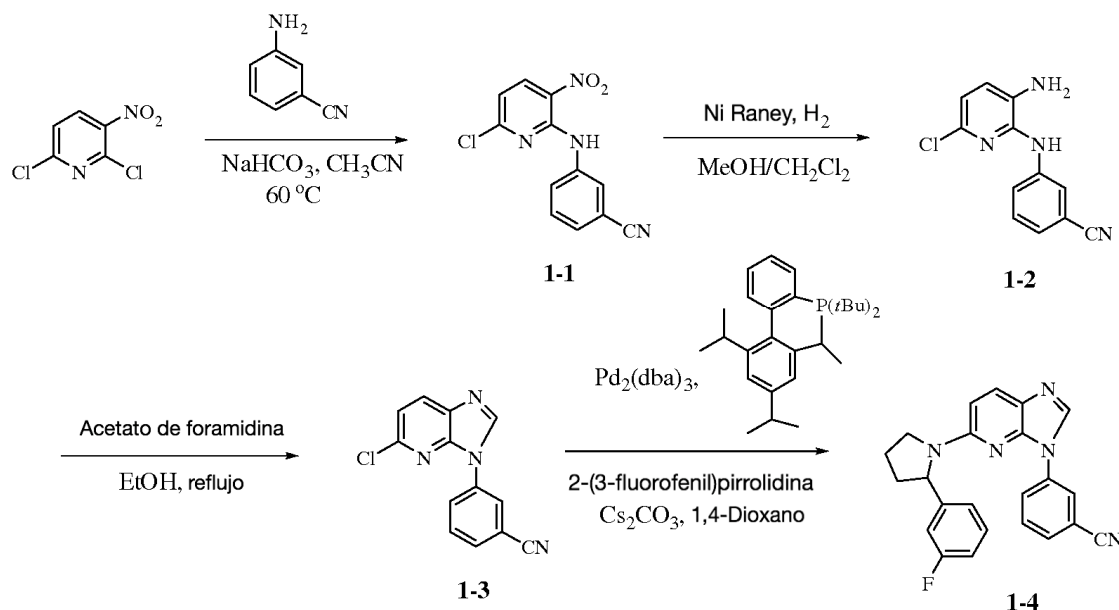
Kits

- 30 También se proporcionan en la presente invención empaques o kits farmacéuticos que incluyen uno o más contenedores que contienen un compuesto de la Fórmula (I) útil para el tratamiento o la prevención de una enfermedad o trastorno mediado por las quinasas Ros, KDR, FMS, c-FMS, FLT3, c-Kit, JAK2, JAK3, Aurora, PDGFR, Lck, TrkA, TrkB, TrkC, IGF-1R, ALK4, ALK5 y/o ALK. En otras realizaciones, estos empaques o kits farmacéuticos incluyen uno o más contenedores que contienen un compuesto de la Fórmula (I) útiles para el tratamiento o la prevención de una enfermedad o trastorno mediado por las quinasas Ros, KDR, FMS, c-FMS, FLT3, 0-Kit, JAK2, JAK3, Aurora, PDGFR, Lck, TrkA, TrkB, TrkC, IGF-1R, ALK4, ALK5 y/o ALK, y uno o más contenedores que contienen un agente terapéutico adicional, incluyendo, pero no limitándose a, aquéllos enlistados anteriormente. En ciertas realizaciones, estos empaques o kits farmacéuticos incluyen opcionalmente instrucciones para la administración de un compuesto de la Fórmula (I).

Ejemplos

- 40 Los siguientes ejemplos se ofrecen para ilustrar, pero no para limitar, los compuestos de la Fórmula (I) proporcionados en la presente invención, y la preparación de tales compuestos.

Esquema 1

**Ejemplo 1**

Preparación de 3-(5-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-benzonitrilo

- 5 El 3-(5-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-benzonitrilo (1-4) se sintetizó en cuatro etapas como se muestra en el esquema 1.

10 En la etapa 1-1, se agregó bicarbonato de sodio (1.68 g, 20 mmol) a una solución de 2,6-dicloro-3-nitro-piridina (1.93 g, 10 mmol), y 3-amino-benzonitrilo (1.18 g, 10 mmol) en acetonitrilo y se calentó la suspensión durante 24 horas a 60°C . Se filtró y se lavó la mezcla dos veces con agua para producir 3-(6-cloro-3-nitro-piridin-2-il-amino)-benzonitrilo (1-1) como un sólido de color amarillo pálido. RMN ^1H DMSO- d_6 δ (ppm) 10.24 (s, 1H), 8.57 (d, 1H), 8.09 (m, 1H), 7.93 (m, 1H), 7.62 (m, 2H), 7.08 (d, 1H); m/z 357 M+1.

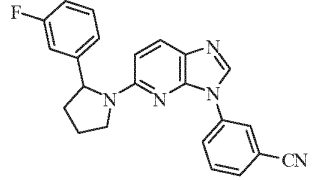
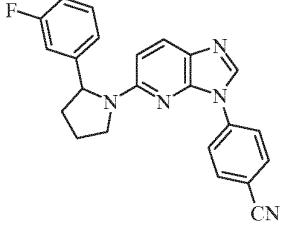
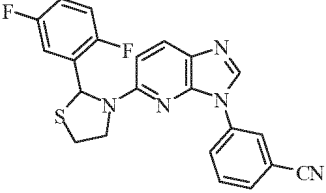
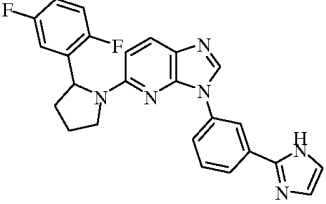
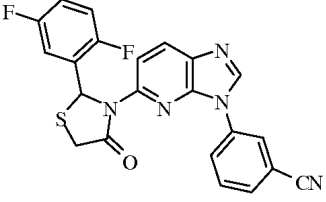
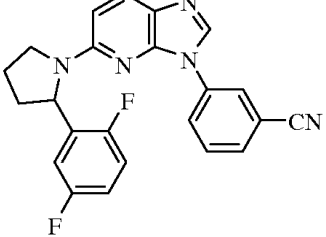
15 En la etapa 1-2, se agregó níquel Raney a una suspensión de 3-(6-cloro-3-nitro-piridin-2-il-amino)-benzonitrilo en metanol/ diclorometano (1:1), y se colocó la suspensión resultante en un agitador Parr bajo una atmósfera de hidrógeno (40 psi) durante 18 horas. Se removió el catalizador restante a través de una almohadilla de Celite, y se concentró la mezcla de reacción, para producir el producto 3-(3-amino-6-cloro-piridin-2-il-amino)-benzonitrilo (1-2) crudo, el cual se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional.

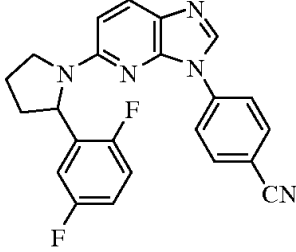
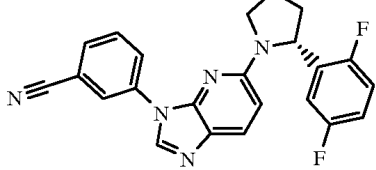
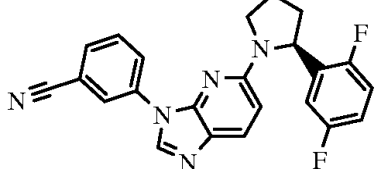
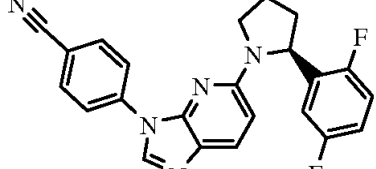
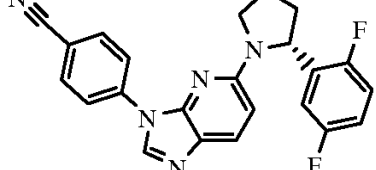
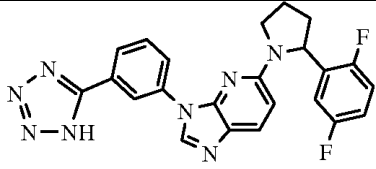
En la etapa 1-3, se puso a reflujo una solución de 3-(3-amino-6-cloro-piridin-2-il-amino)-benzonitrilo (1.07 g, 4.38 mmol), y acetato de formamida (1.37 g, 13.1 mmol) en etanol durante 3 horas. Se concentró y se purificó la mezcla de reacción, para producir 3-(5-cloro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-benzonitrilo (1-3) como un sólido de color amarillo.

20 En la etapa 1-4, se agregaron tris-(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (10.8 mg, 0.012 mmol), dicitclohexil(2',4',6'-triisopropil-bifenil-2-il)fosfina (22 mg, 0.047 mmol), y carbonato de cesio (77 mg, 0.24 mmol) consecutivamente a una solución de 3-(5-cloro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-benzonitrilo (30 mg, 0.12 mmol), y 2-(3-fluorofenil)pirrolidina (29 mg, 0.18 mmol) en 1,4-dioxano. La mezcla se desgasificó mediante una manguera de vacío, y se cargó con nitrógeno, y se calentó durante 18 horas a 100°C . La mezcla de reacción se purificó utilizando HPLC para producir 3-(5-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-benzonitrilo (1-4) como un sólido de color blanco. RMN ^1H metanol- d_4 δ (ppm) 8.86 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.98 (m, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.63 (t, 1H), 7.33 (m, 1H), 7.09 (dm, 1H), 6.93(m, 2H), 6.70 (d, 1H), 5.18 (d, 1H), 3.94 (m, 1H), 3.68 (m, 1H), 2.48 (m, 1H), 2.11 (m, 2), 1.97 (m, 1H); m/z 384 (M+1).

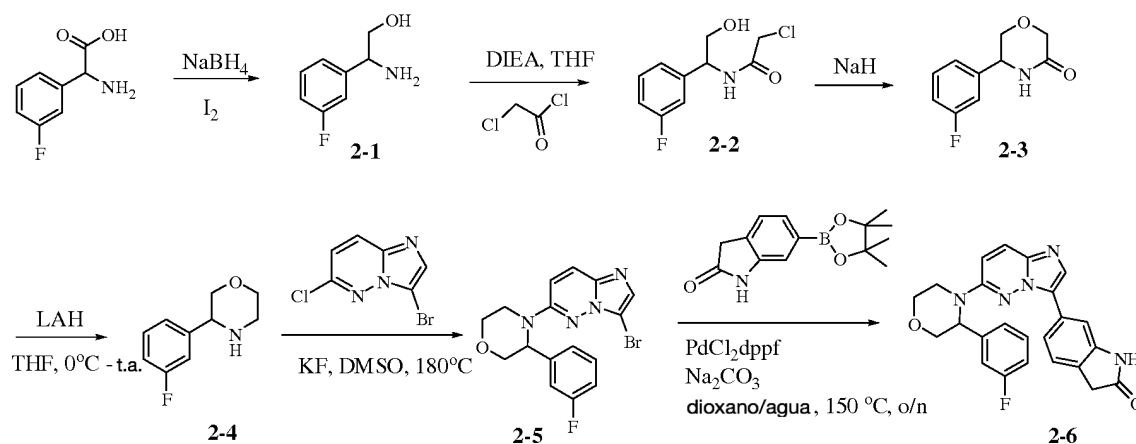
30 Mediante la repetición de los procedimientos descritos en los ejemplos anteriores, utilizando los materiales de partida apropiados, se obtuvieron los siguientes compuestos, como se identifican en la Tabla 1. Los compuestos en la Tabla 1 son ejemplos comparativos

Tabla 1

No. del compuesto	Estructura	Datos físicos RMN ¹ H 400 MHz (DMSO-d ₆) y/o MS (m/z)
1		RMN ¹ H metanol-d ₄ δ (ppm) 8.86 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.98 (m, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.63 (t, 1H), 7.33 (m, 1H), 7.09 (dm, 1H), 6.93(m, 2H), 6.70 (d, 1H), 5.18 (d, 1H), 3.94 (m, 1H), 3.68 (m, 1H), 2.48 (m, 1H), 2.11 (m, 2), 1.97 (m, 1H); <i>m/z</i> 384 (M+1)
2		RMN ¹ H metanol-d ₄ δ (ppm) 8.79 (s, 1H), 7.89 (m, 3H), 7.80 (m, 2H), 7.36 (m, 1H), 7.09 (d, 1H), 6.99 (m, 2H), 6.70 (d, 1H), 5.13 (dd, 1H), 3.94 (m, 1H), 3.69 (m, 1H), 2.49 (m, 1H), 2.11 (m, 2H), 1.97 (m, 1H); <i>m/z</i> 384 (M+1)
3		<i>m/z</i> 420 (M+1)
4		<i>m/z</i> 443 (M+1)
5		<i>m/z</i> 443 (M+1)
6		MS <i>m/z</i> 402 (M+1)

No. del compuesto	Estructura	Datos físicos RMN 1H 400 MHz (DMSO-d6) y/o MS (m/z)
7		MS <i>m/z</i> 402 (M+1)
8		MS <i>m/z</i> 402 (M+1)
9		MS <i>m/z</i> 402 (M+1)
10		MS <i>m/z</i> 402 (M+1)
11		MS <i>m/z</i> 402 (M+1)
12		MS <i>m/z</i> 402 (M+1)

Esquema 2



Ejemplo 2

6-(6-(3-(3-fluorofenil)morfolino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)indolin-2-ona

- 5 El 3-(5-(2-(3-fluoro-fenil)pirrolidin-1-il)-3H-imidazo-[4,5-b]-piridin-3-il)-benzonitrilo (1-4) se sintetizó en seis etapas como se muestra en el esquema 2.

10 En la etapa 2-1, se agregó D,L-3-fluorofenilglicina (10 g, 59.2 mmol) a una suspensión de NaBH₄ (5.37 g, 142 mmol) en tetrahidrofurano (200 mL). Se enfrió la suspensión a 0°C, y se agregó gota a gota una solución de yodo (15 g, 59.2 mmol) en THF. Se calentó la solución resultante mientras se agitaba durante la noche. Se enfrió esta solución a temperatura ambiente, se la inactivó con una solución de KOH al 20% (150 mL), y se extrajo con diclorometano (3 veces). Se combinaron los compuestos orgánicos, se secaron sobre MgSO₄ y se removió el solvente utilizando un evaporador rotatorio. El producto se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (0 - 10% de metanol/acetato de etilo), para proporcionar el 2-amino-2-(3-fluorofenil)-etanol (2-1) como un residuo de color blanco.

15 En la etapa 2-2, se agregó trietilamina (8.15 mL, 58.6 mmol) en una sola porción, a una solución de 2-amino-2-(3-fluorofenil)etanol (7.57 g, 48.8 mmol) en THF enfriado a 0°C y se agregó gota a gota cloruro de cloroacetilo (5.08 mL, 58.6 mmol). Se enfrió la mezcla a 0°C, y se agitó durante 1 hora. Se inactivó la mezcla de reacción con agua y se lavó la fase orgánica con HCl 0.5 N, NaHCO₃ saturado, salmuera, y se secó sobre MgSO₄. Se concentró la fase orgánica, y se la purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (50% de EtOAc/hexanos), para proporcionar la 2-cloro-N-(1-(3-fluorofenil)-2-hidroxiethyl)acetamida (2-2) como un sólido de color amarillo.

20 En la etapa 2-3, se agregó lentamente una solución de 2-cloro-N-(1-(3-fluorofenil)-2-hidroxiethyl)acetamida (5.5 g, 24 mmol) en THF (150 mL) a una suspensión de NaH (1.05 g, 26 mmol) en THF (600 mL) a 0°C. Se calentó la solución heterogénea a temperatura ambiente, y se agitó durante la noche. Se inactivó la mezcla de reacción, se concentró, y se agregó acetato de etilo al residuo. Se lavó esta solución con agua y salmuera, y se secó la fase orgánica sobre MgSO₄, se filtró, y se concentró, para proporcionar la 5-(3-fluorofenil)morfolin-3-ona (2-3).

25 En la etapa 2-4, se trató una solución de 5-(3-fluorofenil)morfolin-3-ona (4.56 g, 23.4 mmol) en THF a 0°C, con hidruro de litio y aluminio (4.3 g, 107 mmol) en una sola porción. Se calentó la suspensión a temperatura ambiente, y se agitó durante la noche. Se inactivó la mezcla de reacción con Na₂SO₄·10 H₂O y se agitó durante 4 horas. Se filtró la solución heterogénea a través de una almohadilla de Celite, y se concentró el filtrado y purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (5 - 10% de metanol/EtOAc), para obtener la 3-(3-fluorofenil)morfolina (2-4) como un aceite transparente. RMN ¹H CDCl₃ (δ) ppm 7.28 (m, 1H), 7.13 (m, 2H), 6.97 (m, 1H), 3.93 (dd, 1H), 3.89 (m, 1H), 3.81 (dd, 1H), 3.64 (td, 1H), 3.35 (m, 1H), 3.12 (td, 1H), 3.02 (m, 1H).

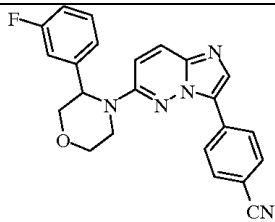
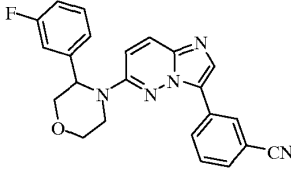
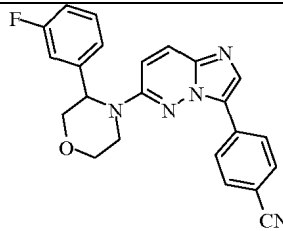
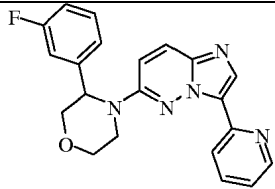
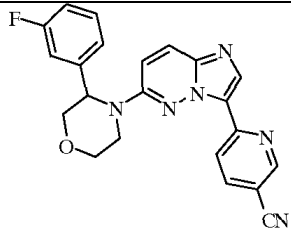
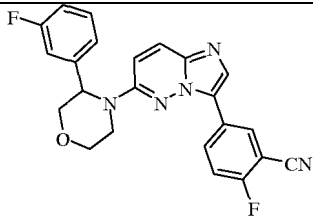
30 En la etapa 2-5, se calentó una suspensión de 3-(3-fluorofenil)morfolina (1.59 g, 6.9 mmol), 3-bromo-6-cloroimidazo[1,2-b]piridazina (12-1) (1.5 g, 8.29 mmol), y fluoruro de potasio (1.6 g, 27.6 mmol) en DMSO (6 mL), se calentó a 180°C durante 18 horas mientras se agitaba. La solución resultante se enfrió a temperatura ambiente, y se purificó con HPLC, para proporcionar la 4-(3-bromoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)-3-(3-fluorofenil)morfolina (2-5) como una espuma de color amarillo.

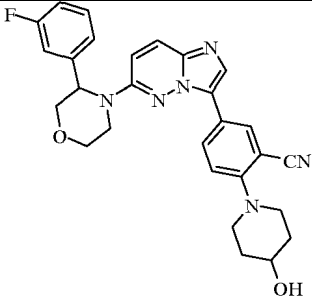
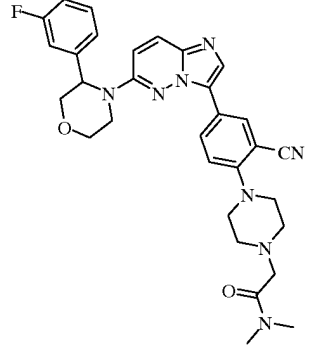
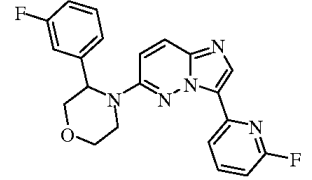
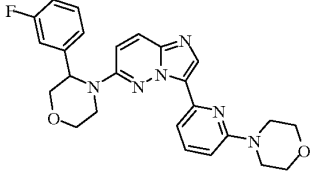
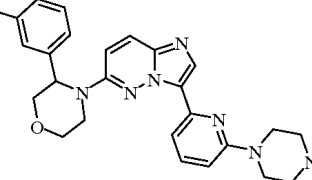
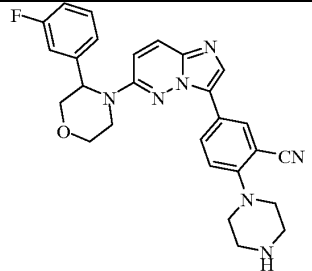
35 En la etapa 2-6, se burbujeó con nitrógeno una suspensión de 4-(3-bromoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)-3-(3-fluorofenil)morfolina (25 mg, 0.067 mmol), 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)indolin-2-ona (34 mg, 0.13 mmol), y [1,1'-bis-(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (2.7 mg, 0.0033 mmol) en 3 mL de 1,4-dioxano y 0.5 mL de

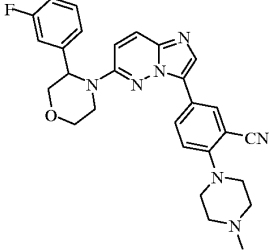
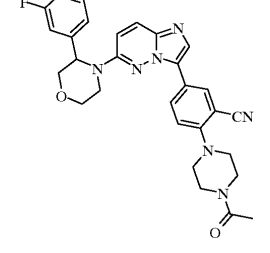
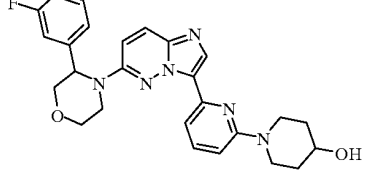
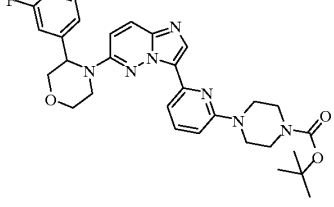
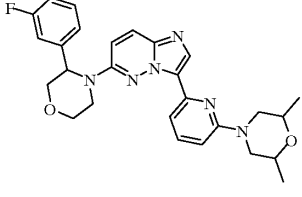
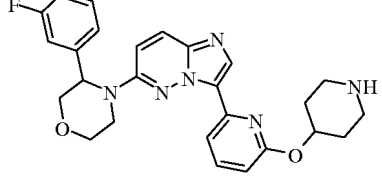
carbonato de sodio 2.0 M, y se calentó a 150 °C, y se agitó durante 20 horas. Se enfrió la solución a temperatura ambiente, y se purificó mediante HPLC para proporcionar la 6-(6-(3-(3-fluorofenil)morfolino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)indolin-2-ona (2-6) como un sólido de color blanco.

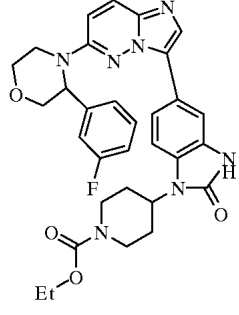
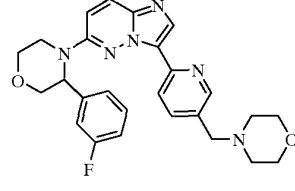
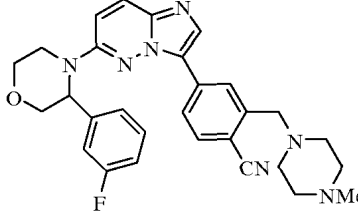
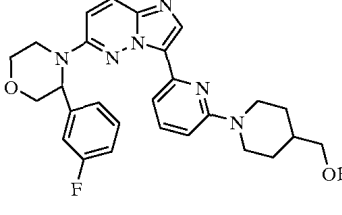
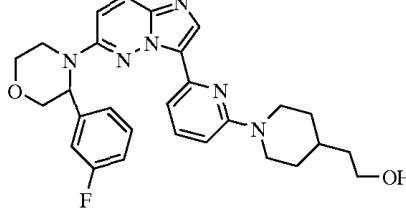
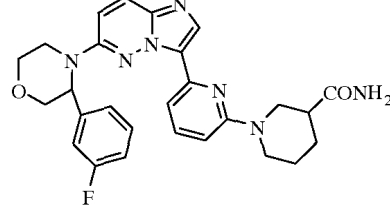
5 Mediante la repetición de los procedimientos descritos en los ejemplos anteriores, utilizando los materiales de partida apropiados, se obtuvieron los siguientes compuestos de la Fórmula I, como se definen en la Tabla 2.

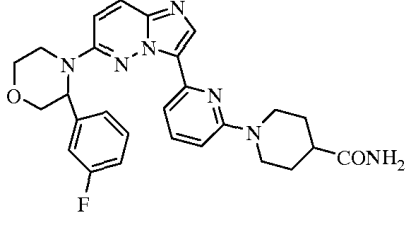
Tabla 2

No. del compuesto	Estructura	Datos físicos RMN ¹ H 400 MHz (DMSO-d ₆) y/o MS (m/z)
1		RMN ¹ H metanol-d ₄ δ (ppm) 7.97 (m, 3H), 7.72 (d, 2H), 7.66 (b, 1H), 7.45 (s, 1H), 2.24 (q, 1H), 7.11 (d, 1H), 7.07 (m, 1H), 6.89 (m, 1H), 5.17 (m, 1H), 1.46 (dd, 1H), 4.00 (m, 3H), 3.76 (m, 1H), 3.66 (m, 1H); m/z 400 (M+1)
2		m/z 400 (M+1)
3		RMN ¹ H metanol-d ₄ δ (ppm) 7.97 (m, 3H), 7.72 (d, 2H), 7.66 (b, 1H), 7.45 (s, 1H), 2.24 (q, 1H), 7.11 (d, 1H), 7.07 (m, 1H), 6.89 (m, 1H), 5.17 (m, 1H), 1.46 (dd, 1H), 4.00 (m, 3H), 3.76 (m, 1H), 3.66 (m, 1H); m/z 400 (M+1)
4		RMN ¹ H CDCl ₃ δ (ppm) 8.72 (s, 1H), 8.49 (d, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.84 (t, 1H), 7.39 (m, 1H), 7.26 (m, 2H), 7.03 (m, 2H), 6.91 (m, 1H), 5.08 (s, 1H), 4.22 (dd, 1H), 4.06 (m, 2H), 3.92 (m, 1H), 3.81 (m, 1H), 3.67 (m, 1H); m/z 376 (M+1)
5		m/z 401 (M+1)
6		m/z 418 (M+1)

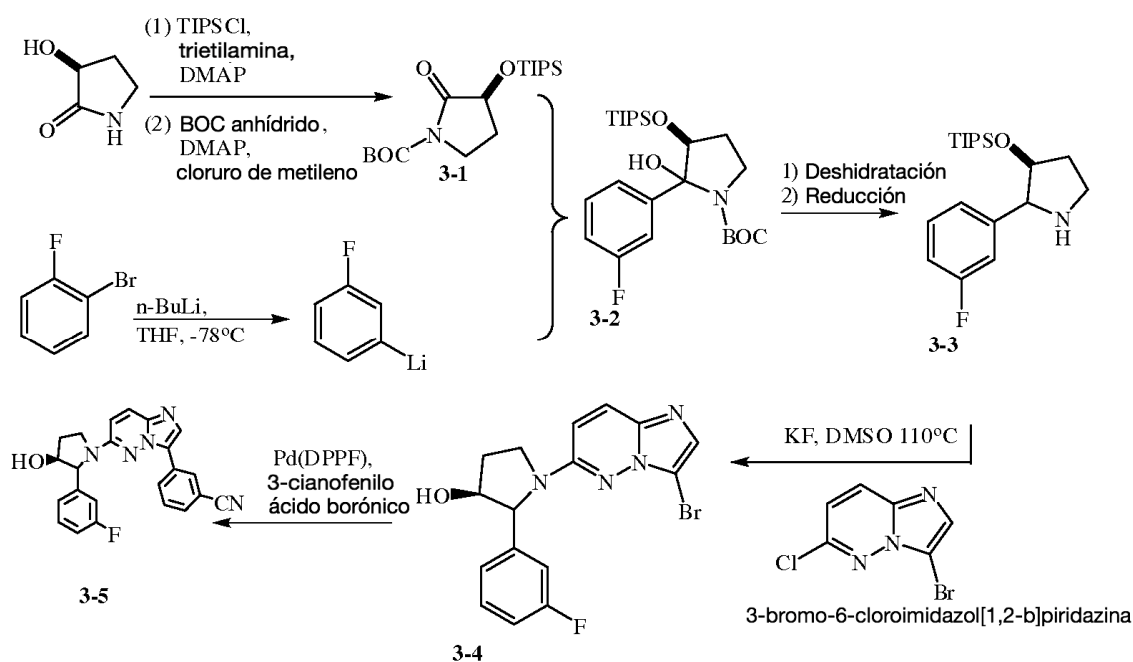
No. del compuesto	Estructura	Datos físicos RMN ¹ H 400 MHz (DMSO-d ₆) y/o MS (m/z)
7		<i>m/z</i> 499 (M+1)
8		<i>m/z</i> 569 (M+1)
9		<i>m/z</i> 394 (M+1)
10		RMN ¹ H metanol-d ₄ δ (ppm) 8.43 (s, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.69 (m, 3H), 7.34 (m, 1H), 7.25 (m, 2H), 7.00 (m, 1H), 6.88 (dd, 1H), 5.39 (m, 1H), 4.33 (dd, 1H), 4.15 (m, 3H), 3.82 (m, 6H), 3.58 (m, 4H); <i>m/z</i> 461 (M+1)
11		RMN ¹ H metanol-d ₄ δ (ppm) 8.50 (s, 1H), 8.14 (d, 1H), 7.77 (m, 3H), 7.36 (m, 1H), 7.36 (m, 2H), 7.01 (m, 2H), 5.40 (m, 1H), 4.34 (dd, 1H), 4.14 (m, 3H), 3.91 (m, 6H), 3.77 (m, 1H), 3.34 (m, 5H); <i>m/z</i> 460 (M+1)
12		<i>m/z</i> 484 (M+1)

No. del compuesto	Estructura	Datos físicos RMN 1H 400 MHz (DMSO-d6) y/o MS (m/z)
13		RMN ¹ H metanol-d4 δ (ppm) 8.31 (d, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.12 (m, 2H), 7.72 (d, 1H), 7.34 (m, 2H), 7.23 (d, 1H), 7.16 (m, 1H), 6.97 (m, 1H), 5.29 (m, 1H), 4.27 (dd, 1H), 4.05 (m, 3H), 3.86 (m, 3H), 3.72 (m, 3H), 3.45 (m, 4H), 3.03 (s, 3H); m/z 498 (M+1)
14		m/z 526 (M+1)
15		m/z 475 (M+1)
16		m/z 560 (M+1)
17		RMN ¹ H DMSO-d6 δ (ppm) 8.12 (m, 1H), 7.95 (m, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.51 (t, 1H), 7.20 (m, 4H), 6.97 (td, 1H), 6.71 (d, 1H), 5.23 (m, 1H), 4.16 (m, 3H), 3.97 (m, 3H), 3.71 (td, 1H), 3.56 (m, 3H), 2.33 (m, 2H), 1.12 (s, 3H), 1.10 (s, 3H); m/z 489 (M+1)
18		m/z 475 (M+1)

No. del compuesto	Estructura	Datos físicos RMN 1H 400 MHz (DMSO-d6) y/o MS (m/z)
19		RMN ¹ H metanol-d4 δ (ppm) 8.18 (s, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.73 (m, 2H), 7.56 (dd, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.20 (m, 2H), 6.96 (m, 1H), 5.29 (m, 1H), 4.51 (m, 1H), 4.36 (m, 3H), 4.18 (q, 2H), 4.09 (m, 3H), 3.87 (td, 1H), 3.74 (m, 1H), 3.00 (m, 2H), 2.41 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.31 (t, 3H); m/z 586 (M+1)
20		MS m/z 475 (M+1)
21		MS m/z 512 (M+1)
22		MS m/z 489 (M+1)
23		MS m/z 503 (M+1)
24		MS m/z 502 (M+1)

No. del compuesto	Estructura	Datos físicos RMN 1H 400 MHz (DMSO-d6) y/o MS (m/z)
25		MS m/z 502 (M+1)

Esquema 3



5 Ejemplo 3

3-(6-((3S)-2-(3-fluorofenil)-3-hidroxipirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-benzonitrilo

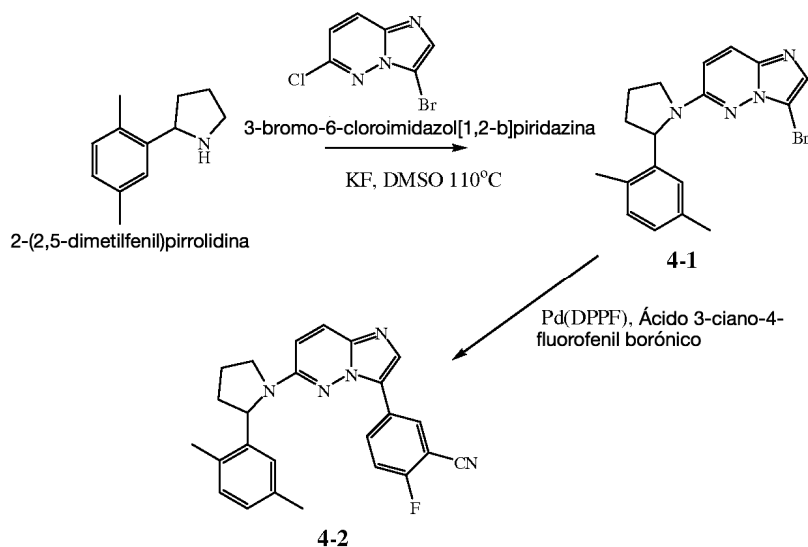
El 3-(6-((3S)-2-(3-fluorofenil)-3-hidroxipirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-benzonitrilo (3-5) se sintetizó en cinco etapas como se muestra en el esquema 3.

10 En la etapa 3-1, se agregaron gota a gota trietilamina (20 mL, 139 mmol), p-N,N-dimetilaminopiridina (150 mg, 1 mmol), y luego cloruro de triisopropilsililo (22.6 g, 118 mmol) durante 4 minutos, a una solución de S-3-hidroxi-2-pirrolidinona (4.00 g, 39.6 mmol) en 40 mL de cloruro de metileno. La mezcla de reacción se agitó durante 3 días y luego se la inactivó con 200 mL de salmuera. Se extrajo la solución con acetato de etilo (300 mL, 3 veces), y se concentraron los extractos orgánicos utilizando un evaporador rotatorio. Luego se utilizó el producto directamente sin ninguna purificación. Se disolvió el residuo en 100 mL de cloruro de metileno y 50 mL de trietilamina (cosolvente), y se lo trató con p-N,N-dimetilaminopiridina (100 mg, 0.8 mmol), seguido por BOC anhídrido (22.9 g, 104 mmol). Se agitó la mezcla de reacción vigorosamente durante 6 horas, se la inactivó con 100 mL de salmuera, y se extrajo con 200 mL de acetato de etilo. Se concentraron los extractos orgánicos y luego se purificaron utilizando cromatografía por evaporación instantánea (sistema disolvente isocrático desde el 10% de acetato de etilo hasta hexanos), produciendo el 2-oxo-3-(triisopropilsililoxi)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-terbutilo (3-1) como un aceite. RMN ¹H (400 MHz, D₃ acetonitrilo) δ ppm 4.50 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 3.70 (t, J = 8.2, 1H), 3.44 - 3.39 (m, 1H), 2.40 - 2.30 (m, 1H), 1.96 - 1.80 (m, 1H), 1.52 (s, 9H), 121 - 105 (m, 21H). LCMS observada m/z 737.5 ion principal (calculado para 2M+Na, 737.5).

En la etapa 3-2, se enfrió una solución de 3-fluoro-1-bromo-benceno (4.0 g, 22.9 mmol) en THF (10 mL) a -60 °C. A esta solución se le agregó una solución de n-BuLi en hexanos (hexanos 1.6 M, 14.3 mL, 22.9 mmol), durante 12 minutos,

- 5 permitiendo una rampa de temperatura gradual (2 °C/minuto) hasta que se obtuvo una temperatura interna neta de -40 °C y se agregó todo el n-BuLi. Luego, se dejó calentar la mezcla de reacción durante un periodo de 30 minutos hasta que se alcanzó una temperatura interna de -22°C, luego se enfrió la solución resultante (de color oscuro) a -45°C, y luego se le agregó una solución de 2-oxo-3-(trisisopropilsililoxi)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-terbutilo (2.0 g, 5.6 mmol) en THF (10 mL), durante 6 minutos (no se permitió que la temperatura interna excediera de -40°C durante este evento de adición). Luego se dejó calentar la mezcla a -20°C durante un periodo de 35 minutos y luego se mantuvo la temperatura a -20°C durante 2 horas. Luego se inactivó la mezcla de reacción con una solución acuosa saturada fría de cloruro de amonio (150 mL), se calentó a temperatura ambiente, y se extrajo con acetato de etilo (150 mL, 3 veces). Se combinaron los extractos orgánicos, se concentraron utilizando un evaporador rotatorio, y se purificaron usando cromatografía por evaporación instantánea (gradiente de acetato de etilo al 5% en hexanos hasta acetato de etilo al 10% en hexanos durante 30 minutos), produciendo el racemato de 2-(3-fluorofenil)-2-hidroxi-3-(trisisopropilsililoxi)pirrolidin-1-carboxilato de (3S)-terbutilo (3-2) como un aceite. RMN ¹H (400 MHz, D₆ acetona) δ ppm 7.92 - 7.23 (m, 4H), 5.80 (br s, 1H), 5.10 (app t, J = 8.2, 1H), 3.20 - 2.95 (m, 2H), 2.05 - 1.95 (m, 2H), 1.35 (s, 9H), 1.21 - 0.99 (m, 21H). LCMS observada m/z 737.5 ion principal.
- 15 En la etapa 3-3, se agregó una solución de HCl 4 N dioxano (3 mL), a una solución de 2-(3-fluorofenil)-2-hidroxi-3-(trisisopropilsililoxi)pirrolidin-1-carboxilato de (3S)-terbutilo (1.1 g, 2.4 mmol) en metanol (30 mL), y se agitó durante 6 horas a temperatura ambiente. Se inactivó la mezcla de reacción con bicarbonato de sodio (4 g, 48 mmol), y se trató la suspensión resultante con borohidruro de sodio sólido (3 g, 79 mmol), y se agitó durante 4 horas. Se agregaron 200 mL de salmuera a la mezcla de reacción, y se extrajo la solución con acetato de etilo (200 mL, 2 veces), y se purificó mediante cromatografía en fase inversa C-18 (gradiente de agua/acetonitrilo 90:10 a 10:90), para producir la (3S)-2-(3-fluorofenil)-3-(trisisopropilsililoxi)pirrolidina (3-3) como un aceite de color rojo oscuro (mezcla de diastereómeros). RMN ¹H (400 MHz, D₃ acetonitrilo) δ ppm 7.62 - 7.57 (m, 1H), 7.56 - 7.43 (m, 3H), 4.90 - 4.80 (m, 1H), 3.85 - 3.53 (m, 2H), 2.60 - 2.50 (m, 2H), 1.96 - 1.80 (m, 1H), 1.52 (s, 9H), 1.21 - 1.05 (m, 21H). LCMS observada m/z 338.2 ion principal.
- 20 En la etapa 3-4, se agregaron KF (100 mg, 1.72 mmol), y 3-bromo-6-cloroimidazo[1,2-b]piridazina (12-1) (700 mg, 3.0 mmol) a una solución de (3S)-2-(3-fluorofenil)-3-(trisisopropilsililoxi)pirrolidina (4-3) (700 mg, 2.0 mmol) en 3 mL de DMSO. Se calentó la suspensión resultante a 110°C durante 6 horas y luego se enfrió, se diluyó con 8 mL de MeOH, y se purificó utilizando cromatografía en fase inversa C-18 (gradiente de agua/acetonitrilo 90:10 a 10:90), para proporcionar el (3S)-1-(3-bromoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)-2-(3-fluorofenil)pirrolidin-3-ol (3-4) como un sólido (como una mezcla de diastereómeros). RMN ¹H (400 MHz, D₆ acetona) δ ppm 8.20 (app t, J = 6.5 Hz, 1H), 7.85 - 8.70 (m, 6H), 5.05 (app d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.68 (app q, J = 7.5 Hz, 1H), 4.30 (br s, 1H), 4.01 - 3.92 (m, 1H), 3.82 - 3.70 (m, 1H), 2.85 - 1.87 (m, 2H). LCMS observada m/z 377.1, 379.1 ion principal.
- 25 En la etapa 3-5, en un envase de microondas, se agregaron carbonato de sodio (105 mg, 1.0 mmol), ácido 3-ciano-fenilborónico (200 mg, 1.36 mmol), y catalizador dicloruro de Pd(DPPF) (aducto 1,1'-bis(difenilfosfinoferroceno)-dicloro-paladio (II) con diclorometano) (100 mg, 0.12 mmol) a una solución de (3S)-1-(3-bromoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)-2-(3-fluorofenil)pirrolidin-3-ol (1.40 g, 0.36 mmol), y 4 mL de 1,4-dioxano/agua (3:1). Luego, se sometió esta solución a las siguientes condiciones de microondas utilizando un instrumento de microondas de laboratorio (condiciones: 150 °C, umbral máximo de 200 W, presión máxima de 20 atmósferas, tiempo de reacción de 20 minutos). La mezcla de reacción se purificó directamente mediante HPLC en fase inversa C-18 (gradiente de agua/acetonitrilo de 90:10 a 10:90), para proporcionar el 3-(6-((3S)-2-(3-fluorofenil)-3-hidroxipirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)benzonitrilo (3-5) como una mezcla de diastereómeros. RMN ¹H (400 MHz, D₆ acetona) δ ppm 8.85 (br s, 1H), 8.40 - 8.03 (m, 3 H), 7.90 - 7.22 (m, 5 H), 7.10 (app d, J = 5.5 Hz, 1H), 6.98 (app t, J = 4.5 Hz, 1H), 5.25 (app d, J = 4.5 Hz, 1H), 4.80 (app q, J = 7.5 Hz, 1H), 4.30 (br s, 1H), 3.82 - 3.75 (m, 1H), 3.3 - 3.55 (m, 1H), 2.42 - 2.34 (m, 1H), 2.25 - 2.12 (m, 1H). LCMS observada m/z 400.2.
- 35
- 40

Esquema 4

**Ejemplo 4**

5-(6-(3-(3-fluorofenil)morfolino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-1-(piperidin-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona

5 Se sintetizó 5-(6-(2-(2,5-dimetilfenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-2-fluorobenzonitrilo (5-2) en dos etapas como se muestra en el esquema 4.

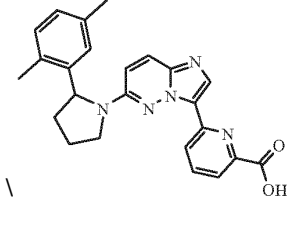
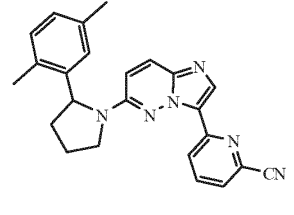
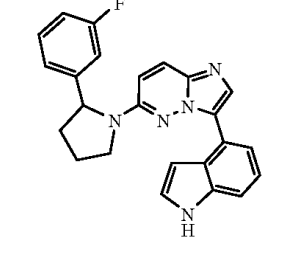
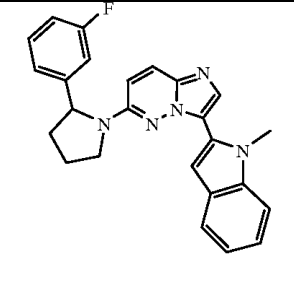
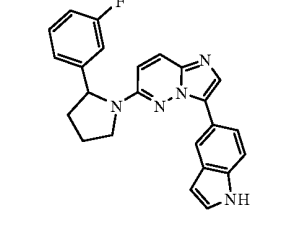
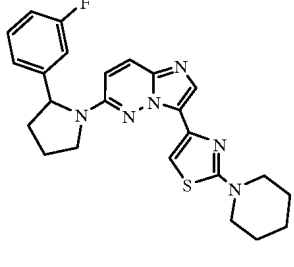
10 En la etapa 4-1, se agregaron fluoruro de potasio (58 mg, 1.0 mmol) y (3-bromo-6-cloro-imidazo[1,2-b]piridazina (12-1) (100 mg, 0.43 mmol) a una solución de 2-(2,5-dimetilfenil)pirrolidina (100 mg, 0.57 mmol) en 3 mL de DMSO. Se calentó la mezcla de reacción a 130 °C, y se agitó durante 6 horas a 130°C. Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente, y se purificó utilizando cromatografía por evaporación instantánea en fase normal con acetato de etilo y hexanos (1:1) como fase móvil para proporcionar la 3-bromo-6-(2-(2,5-dimetilfenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazina (4-1) como su mezcla racémica. RMN ¹H (400 MHz, D₃ acetronitrilo) δ ppm 7.50 (app d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.40 (br s, 1H), 7.08 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 6.82 (br s, 1H), 6.58 (br d, J = 9.5 Hz, 1H), 5.28 (br d, J = 5.0 Hz, 1H), 4.08 - 3.95 (m, 1H), 3.62 (app q, J = 6.4 Hz, 1H), 3.30 (s, 1H), 2.51 - 2.42 (m, 1H), 2.24 (br s, 6H), 2.17 - 2.04 (m, 2H). LCMS observada m/z 371.1, 373.1 ion principal.

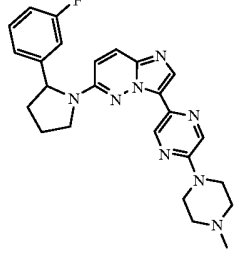
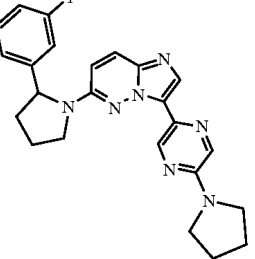
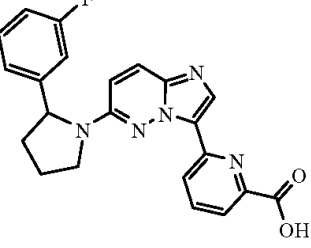
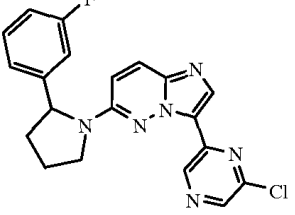
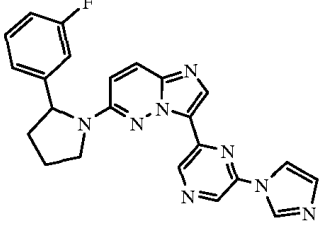
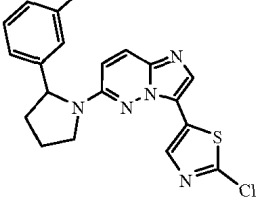
20 En la etapa 4-2, se agregaron carbonato de sodio (30 mg, 0.30 mmol), ácido 3-ciano-4-fluorofenilborónico (30 mg, 0.24 mmol), y catalizador de dicloruro de (DPPF) (aducto 1,1'-bis(difenilfosferroceno)dicloropaladio (II) con diclorometano) (10 mg, 0.012 mmol), en un envase de microondas que contenía una solución de 3-bromo-6-(2-(2,5-dimetilfenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazina (50 mg, 0.13 mmol), y 2.5 mL de 1,4-dioxano/agua (3:1). La mezcla de reacción se sometió a las siguientes condiciones de microondas utilizando un instrumento de microondas de laboratorio (condiciones: 150°C, umbral máximo de 200 W, presión máxima de 20 atmósferas, tiempo de reacción de 20 minutos). La solución resultante se purificó utilizando LC/MS preparativa (cromatografía en fase inversa C-18), para proporcionar el 5-(6-(2-(2,5-dimetilfenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-2-fluorobenzonitrilo (4-2). RMN ¹H (400 MHz, D₃ acetronitrilo) δ ppm 8.50 - 8.10 (m, 2H), 7.80 (br s, 1H), 7.50 (app d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.20 (app t, J = 6.5 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 6.81 (br s, 1H), 6.60 (br s, 1H), 5.22 (app dd, J = 6.2, 2.1 Hz, 1H), 4.05 - 4.00 (m, 1H), 3.76 (app q, J = 6.4 Hz, 1H), 3.36 (app d, J = 2.2 Hz, 1H), 2.58 - 2.43 (m, 1H), 2.24 (br s, 6H), 2.19 - 2.08 (m, 2H). LCMS observada m/z 412.2.

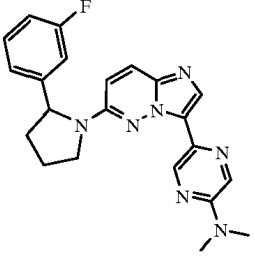
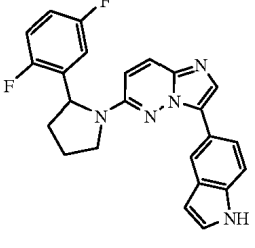
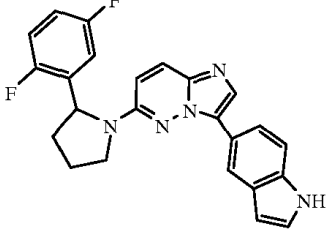
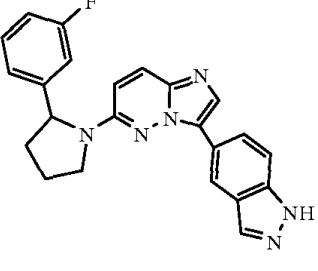
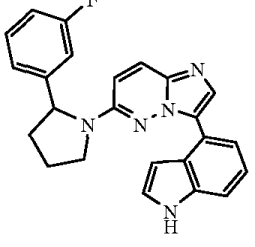
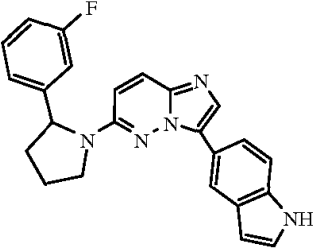
Mediante la repetición de los procedimientos descritos en los ejemplos anteriores, utilizando los materiales de partida apropiados, se obtuvieron los siguientes compuestos, como se identifican en la Tabla 3.

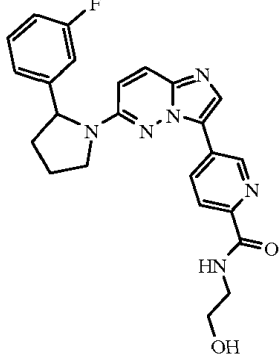
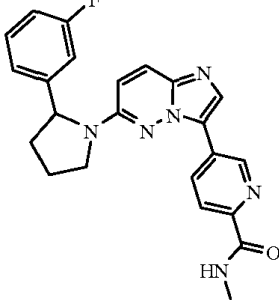
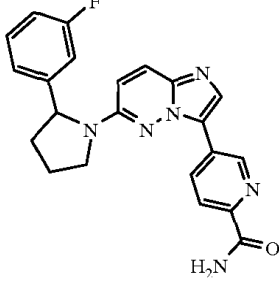
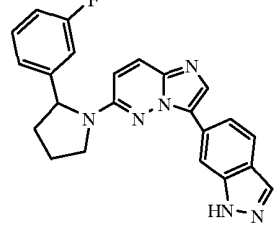
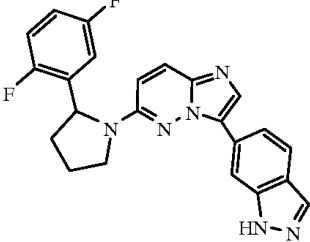
30

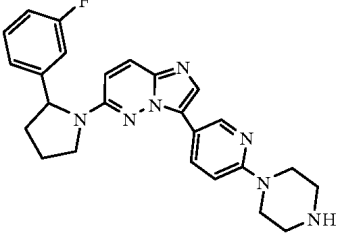
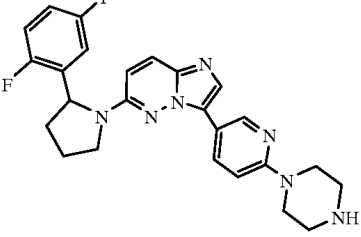
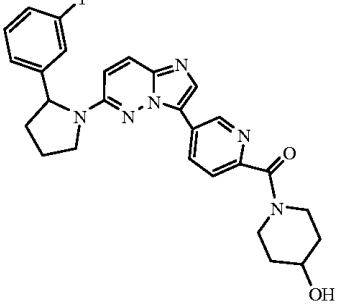
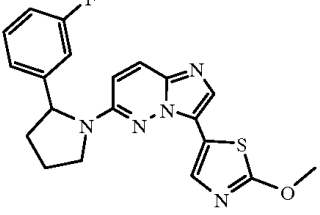
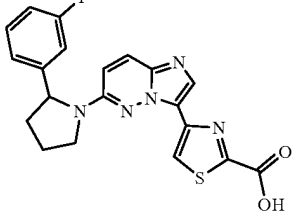
Tabla 3

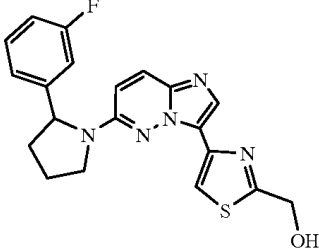
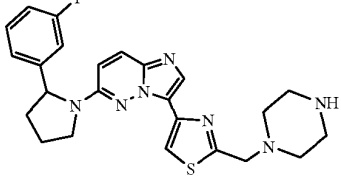
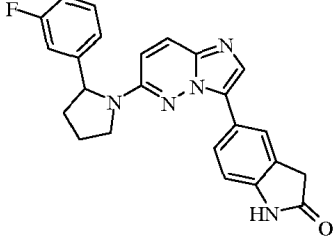
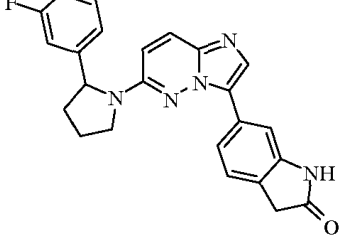
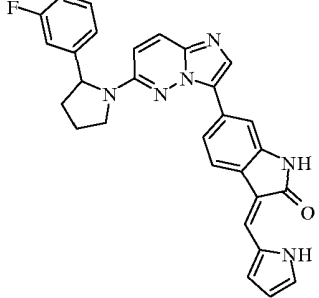
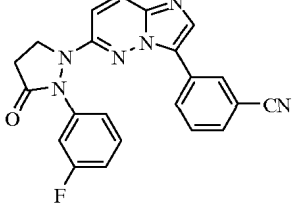
No. del compuesto	Estructura	Datos físicos RMN ¹ H 400 MHz (DMSO-d ₆) y/o MS (m/z)
1		<i>m/z</i> 414.2 (M+1)
2		<i>m/z</i> 395.2 (M+1)
3		<i>m/z</i> 398.2 (M+1)
4		<i>m/z</i> 412.2 (M+1)
5		<i>m/z</i> 398.2 (M+1)
6		<i>m/z</i> 449.2 (M+1)

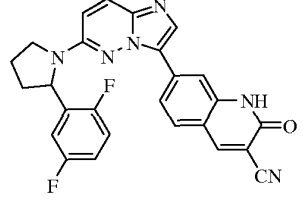
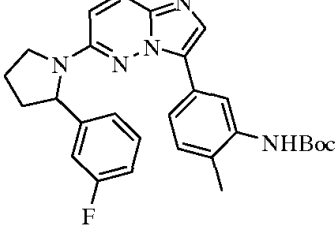
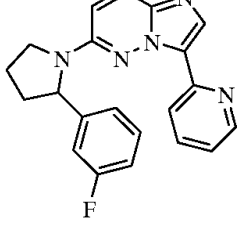
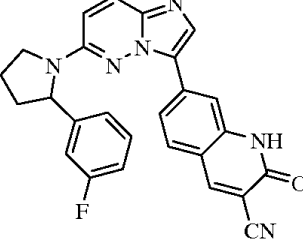
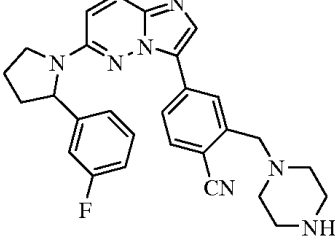
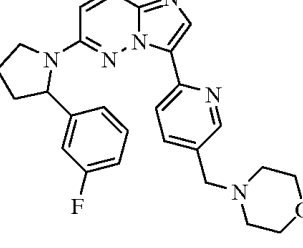
No. del compuesto	Estructura	Datos físicos RMN 1H 400 MHz (DMSO-d6) y/o MS (m/z)
7		m/z 459.2 (M+1)
8		m/z 430.2 (M+1)
9		m/z 404.2 (M+1)
10		m/z 395.2 (M+1)
11		m/z 427.2 (M+1)
12		m/z 400.6 (M+1)

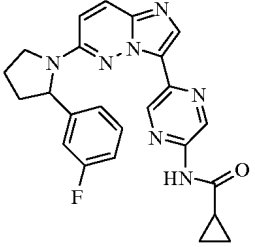
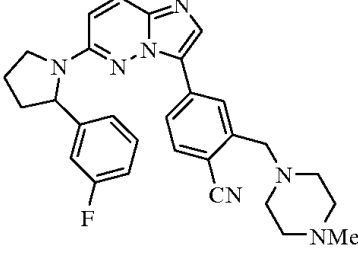
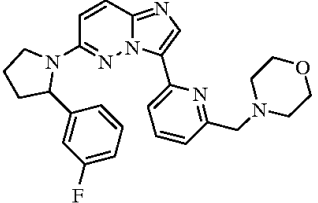
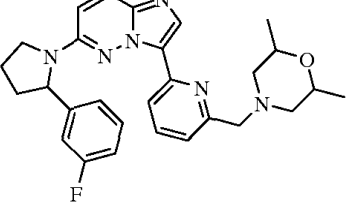
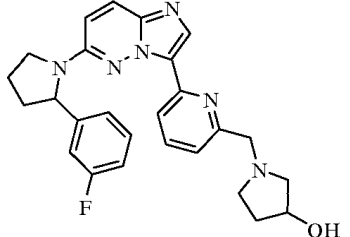
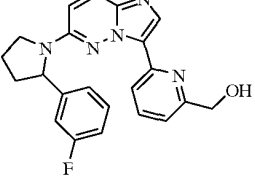
No. del compuesto	Estructura	Datos físicos RMN 1H 400 MHz (DMSO-d6) y/o MS (m/z)
13		m/z 404.2 (M+1)
14		m/z 416.2 (M+1)
15		m/z 416.2 (M+1)
16		m/z 399.2 (M+1)
17		m/z 398.2 (M+1)
18		m/z 398.2 (M+1)

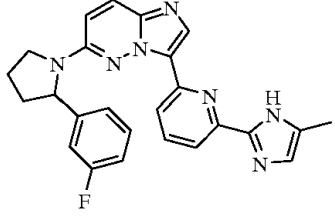
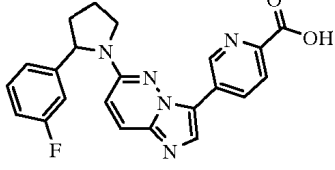
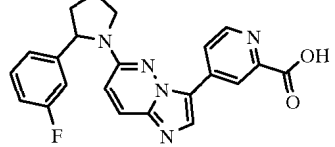
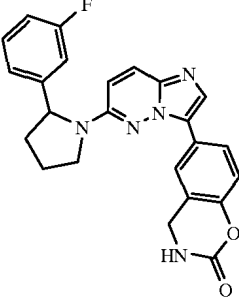
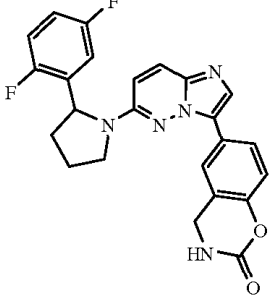
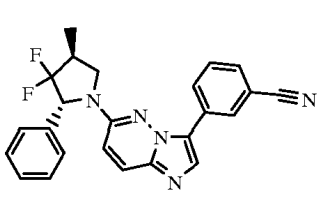
No. del compuesto	Estructura	Datos físicos RMN 1H 400 MHz (DMSO-d6) y/o MS (m/z)
19		m/z 447.2 (M+1)
20		m/z 417.2 (M+1)
21		m/z 404.2 (M+1)
22		m/z 399.2 (M+1)
23		m/z 417.2 (M+1)

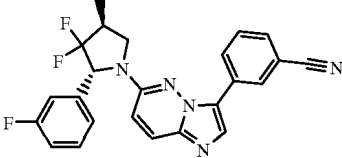
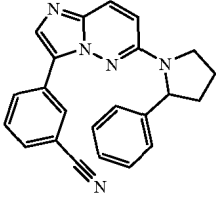
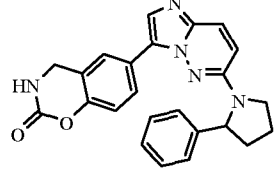
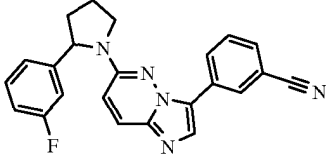
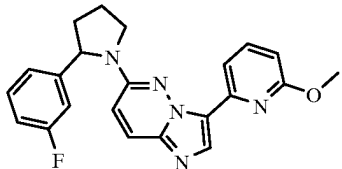
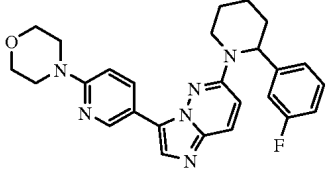
No. del compuesto	Estructura	Datos físicos RMN 1H 400 MHz (DMSO-d6) y/o MS (m/z)
24		m/z 444.5 (M+1)
25		m/z 462.2 (M+1)
26		m/z 487.3 (M+1)
27		m/z 396.2 (M+1)
28		m/z 410.2 (M+1)

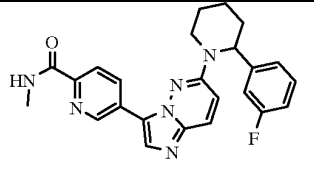
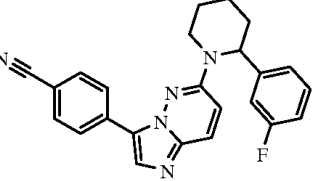
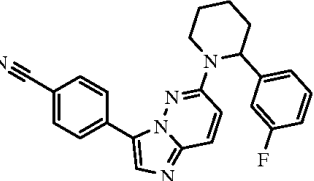
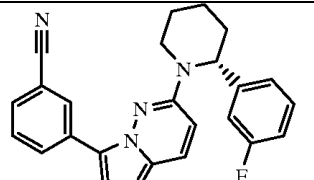
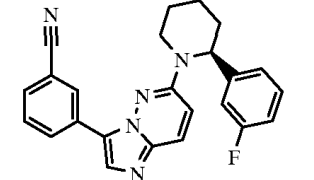
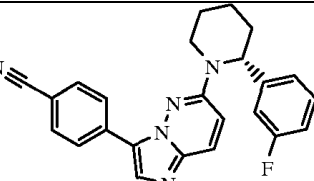
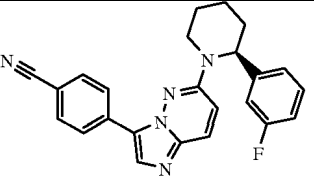
No. del compuesto	Estructura	Datos físicos RMN ¹ H 400 MHz (DMSO-d ₆) y/o MS (m/z)
29		<i>m/z</i> 396.2 (M+1)
30		<i>m/z</i> 464.2 (M+1)
31		<i>m/z</i> 414 (M+1)
32		RMN ¹ H DMSO-d ₆ (ppm) 10.64 (s, 1H), 8.31 (m, 1H), 8.05 (m, 1H), 7.64 (m, 1H), 7.35 (m, 2H), 7.13 (m, 5H), 5.23 (m, 1H), 4.01 (m, 2H), 3.69 (m, 1H), 3.56 (s, 2H), 2.05 (m, 2H), 1.91 (m, 1H); <i>m/z</i> 414 (M+1)
33		<i>m/z</i> 491 (M+1)
34		MS <i>m/z</i> 399 (M+1)

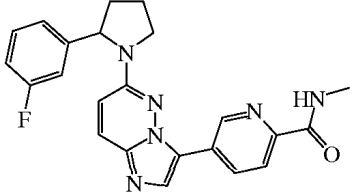
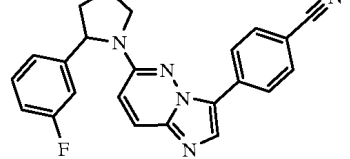
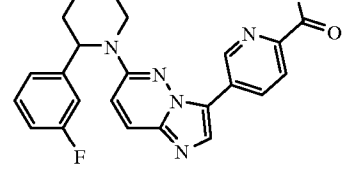
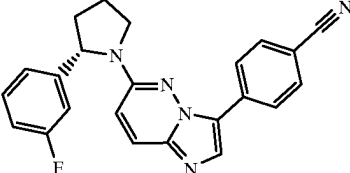
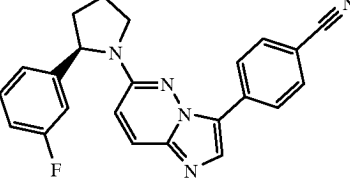
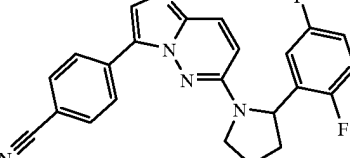
No. del compuesto	Estructura	Datos físicos RMN 1H 400 MHz (DMSO-d6) y/o MS (m/z)
35		MS <i>m/z</i> 469 (M+1)
36		MS <i>m/z</i> 488 (M+1)
37		MS <i>m/z</i> 360 (M+1)
38		MS <i>m/z</i> 451 (M+1)
39		MS <i>m/z</i> 482 (M+1)
40		MS <i>m/z</i> 459 (M+1)

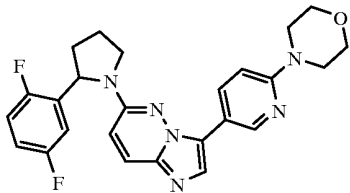
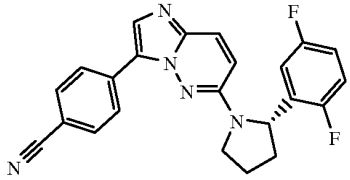
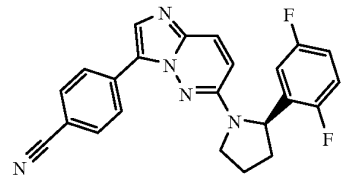
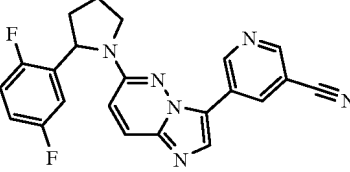
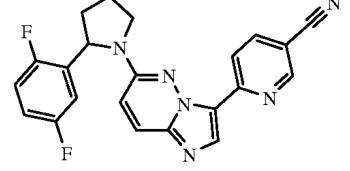
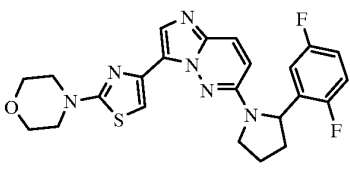
No. del compuesto	Estructura	Datos físicos RMN 1H 400 MHz (DMSO-d6) y/o MS (m/z)
41		MS <i>m/z</i> 444 (M+1)
42		MS <i>m/z</i> 496 (M+1)
43		MS <i>m/z</i> 459 (M+1)
44		MS <i>m/z</i> 487 (M+1)
45		MS <i>m/z</i> 459 (M+1)
46		MS <i>m/z</i> 389 (M+1)

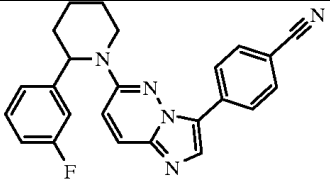
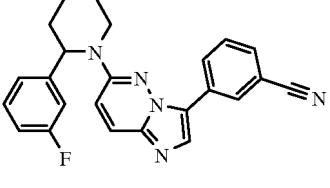
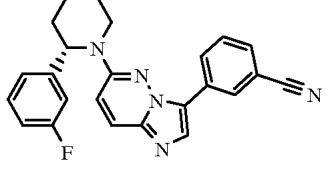
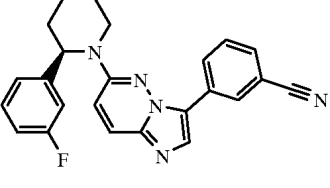
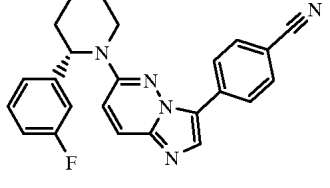
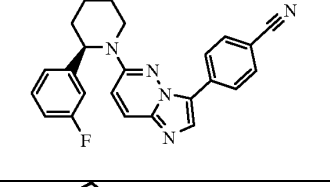
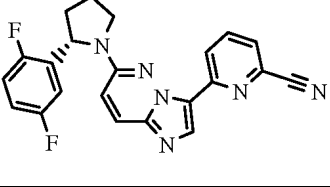
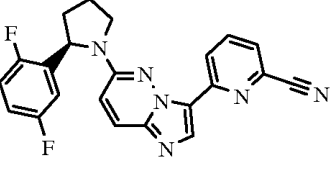
No. del compuesto	Estructura	Datos físicos RMN 1H 400 MHz (DMSO-d6) y/o MS (m/z)
47		MS m/z 440 (M+1)
48		<i>m/z</i> 404.2 (M+1)
49		<i>m/z</i> 404.2 (M+1)
50		RMN ¹ H (DMSO-d6): δ 8.02 (s, 1 H), 7.90 (s, 1 H), 7.88 (s, 1 H), 7.86 (s, 1 H), 7.37 - 7.40 (m, 1 H), 7.14 (d, 2 H), 7.05 (t, 1 H), 6.95 (d, 1 H), 6.81 (d, 1 H), 5.18 (d, 1 H), 4.40 - 4.45 (m, 1 H), 4.30 - 4.40 (m, 1 H), 3.95 - 3.99 (m, 1H), 3.62 - 3.66 (m, 1H), ; 2.43 - 2.49 (m, 1H), 1.95 - 2.05 (m, 2H), 1.85 - 1.90 (m, 1H) <i>m/z</i> 430.4 (M+1)
51		<i>m/z</i> 448.4 (M+1)
52		RMN ¹ H (DMSO-d6): d 8.49 (s, 1 H), 8.18 - 8.24 (m, 1 H), 8.16 (s, 1 H), 8.00 (d, 1 H), 7.73 (d, 1 H), 7.56 (t, 1 H), 7.49 (d, 2 H), 7.40 (t, 2 H), 7.32 (t, 1 H), 6.88 - 6.96 (m, 1 H), 5.43 (d, 1 H), 4.37 (t, 1 H), 3.40 (t, 1H), 2.76 - 2.94 (m, 1H), 1.17 (d, 3H) <i>m/z</i> 416.4 (M+1)

No. del compuesto	Estructura	Datos físicos RMN 1H 400 MHz (DMSO-d6) y/o MS (m/z)
53		RMN ¹ H (DMSO-d6): 8.55 (s, 1 H), 8.18 - 8.25 (m, 1 H), 8.16 (s, 1 H), 8.00 (d, 1 H), 7.74 (d, 1 H), 7.55 (t, 1 H), 7.42 - 7.49 (m, 1 H), 7.33 - 7.39 (m, 2 H), 7.11 - 7.19 (m, 1 H), 6.88 - 6.98 (m, 1 H), 5.47 (d, 1 H), 4.38 (t, 1 H), 3.86 (t, 1 H), 2.78 - 2.94 (m, 1 H), 1.17 (d, 3H) <i>m/z</i> 434.4 (M+1)
54		RMN ¹ H (DMSO-d6) d 8.55 (s, 1 H), 8.20 - 8.32 (bs, 1 H), 8.12 (s, 1H), 7.89 (d, 1 H), 7.71 (d, 1 H), 7.54 (t, 1 H), 7.26 - 7.36 (m, 4 H), 7.18 - 7.24 (m, 1 H), 6.76 - 6.91 (bs, 1 H), 5.15 - 5.21 (m, 1 H), 3.94 - 4.02 (m, 1 H), 3.66 - 3.72 (m, 1 H), 2.45 - 2.50 (m, 1 H), 2.01 - 2.08 (m, 2 H), 1.82 - 1.90 (m, 1 H) <i>m/z</i> 366.4 (M+1)
55		<i>m/z</i> 412.5 (M+1)
56		<i>m/z</i> 384.4 (M+1)
57		RMN ¹ H (DMSO-d6) 8.14 (s, 1 H), 7.91 (s, 1 H), 7.58 - 7.64 (m, 2 H), 7.53 - 7.57 (m, 1 H), 7.35 - 7.41 (m, 1 H), 7.15 - 7.17 (m, 2 H), 7.01 - 7.05 (m, 1 H), 6.68 (d, 1 H), 5.16 - 5.19 (q, 1H), 3.98 - 4.02 (m, 1 H), 3.91 (s, 3 H), 3.65 - 3.71 (m, 1H), 2.44 - 2.49 (m, 1 H), 2.01 - 2.07 (m, 2 H), 1.85 - 1.90 (m, 1 H) <i>m/z</i> 390.4 (M+1)
58		RMN ¹ H (DMSO-d6, 400MHz) 8.725 (d, J = 0.005, 1H) 8.374 (s, 1H) 8.195 (d, J = 0.025, 1H) 8.074 (dd, J = 0.023, 0.006, 1H) 7.705 (d, J = 0.026, 1H) 7.406 (q, J = 0.02, 1H) 7.149 (s, 1H) 7.129 (s, 1H) 7.082 (dt, J = 0.015, 0.005, 1H) 6.973 (d, J = 0.023, 1H) 5.561 (t, J = 0.01, 1H) 4.270 (d, J = 0.033, 1H) 3.725 (t, J = 0.011, 4H) 3.561 (t, J = 0.013, 4H) 3.317 (dt, J = 0.035, 0.01, 1H) 2.265 (m, 1H) 20.39 (m, 1H) 1.782 (m, 1H) 1.649 (m, 2H) 1.455 (m, 1H) <i>m/z</i> 459.2 (M+1)

No. del compuesto	Estructura	Datos físicos RMN ¹ H 400 MHz (DMSO-d ₆) y/o MS (m/z)
59		<i>m/z</i> 431.2 (M+1)
60		<i>m/z</i> 398.2 (M+1)
61		<i>m/z</i> 398.2 (M+1)
62		<i>m/z</i> 398.2 (M+1)
63		<i>m/z</i> 398.2 (M+1)
64		<i>m/z</i> 398.2 (M+1)
65		<i>m/z</i> 398.2 (M+1)

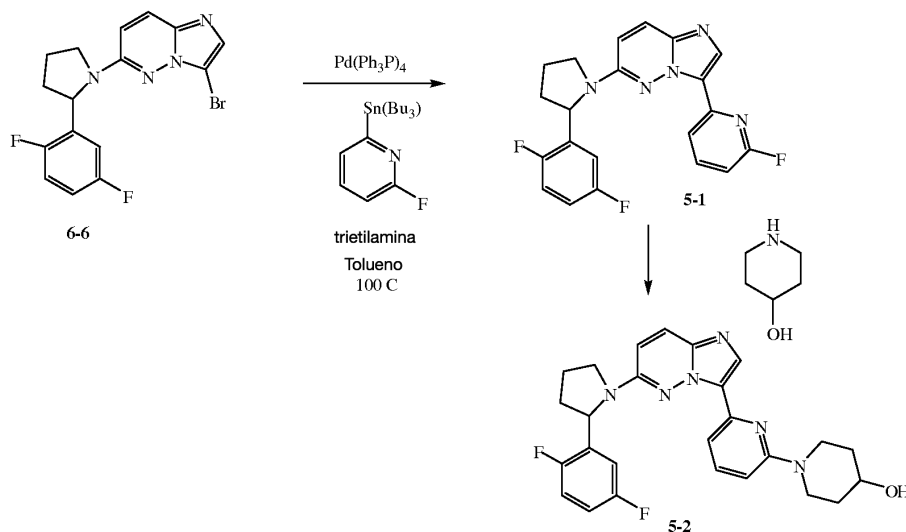
No. del compuesto	Estructura	Datos físicos RMN 1H 400 MHz (DMSO-d6) y/o MS (m/z)
66		RMN ¹ H (DMSO-d6, 400 MHz) 9.198 (br.s, 1H) 8.790 (ds, J = 0.011, 1H) 8.504 (s, 1H) 8.102 (d, J = 0.025, 1H) 8.008 (br.s, 1H) 7.377 (q, J = 0.019, 1H) 7.166 (d, J = 0.019) 7.166 (m, 3H) 7.083 (dt, J = 0.019, 0.004, 1H) 5.192 (d, J = 0.017, 1H) 4.011 (m, 1H) 3.695 (q, J = 0.025, 1H) 2.868 (d, J = 0.012, 3H) 2.451 (m, 1H) 2.056 (m, 2H), 1.898 (m, 1H) <i>m/z</i> 417.5 (M+1)
67		<i>m/z</i> 384.4 (M+1)
68		<i>m/z</i> 431.5 (M+1)
69		RMN ¹ H (DMSO-d6, 400MHz) 8.205 (br.s, 2H) 7.994 (d, J = 0.025, 1H) 7.815 (d, J = 0.019, 2H) 7.486 (q, J = 0.021, 1H) 7.222 (m, 2H) 7.108 (dt, J = 0.023, 0.006, 1H) 6.959 (br.s, 1H) 5.209 (dd, J = 0.021, 0.007, 1H) 4.048 (p, J = 0.014, 1H) 3.719 (q, J = 0.02, 1H) 2.513 (m, 1H), 2.092 (m, 2H) 1.919 (m, 1H) <i>m/z</i> 384.4 (M+1)
70		RMN ¹ H (DMSO-d6, 400MHz) 8.084 (br.s, 2H) 7.875 (d, J = 0.024, 1H) 7.697 (d, J = 0.02, 2H) 7.364 (q, J = 0.02, 1H) 7.100 (m, 2H) 6.985 (dt, J = 0.023, 0.006, 2H) 6.841 (br.s, 1H) 5.091 (dd, J = 0.02, 0.006, 1H) 3.928 (p, J = 0.014 1H) 3.600 (q, J = 0.021, 1H) 2.370 (m, 1H) 1.971 (m, 2H) 1.797 (m, 1H) <i>m/z</i> 384.4 (M+1)
71		<i>m/z</i> 402.4 (M+1)

No. del compuesto	Estructura	Datos físicos RMN ¹ H 400 MHz (DMSO-d ₆) y/o MS (m/z)
72		RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , 400MHz) 8.572 (br.s, 1H) 7.739 (m, 3H) 7.306 (m, 1H) 7.056 (m, 1H) 7.056 (m, 1H) 6.954 (m, 1H) 6.739 (s, 1H) 6.638 (m, 1H) 5.203 (d, J = 0.016, 1H) 3.916 (m, 1H) 3.837 (m, 1H) 3.667 (m, 4H) 3.540 (m, 1H) 3.425 (m, 4H) 2.391 (m, 1H) 2.009 (m, 2H) 1.830 (m, 1H) <i>m/z</i> 463.5 (M+1)
73		RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , 400MHz) 8.094 (s, 1H) 7.998 (br.s, 2H) 7.917 (d, J = 0.024, 1H) 7.660 (d, J = 0.021 2H) 7.423 (dq, J = 0.024, 0.011, 1H) 7.061 (m, 1H) 6.992 (m, 1H) 6.925 (br.s, 1H) 5.248 (d, J = 0.019, 1H) 3.962 (m, 1H) 3.561 (q, J = 0.018, 1H) 2.382 (m, 1H) 1.998 (m, 2H) 1.830 (m, 1H) <i>m/z</i> 402.4 (M+1)
74		RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , 400MHz) 8.091 (s, 1H) 7.994 (br.s, 2H) 7.913 (d, J = 0.025, 1H) 7.655 (d, J = 0.02, 1 H) 7.421 (dq, J = 0.021, 0.011, 1H) 7.059 (m, 1H) 6.989 (m, 1H) 6.925 (br.s, 1H) 5.242 (d, J = 0.019, 1H) 3.959 (m, 1H) 3.556 (q, J = 0.018, 1H) 2.390 (m, 1H) 1.997 (m, 2H) 1.819 (m, 1H) <i>m/z</i> 402.4 (M+1)
75		<i>m/z</i> 403.4 (M+1)
76		<i>m/z</i> 403.4 (M+1)
77		RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , 400 MHz) 7.854 (d, J = 0.024, 1H) 7.710 (s, 1H) 7.248 (m, 1H) 7.072 (m, 1H) 6.979 (m, 1H) 6.801 (m, 1H), 6.694 (m, 1H) 5.274 (d, J = 0.019, 1H) 3.948 (dt, J = 0.025, 0.007, 1H) 3.658 (t, 0.011, 4H), 3.572 (q, J = 0.024, 1H) 3.359 (t, J = 0.012, 3H) 2.007 (m, 3H) 1.285 (s, 1H) 1.164 (s, 1H) <i>m/z</i> 469.5 (M+1)

No. del compuesto	Estructura	Datos físicos RMN 1H 400 MHz (DMSO-d6) y/o MS (m/z)
78		m/z 398.4 (M+1)
79		m/z 398.4 (M+1)
80		m/z 398.4 (M+1)
81		m/z 398.4 (M+1)
82		m/z 398.4 (M+1)
83		m/z 398.4 (M+1)
84		m/z 403.4 (M+1)
85		m/z 403.4 (M+1)

No. del compuesto	Estructura	Datos físicos RMN ¹ H 400 MHz (DMSO-d ₆) y/o MS (m/z)
86		<i>m/z</i> 384.4 (M+1)
87		<i>m/z</i> 384.4 (M+1)
88		<i>m/z</i> 451.5 (M+1)
89		<i>m/z</i> 363.4 (M+1)
90		<i>m/z</i> 403.4 (M+1)
91		<i>m/z</i> 398.4 (M+1)
92		8.166 (s, 1H) 8.019 (s, 1H) 7.998 (d, J = 0.01, 1H) 7.963 (s, 1H) 7.719 (d, J = 0.021, 2H) 7.514 (dq, J = 0.024, 0.011, 1H) 7.143 (m, 1H) 6.990 (m, 2H) 5.199 (t, J = 0.02, 1H) 4.338 (d sexteto, J = 0.017, 0.006, 1H) 2.550 (m, 1H) 2.223 (m, 1H) 1.944 (m, 1H) 1.768 (m, 1H) 1.497 (d, J = 0.016, 3H) <i>m/z</i> 416.4 (M+1)
93		8.327 (br s, 1H) 8.123 (s, 2H) 7.938 (d, J = 0.025, 1H) 7.678 (d, J = 0.020, 1H) 7.423 (t, J = 0.020, 1H) 7.272 (m, 1H) 7.045 (m, 1H) 6.964 (m, 2H) 5.275 (d, J = 0.019, 1H) 3.967 (dt, J = 0.024, 0.006, 1H) 3.564 (q, J = 0.023, 2H) 1.998 (m, 3H) <i>m/z</i> 402.4 (M+1)

Esquema 5



Ejemplo 5

1-(6-(6-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)piridin-2-il)piperidin-4-ol

- 5 Se sintetizó el 1-(6-(6-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)piridin-2-il)piperidin-4-ol (5-2) en dos etapas como se muestra en el esquema 5.

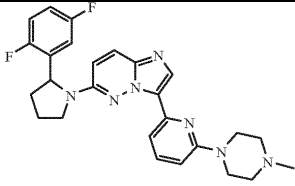
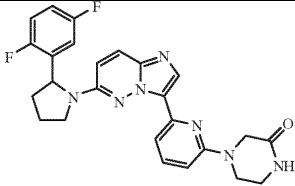
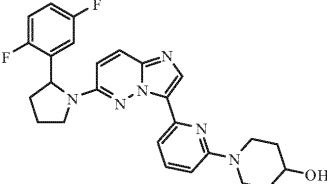
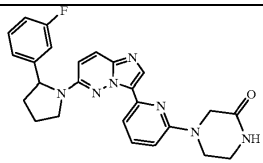
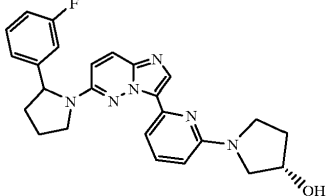
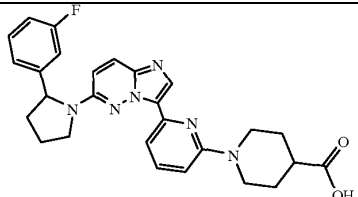
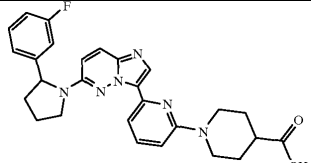
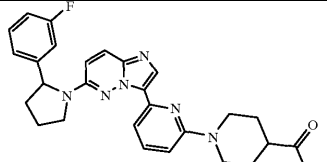
10 En la etapa 5-1, se agregaron trietilamina (0.045 mL, 0.29 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (12 mg, 0.01 mmol), y 6-fluoro-2-(tributilestanil)piridina (80 mg, 0.201 mmol) a una solución de 3-bromo-6-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazina (6-6) (53 mg, 0.13 mmol) en 3 mL de tolueno. Se calentó la mezcla de reacción a 100°C, y se agitó durante 6 horas a 100 °C. Se enfrió luego la mezcla de reacción a temperatura ambiente, y se la purificó utilizando cromatografía por evaporación instantánea (acetato de etilo y hexanos (1:1)) produciendo 6-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-(6-fluoropiridin-2-il)imidazo[1,2-b]piridazina (5-1). RMN ¹H (400 MHz, D₃ acetonitrilo) δ ppm 8.35 - 8.17 (m, 2H), 8.02 - 7.83 (m, 1H), 7.48 - 7.22 (m, 3H), 7.15 - 6.92 (m, 3H), 5.42 (br d, J = 5.8 Hz, 1H), 4.12 - 3.99 (m, 1H), 3.81 - 3.72 (m, 1H), 2.70 - 2.56 (m, 1H), 2.30 - 2.06 (m, 3H). LCMS observada m/z 396.1

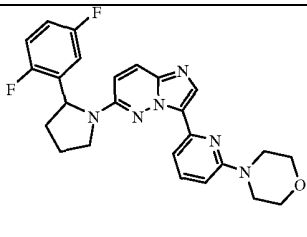
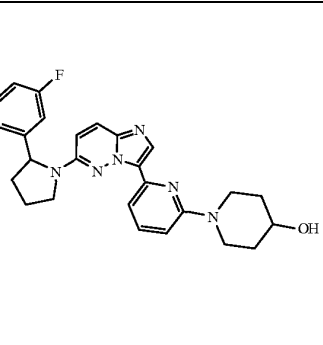
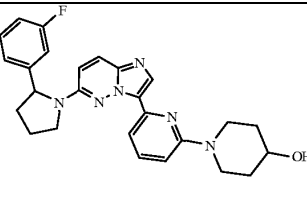
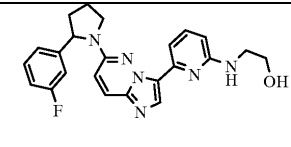
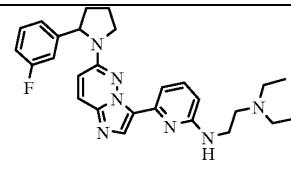
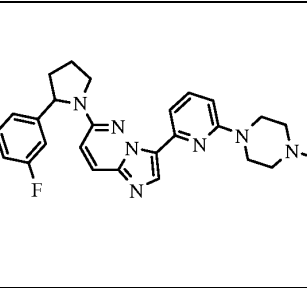
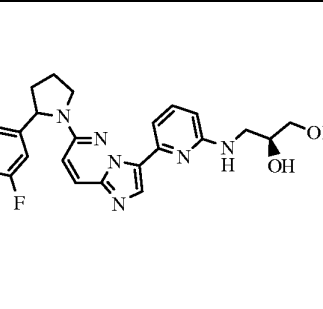
15 En la etapa 5-2, se agregó 4-hidroxipiperidina (30 mg, 0.30 mmol) a una mezcla de 6-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-(6-fluoropiridin-2-il)imidazo[1,2-b]piridazina (40 mg, 0.13 mmol), 12 mg de KF (0.30 mmol) en 1.5 mL de DMSO. La mezcla resultante se calentó a 110°C, y se agitó durante 8 horas a 110°C. Se purificó luego el producto utilizando LC/MS preparativa activada por la masa, produciendo el 1-(6-(6-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)piridin-2-il)piperidin-4-ol (5-2). RMN ¹H (400 MHz, D₃ acetonitrilo) δ ppm 8.35 (br s, 1H), 8.22 (app q, J = 6.1 Hz, 2H), 7.58 (br s, 1H), 7.42 - 7.02 (m, 4H), 6.82 (app d, J = 6.5 Hz, 1H), 5.42 (dd, J = 5.2, 1.4 Hz, 1H), 4.25 - 4.00 (m, 3H), 3.88 - 3.82 (m, 1H), 3.76 (app q, J = 6.4 Hz, 1H), 3.15 (app dd, J = 4.7, 2.2 Hz, 2H), 2.49 - 2.42 (m, 2H), 2.09 - 2.01 (m, 3H), 1.88 - 1.80 (m, 2H), 1.44 (app q, J = 7.4 Hz, 2H). LCMS observada m/z 477.2.

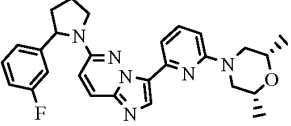
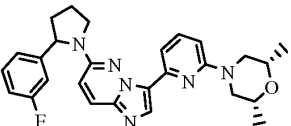
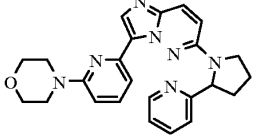
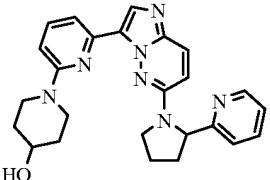
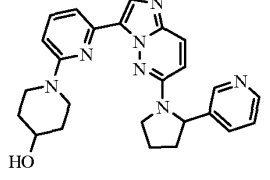
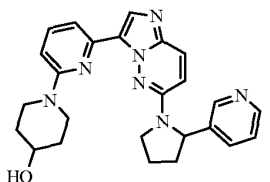
25 Mediante la repetición de los procedimientos descritos en los ejemplos anteriores, utilizando los materiales de partida apropiados, se obtuvieron los siguientes los compuestos, como se identifican en la Tabla 4. Los compuestos 19 - 21 son compuestos comparativos. El resto son compuestos de la Fórmula (I).

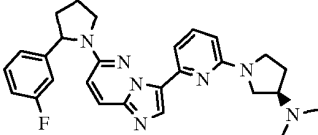
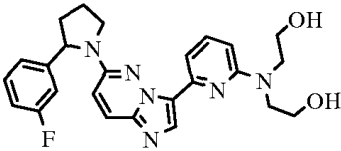
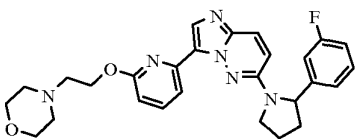
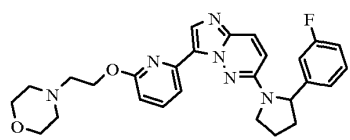
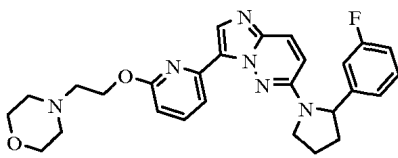
Tabla 4

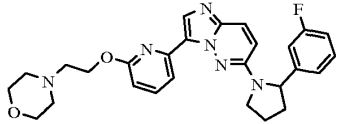
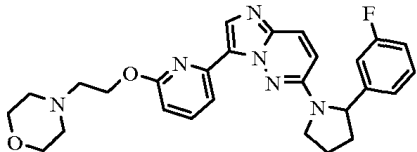
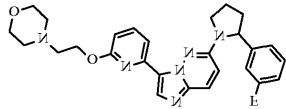
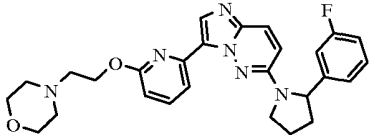
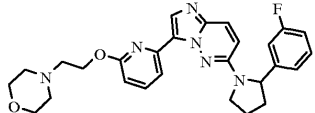
No. del compuesto	Estructura	Datos físicos RMN ¹ H 400 MHz (DMSO-d ₆) y/o MS (m/z)
1		m/z 462.2 (M+1)

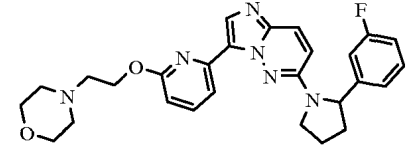
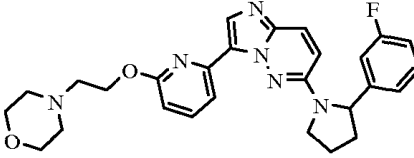
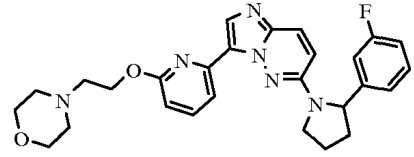
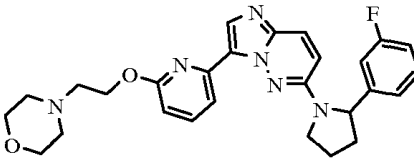
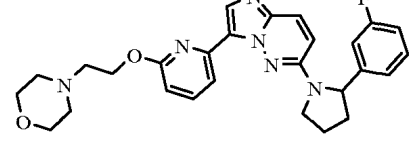
No. del compuesto	Estructura	Datos físicos RMN ¹ H 400 MHz (DMSO-d ₆) y/o MS (m/z)
2		<i>m/z</i> 476.3 (M+1)
3		<i>m/z</i> 476.3 (M+1)
4		<i>m/z</i> 477.3 (M+1)
5		<i>m/z</i> 458.2 (M+1)
6		<i>m/z</i> 445.2 (M+1)
7		<i>m/z</i> 445.2 (M+1)
8		<i>m/z</i> 487.2 (M+1)
9		<i>m/z</i> 544.3 (M+1)

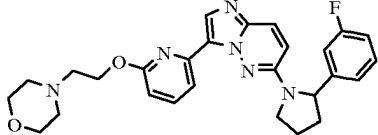
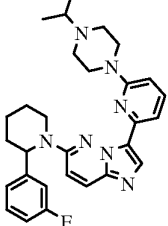
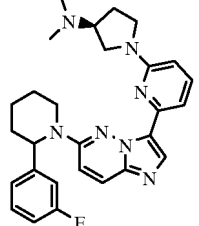
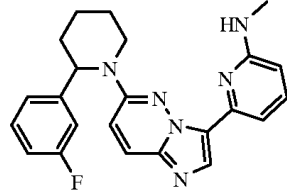
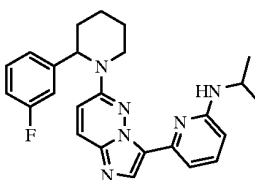
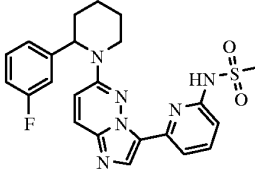
No. del compuesto	Estructura	Datos físicos RMN 1H 400 MHz (DMSO-d6) y/o MS (m/z)
10		<p><i>m/z</i> 463.2 (M+1)</p>
11		<p>RMN ¹H (DMSO-d6) 8.04 (s, 1 H), 7.88 (d, 1 H), 7.40 - 7.60 (m, 2 H), 7.37 (q, 1 H), 7.13 - 7.17 (m, 2 H), 7.00 - 7.05 (m, 1 H), 6.75 - 6.85 (bs, 1 H), 6.73 (d, 1 H), 5.15 - 5.17 (m, 1 H), 4.67 (d, 1H), 4.04 - 4.10 (m, 2 H), 3.96 - 4.01 (m, 1 H), 3.64 - 3.71 (m, 2 H), 3.05 - 3.11 (m, 2 H), 2.00 - 2.06 (m, 2 H), 1.84 - 1.89 (m, 1 H), 1.77 - 1.82 (m, 2 H), 1.33 - 1.40 (m, 2 H)</p> <p><i>m/z</i> 473.2 (M+1)</p>
12		<p><i>m/z</i> 378.4 (M+1)</p>
13		<p><i>m/z</i> 419.5 (M+1)</p>
14		<p><i>m/z</i> 474.6 (M+1)</p>
15		<p>RMN ¹H (DMSO-d6) 8.10 (s, 1 H), 7.88 (d, 1 H), 7.46 - 7.66 (m, 2 H), 7.36 - 7.40 (m, 1 H), 7.12 - 7.18 (m, 2 H), 7.00 - 7.06 (m, 1 H), 6.80 - 6.90 (m, 1 H), 6.78 (d, 1 H), 5.14 - 5.18 (m, 1 H), 4.20 (d, 1 H), 4.11 (d, 1 H), 3.96 - 4.02 (m, 1 H), 3.50 - 3.90 (m, 4 H), 3.64 - 3.70 (m, 1 H), 3.32 (s, 3 H), 2.70 - 3.00 (m, 4 H), 2.45 - 2.50 (m, 1 H), 2.00 - 2.08 (m, 2 H), 1.84 - 1.91 (m, 1 H)</p> <p><i>m/z</i> 458.5 (M+1)</p>
16		<p>RMN ¹H (DMSO-d6) 8.03 (s, 1 H), 7.88 (d, 1 H), 7.26 - 7.44 (m, 3 H), 7.12 - 7.18 (m, 2 H), 7.01 - 7.06 (m, 1 H), 6.75 - 6.85 (m, 1 H), 6.50 - 6.56 (m, 1 H), 6.43 (d, 1 H), 5.14 - 5.18 (m, 1 H), 5.00 - 5.06 (bs, 1 H), 4.58 - 4.68 (m, 1 H), 3.95 - 4.05 (m, 1 H), 3.62 - 3.70 (m, 2 H), 3.42 - 3.50 (m, 1 H), 3.36 - 3.38 (m, 2 H), 3.18 - 3.26 (m, 1 H), 2.45 - 2.50 (m, 1 H), 2.00 - 2.08 (m, 2 H), 1.82 - 1.90 (m, 1 H)</p> <p><i>m/z</i> 449.5 (M+1)</p>

No. del compuesto	Estructura	Datos físicos RMN 1H 400 MHz (DMSO-d6) y/o MS (m/z)
17		RMN ¹ H (DMSO-d6) 8.10 (s, 1 H), 7.89 (d, 1 H), 7.42 - 7.60 (m, 2 H), 7.34 - 7.42 (m, 1 H), 7.12 - 7.18 (m, 2 H), 6.98 - 7.06 (m, 1 H), 6.76 - 6.86 (m, 1 H), 6.74 (d, 1 H), 5.14 - 5.19 (m, 1 H), 4.21 (d, 2 H), 3.96 - 4.02 (m, 1 H), 3.64 - 3.70 (m, 3 H), 2.45 - 2.50 (m, 1 H), 2.35 - 2.43 (m, 2 H), 1.98 - 2.08 (m, 2 H), 1.82 - 1.90 (m, 1 H), 1.18 (m, 6 H) <i>m/z</i> 473.6 (M+1)
18		RMN ¹ H (DMSO-d6) 8.09 (s, 1 H), 7.89 (d, 1 H), 7.42 - 7.64 (m, 2 H), 7.33 - 7.42 (m, 1 H), 7.12 - 7.18 (m, 2 H), 6.98 - 7.06 (m, 1 H), 6.76 - 6.86 (m, 1 H), 6.73 (d, 1 H), 5.14 - 5.18 (m, 1 H), 4.20 (d, 1 H), 4.11 (d, 1 H), 3.95 - 4.05 (m, 1 H), 3.62 - 3.70 (m, 1 H), 3.50 - 3.62 (m, 2 H), 3.36 - 3.38 (m, 2 H), 2.74 - 2.84 (m, 1 H), 2.45 - 2.50 (m, 1 H), 1.98 - 2.07 (m, 2 H), 1.82 - 1.91 (m, 1 H), 1.18 (m, 3 H) <i>m/z</i> 459.5 (M+1)
19		<i>m/z</i> 428.5 (M+1)
20		RMN ¹ H (DMSO-d6) 8.57 (d, 1 H), 8.03 (s, 1 H), 7.87 (d, 1 H), 7.67 - 7.71 (m, 1 H), 7.36 - 7.48 (bs, 2 H), 7.29 (d, 1 H), 7.20 - 7.23 (m, 1 H), 6.78 - 6.88 (bs, 1 H), 6.71 (d, 1 H), 5.16 - 5.19 (q, 1 H), 4.65 - 4.68 (d, 1 H), 4.04 - 4.09 (m, 2H), 3.94 - 3.98 (m, 1 H), 3.65 - 3.73 (m, 2 H), 3.04 - 3.11 (m, 2 H), 2.45 - 2.48 (m, 1 H), 2.03 - 2.08 (m, 2 H), 1.95 - 2.01 (m, 1 H), 1.76 - 1.82 (m, 2 H), 1.33 - 1.40 (m, 2 H) <i>m/z</i> 442.5 (M+1)
21		<i>m/z</i> 442.5 (M+1)
22		RMN ¹ H (DMSO - d6) 8.06 (s, 1 H), 7.88 (d, 1 H), 7.40 - 7.50 (m, 2 H), 7.35 - 7.40 (m, 1 H), 7.13 - 7.17 (m, 2 H), 7.01 - 7.05 (m, 1 H), 6.75 - 6.85 (bs, 1 H), 6.69 (d, 1 H), 5.14 - 5.18 (q, 1 H), 4.83 (t, 1 H), 4.24 - 4.29 (m, 1H), 3.95 - 4.05 (m, 2 H), 3.63 - 3.70 (m, 1 H), 3.44 - 3.53 (m, 1 H), 2.87 - 2.93 (m, 1 H), 2.67 - 2.73 (q, 1 H), 2.45 - 2.50 (m, 1 H), 2.00 - 2.06 (m, 2 H), 1.84 - 1.94 (m, 2 H), 1.70 - 1.76 (m, 1 H), 1.33 - 1.40 (m, 2 H) <i>m/z</i> 459.5 (M+1)

No. del compuesto	Estructura	Datos físicos RMN 1H 400 MHz (DMSO-d6) y/o MS (m/z)
23		RMN ¹ H (DMSO - d6) 8.07 (s, 1 H), 7.87 (d, 1 H), 7.32 - 7.60 (m, 3 H), 7.11 - 7.19 (m, 2 H), 7.00 - 7.05 (m, 1 H), 6.75 - 6.85 (bs, 1 H), 6.36 (d, 1 H), 5.15 - 5.18 (m, 1 H), 3.96 - 4.01 (m, 1 H), 3.60 - 3.75 (m, 3 H), 3.33 - 3.37 (m, 1 H), 3.10 - 3.15 (m, 1 H), 2.73 - 2.80 (m, 1 H), 2.45 - 2.50 (m, 1 H), 2.11 - 2.18 (m, 1 H), 2.00 - 2.06 (m, 2 H), 1.84 - 1.90 (m, 1 H), 1.76 - 1.82 (m, 1 H) <i>m/z</i> 472.6 (M+1)
24		RMN ¹ H (DMSO - d6) 8.58 (d, 1 H), 8.41 - 8.43 (q, 1H), 8.02 (s, 1 H), 7.89 (d, 1 H), 7.68 - 7.71 (m, 1 H), 7.39 - 7.45 (m, 2 H), 7.32 - 7.35 (q, 1 H), 6.82 - 6.90 (bs, 1 H), 6.72 (d, 1H), 5.19 - 5.23 (q, 1 H), 4.67 (d, 1 H), 4.03 - 4.09 (m, 2 H), 3.97 - 4.02 (m, 1 H), 3.65 - 3.71 (m, 2 H), 3.05 - 3.10 (m, 2 H), 2.51 - 2.53 (m, 1 H), 2.01 - 2.09 (m, 2 H), 1.85 - 1.91 (m, 1 H), 1.76 - 1.82 (m, 2 H), 1.31 - 1.40 (m, 2 H) <i>m/z</i> 463.5 (M+1)
25		RMN ¹ H (DMSO - d6) 8.58 (d, 1 H), 8.41 - 8.43 (q, 1H), 8.02 (s, 1 H), 7.89 (d, 1 H), 7.68 - 7.71 (m, 1 H), 7.39 - 7.45 (m, 2 H), 7.32 - 7.35 (q, 1 H), 6.82 - 6.90 (bs, 1 H), 6.72 (d, 1H), 5.19 - 5.23 (q, 1 H), 4.67 (d, 1 H), 4.03 - 4.09 (m, 2 H), 3.97 - 4.02 (m, 1 H), 3.65 - 3.71 (m, 2 H), 3.05 - 3.10 (m, 2 H), 2.51 - 2.53 (m, 1 H), 2.01 - 2.09 (m, 2 H), 1.85 - 1.91 (m, 1 H), 1.76 - 1.82 (m, 2 H), 1.31 - 1.40 (m, 2 H) <i>m/z</i> 489.6 (M+1)
26		RMN ¹ H (DMSO - d6) 8.13 (s, 1 H), 7.92 (d, 1 H), 7.74 - 7.98 (bs, 1 H), 7.68 - 7.66 (bs, 1 H), 7.36 - 7.40 (m, 1 H), 7.14 - 7.20 (m, 2 H), 7.00 - 7.06 (m, 1 H), 6.80 - 6.92 (bs, 1 H), 6.70 (d, 1H), 5.16 - 5.20 (q, 1 H), 4.47 - 4.56 (m, 2 H), 3.98 - 4.03(m, 1 H), 3.65 - 3.71 (m, 1 H), 3.03 - 3.20 (m, 2 H), 2.70 - 2.95 (m,4 H), 2.45 - 2.50 (m, 1 H), 2.00 - 2.08 (m, 2 H), 1.85 - 1.90 (m, 1 H), 1.71 - 1.83 (m, 4 H) <i>m/z</i> 473.6 (M+1)
27		RMN ¹ H (DMSO - d6) 8.06 (s, 1 H), 7.88 (d, 1 H), 7.42 - 7.60 (m, 2 H), 7.34 - 7.40 (m, 1 H), 7.13 - 7.17 (m, 2 H), 7.00 - 7.05 (m, 1 H), 6.75 - 6.85 (bs, 1 H), 6.73 (d, 1H), 5.14 - 5.19 (q, 1 H), 3.96 - 4.01 (m, 1 H), 3.64 - 3.70 (q, 1 H), 3.48 - 3.58 (bs, 4 H), 3.15 - 3.24 (bs, 2 H), 3.04 (s, 3H), 2.82 (s, 3 H), 2.50 - 2.60 (bs, 4 H), 2.45 - 2.50 (m, 1 H), 2.01 - 2.06 (m, 2 H), 1.84 - 1.89 (m, 1 H) <i>m/z</i> 529.6 (M+1)

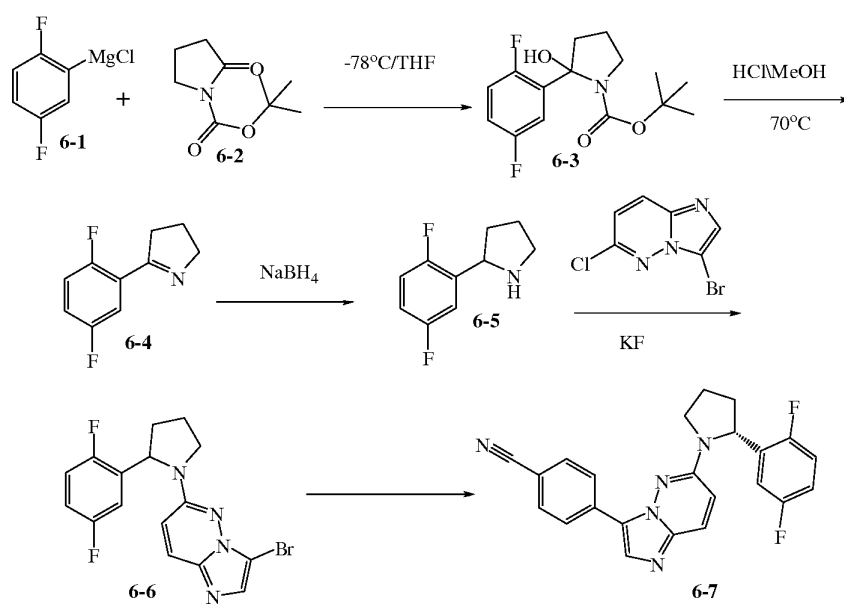
No. del compuesto	Estructura	Datos físicos RMN 1H 400 MHz (DMSO-d6) y/o MS (m/z)
28		RMN ¹ H (DMSO - d6) 8.05 (s, 1 H), 7.88 (d, 1 H), 7.42 - 7.60 (m, 2 H), 7.35 - 7.40 (m, 1 H), 7.13 - 7.17 (m, 2 H), 7.00 - 7.05 (m, 1 H), 6.76 - 6.86 (bs, 1 H), 6.71 (d, 1H), 5.15 - 5.17 (q, 1 H), 3.96 - 4.01 (m, 1 H), 3.64 - 3.70 (q, 1 H), 3.46 - 3.54 (bs, 4 H), 2.64 - 2.71 (m, 1H), 2.50 - 2.56 (bs, 4 H), 2.45 - 2.50 (m, 1 H), 2.00 - 2.06 (m, 2 H), 1.84 - 1.90 (m, 1 H), 1.00 (d, 6 H) <i>m/z</i> 486.6 (M+1)
29		RMN ¹ H (DMSO - d6) 8.04 (s, 1 H), 7.88 (d, 1 H), 7.34 - 7.50 (m, 3 H), 7.12 - 7.37 (m, 2 H), 7.00 - 7.16 (m, 1 H), 6.76 - 6.84 (bs, 1H), 6.72 (d, 1H), 5.15 - 5.18 (q, 1 H), 4.45 (d, 1 H), 4.01 (s, 1 H), 3.96 - 4.01 (m, 1 H), 3.64 - 3.68 (m, 1 H), 2.65 - 2.71 (m, 2 H), 2.44 - 2.48 (m, 1 H), 2.00 - 2.06 (m, 2 H), 1.84 - 1.89 (m, 1 H), 1.74 - 1.79 (m, 2 H), 1.38 - 1.45 (m, 1 H), 1.18 - 1.28 (m, 2 H), 1.04 (s, 6 H), 0.82 - .088 (m, 1H) <i>m/z</i> 501.6 (M+1)
30		RMN ¹ H (DMSO - d6) 8.04 (s, 1 H), 7.87 (d, 1 H), 7.40 - 7.52 (m, 2 H), 7.34 - 7.40 (m, 1 H), 7.13 - 7.17 (m, 2 H), 7.00 - 7.05 (m, 1 H), 6.77 - 6.85 (bs, 1H), 6.74 (d, 1H), 5.14 - 5.18 (q, 1 H), 4.36 (d, 2 H), 3.96 - 4.01 (m, 1 H), 3.63 - 3.69 (q, 1 H), 3.55 (t, 4 H), 2.80 (t, 2 H), 2.42 - 2.50 (m, 5 H), 2.34 - 2.40 (m, 1 H), 2.00 - 2.05 (m, 2 H), 1.82 - 1.89 (m, 3 H), 1.33 - 1.41 (m, 2 H) <i>m/z</i> 528.6 (M+1)
31		RMN ¹ H (DMSO - d6) 8.06 (s, 1 H), 7.88 (d, 1 H), 7.41 - 7.60 (m, 2 H), 7.34 - 7.40 (m, 1 H), 7.12 - 7.18 (m, 2 H), 7.00 - 7.15 (m, 1 H), 6.77 - 6.85 (bs, 1H), 6.74 (d, 1H), 5.15 - 5.18 (q, 1 H), 3.96 - 4.01 (m, 1 H), 3.64 - 3.70 (q, 1 H), 3.54 (t, 4 H), 2.72 (t, 2 H), 2.62 (t, 2 H), 2.51 - 2.55 (m, 4 H), 2.45 - 2.50 (m, 1 H), 2.00 - 2.06 (m, 2 H), 1.84 - 1.90 (m, 1 H) □ <i>m/z</i> 497.6 (M+1)
32		RMN ¹ H (DMSO - d6) 8.07 (s, 1 H), 7.88 (d, 1 H), 7.50 - 7.58 (bs, 1 H), 7.42 - 7.48 (bs, 1 H), 7.35 - 7.40 (m, 1 H), 7.13 - 7.17 (m, 2 H), 7.01 - 7.05 (m, 1 H), 6.78 - 6.85 (bs, 1 H), 6.73 (d, 1H), 5.15 - 5.18 (q, 1 H), 3.96 - 4.01 (m, 1 H), 3.87 - 3.94 (m, 1 H), 3.64 - 3.70 (m, 1 H), 3.54 - 3.60 (bs, 4 H), 2.91 - 2.96 (bs, 2 H), 2.50 - 2.60 (bs, 4 H), 2.45 - 2.50 (m, 1 H), 2.00 - 2.06 (m, 2 H), 1.84 - 1.90 (m, 1 H), 1.08 (d, 6 H) <i>m/z</i> 543.7 (M+1)

No. del compuesto	Estructura	Datos físicos RMN ¹ H 400 MHz (DMSO-d ₆) y/o MS (m/z)
33		RMN ¹ H (DMSO - d ₆) 8.04 (s, 1 H), 7.87 (d, 1 H), 7.40 - 7.50 (m, 2 H), 7.35 - 7.40 (m, 1 H), 7.13 - 7.17 (m, 2 H), 7.01 - 7.05 (m, 1 H), 6.76 - 6.85 (bs, 1H), 6.72 (d, 1H), 5.14 - 5.17 (q, 1 H), 4.46 (t, 1 H), 4.37 (d, 2 H), 3.96 - 4.01 (m, 1 H), 3.64 - 3.69 (q, 1 H), 3.27 (t, 2 H), 2.74 - 2.81 (m, 2 H), 2.45 - 2.50 (m, 1 H), 2.00 - 2.06 (m, 2 H), 1.84 - 1.89 (m, 1 H), 1.58 - 1.64 (m, 1 H), 1.08 - 1.17 (m, 2 H) <i>m/z</i> 473.6 (M+1)
34		RMN ¹ H (DMSO - d ₆) 8.05 (s, 1 H), 7.88 (d, 1 H), 7.40 - 7.50 (m, 2 H), 7.34 - 7.40 (m, 1 H), 7.13 - 7.17 (m, 2 H), 7.00 - 7.05 (m, 1 H), 6.76 - 6.85 (bs, 1H), 6.69 (t, 1 H), 5.15 - 5.18 (q, 1 H), 4.54 - 4.57 (m, 1 H), 4.34 (d, 1 H), 4.22 (d, 1 H), 3.96 - 4.02 (m, 1 H), 3.64 - 3.70 (q, 1 H), 3.28 - 3.37 (m, 2 H), 2.81 - 2.88 (m, 1 H), 2.59 (t, 1 H), 2.45 - 2.50 (m, 1 H), 2.00 - 2.08 (m, 2 H), 1.84 - 1.90 (m, 1 H), 1.72 - 1.77 (m, 1 H), 1.66 - 1.72 (m, 1 H), 1.58 - 1.65 (m, 1 H), 1.40 - 1.59 (m, 1 H), 1.14 - 1.22 (m, 1 H) <i>m/z</i> 473.6 (M+1)
35		RMN ¹ H (DMSO - d ₆) 8.07 (s, 1 H), 7.88 (d, 1 H), 7.41 - 7.60 (m, 2 H), 7.34 - 7.40 (m, 1 H), 7.12 - 7.18 (m, 2 H), 7.00 - 7.15 (m, 1 H), 6.78 - 6.85 (bs, 1H), 6.77 (d, 1H), 5.15 - 5.18 (q, 1 H), 3.96 - 4.01 (m, 1 H), 3.83 - 3.89 (m, 2 H), 3.64 - 3.70 (q, 1 H), 3.09 - 3.14 (m, 1 H), 2.45 - 2.50 (m, 1 H), 2.00 - 2.06 (m, 2 H), 1.94 - 1.97 (m, 2 H), 1.84 - 1.89 (m, 1 H), 1.71 - 1.77 (m, 2 H) <i>m/z</i> 468.5 (M+1)
36		RMN ¹ H (DMSO - d ₆) 8.05(s, 1 H), 7.88 (d, 1 H), 7.42 - 7.60 (m, 2 H), 7.35 - 7.40 (m, 1 H), 7.13 - 7.17 (m, 2 H), 7.00 - 7.05 (m, 1 H), 6.75 - 6.85 (bs, 1H), 6.72 (d, 1H), 5.14 - 5.18 (q, 1 H), 4.43 (t, 1 H), 3.96 - 4.01 (m, 1 H), 3.63 - 3.70 (q, 1 H), 3.47 - 3.57 (m, 6 H), 2.50 - 2.55 (m, 4 H), 2.40 - 2.50 (m, 3 H), 2.00 - 2.06 (m, 2 H), 1.84 - 1.89 (m, 1 H) <i>m/z</i> 488.6 (M+1)
37		RMN ¹ H (DMSO - d ₆) 8.07 (s, 1 H), 7.88 (d, 1 H), 7.46 - 7.68 (m, 2 H), 7.36 - 7.40 (q, 1 H), 7.12 - 7.18 (m, 2 H), 7.00 - 7.06 (m, 1 H), 6.78 - 6.88 (bs, 1 H), 6.73 (d, 1 H), 5.15 - 5.18 (q, 1 H), 3.96 - 4.01 (m, 1 H), 3.70 - 3.73 (m, 4 H), 3.64 - 3.69 (q, 1 H), 3.46 - 3.51 (m, 4 H), 2.45 - 2.50 (m, 1 H), 2.01 - 2.06 (m, 2 H), 1.84 - 1.89 (m, 1 H) <i>m/z</i> 445.5 (M+1)

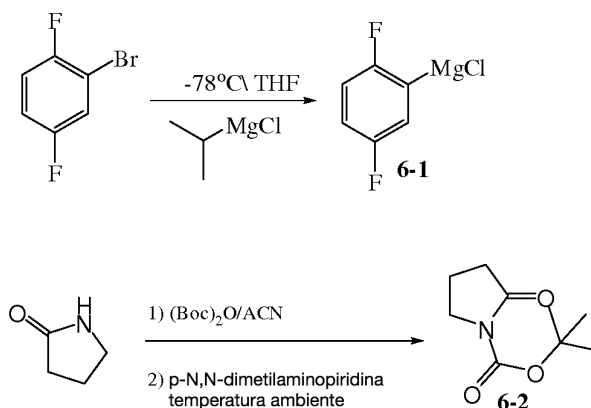
No. del compuesto	Estructura	Datos físicos RMN 1H 400 MHz (DMSO-d6) y/o MS (m/z)
38		m/z 488.3 (M+1)
39		m/z 500.3 (M+1)
40		m/z 486.3 (M+1)
41		RMN ^1H (DMSO - d6): d 8.06 (s, 1 H), 7.75 (s, 1 H), 7.51 (d, 1 H), 7.32 - 7.40 (m, 2 H), 7.22 (d, 1 H), 7.14 (d, 2 H), 6.99 - 7.05 (m, 1 H), 6.45 - 6.50 (m, 1 H), 6.35 9d, 1 H), 4.14 - 4.21 (m, 1 H), 3.30 - 3.39 (m, 2 H), 2.82 (d, 3 H), 2.17 - 2.26 (m, 1 H), 2.00 - 2.10 (m, 1 H), 1.56 - 1.83 (m, 3 H), 1.35 - 1.50 (m, 1 H) m/z 403.2 (M+1)
42		RMN ^1H (DMSO - d6): d 8.02 (s, 1 H), 7.90 (d, 1 H), 7.46 (d, 1 H), 7.30 - 7.40 (m, 2 H), 7.21 (d, 1 H), 7.13 (d, 2 H), 6.98 - 7.06 (m, 1 H), 6.30 - 6.36 (m, 2 H), 4.12 - 4.20 (m, 1 H), 4.02 - 4.10 (m, 1 H), 3.30 - 3.38 (m, 2 H), 2.18 - 2.26 (m, 1 H), 2.00 - 2.10 (m, 1 H), 1.56 - 1.84 (m, 3 H), 1.36 - 1.48 (m, 1 H), 1.17 (d, 6 H) m/z 431.2 (M+1)
43		RMN ^1H (DMSO - d6): d 10.63 (s, 1 H), 8.06 (s, 1 H), 7.97 (s, 1 H), 7.94 (d, 1 H), 7.72 (t, 1 H), 7.33 - 7.40 (m, 1 H), 7.25 (d, 1 H), 7.12 - 7.18 (m, 2 H), 6.99 - 7.05 (m, 1 H), 6.80 (d, 1 H), 4.15 - 4.22 (m, 1 H), 3.42 (s, 3 H), 3.35 - 3.42 (m, 2 H), 2.17 - 2.26 (m, 1 H), 2.01 - 2.14 (m, 1 H), 1.57 - 1.85 (m, 3 H), 1.36 - 1.49 (m, 1 H) m/z 467.2 (M+1)

No. del compuesto	Estructura	Datos físicos RMN 1H 400 MHz (DMSO-d6) y/o MS (m/z)
44		m/z 417.3 (M+1)
45		m/z 473.3 (M+1)
46		m/z 459.2 (M+1)
47		m/z 431.1 (M+1)
48		m/z 461.5 (M+1)

Esquema 6A



Esquema 6B

**Ejemplo 6**

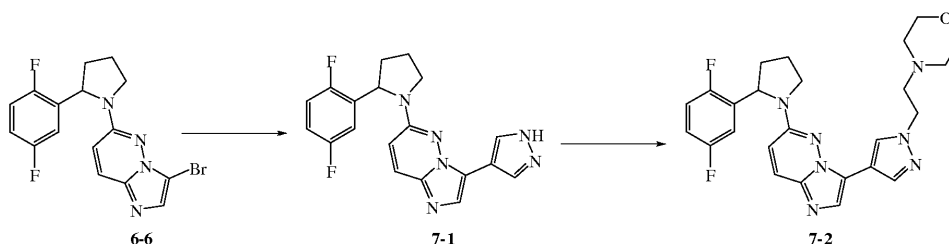
(R)-4-(6-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)benzonitrilo

- 5 El (R)-4-(6-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)benzonitrilo (7-7) se sintetizó a partir de cloruro de (2,5-difluorofenil)magnesio (6-1), y 2-oxo-pirrolidin-1-carboxilato de terbutilo (7-2) en cinco etapas, como se muestra en el esquema 6A. Se sintetizaron el cloruro de (2,5-difluorofenil)magnesio (7-1), y el 2-oxo-pirrolidin-1-carboxilato de terbutilo (7-2) como se muestra en el esquema de reacción 6B.
- 10 Para sintetizar el cloruro de (2,5-difluorofenil)magnesio (6-1), se enfrió una solución de 2-bromo-1,4-difluorobenceno (10 g, 52 mmol) en 30 mL de THF anhidro a -78°C bajo atmósfera de argón, y luego se agregaron gota a gota 27 mL de cloruro de isopropil-magnesio en THF (2.0 M, 54 mmol). La mezcla de reacción se calentó entre -20°C y -30°C durante 30 minutos, y luego se enfrió a -78°C para ser utilizada en la síntesis del 2-(2,5-difluorofenil)-2-hidroxi-pirrolidin-1-carboxilato de terbutilo (6-3) sin purificación adicional.
- 15 Para sintetizar el 2-oxo-pirrolidin-1-carboxilato de terbutilo (7-2), se agregó p-N,N-dimetilaminopiridina (0.7 g, 5.9 mmol), a temperatura ambiente, a una solución de 2-pirrolidona (5 g, 59 mmol), y dicarbonato de di-terbutilo (26 g, 118 mmol) en 100 mL de acetonitrilo. Se agitó la mezcla de reacción durante 3 horas, y se removió el acetonitrilo utilizando un evaporador rotatorio, lo que dio como resultado un residuo color anaranjado claro. El residuo se reconstituyó en acetato de etilo (300 mL), y se lavó la capa orgánica con salmuera (150 mL, 3 veces). Se secó la capa orgánica con sulfato de sodio, y se removió el acetato de etilo utilizando un evaporador rotatorio, lo cual dio como resultado el 2-oxo-pirrolidin-1-carboxilato de ter-butilo (6-2) como un residuo color anaranjado claro.
- 20 En la etapa 6A-1, se agregó gota a gota cloruro de (2,5-difluorofenil)magnesio (6-1), a una solución de 2-oxo-pirrolidin-1-carboxilato de ter-butilo (6-2) (9.6 g, 52 mmol) en THF bajo atmósfera de argón a 78°C . Se utilizaron alícuotas de máximo 5 mL para minimizar el aumento de temperatura del reactivo cloruro de magnesio. La solución resultante se agitó luego a -78°C durante una hora. Se calentó luego la solución a temperatura ambiente, y se la inactivó con HCl concentrado (4 mL). Se removió luego el solvente utilizando un evaporador rotatorio, lo cual dio como resultado un residuo de color amarillo claro. Luego se reconstituyó el residuo en acetato de etilo y se extrajo con salmuera (150 mL, 3 veces). Se secó luego la capa orgánica utilizando sulfato de sodio. Se removió el acetato de etilo, proporcionando el 2-(2,5-difluorofenil)-2-hidroxipirrolidin-1-carboxilato de ter-butilo (6-3) como un aceite de color amarillo claro. $m/z = 300$ [M+1]. Se utilizó el producto sin purificación adicional.
- 25 En la etapa 6A-2, se agregó ácido clorhídrico concentrado (23 mL, 260 mmol) a una solución de 2-(2,5-difluorofenil)-2-hidroxi-pirrolidin-1-carboxilato de ter-butilo (6-3) (15.6 g, 52 mmol) en metanol. La mezcla de reacción se calentó a 70°C mientras se agitaba, y luego se agitó a 70°C durante 6 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se neutralizó con una solución de hidróxido de sodio 7.5 M (35 mL, 263 mmol). Se removió el metanol y se reconstituyó la suspensión resultante con acetato de etilo (250 mL). Se lavó la capa orgánica con salmuera (150 mL, 3 veces), y luego se secó con sulfato de sodio. Luego se removió el acetato de etilo para proporcionar el 5-(2,5-difluorofenil)-3,4-dihidro-2H-pirrol (6-4) como un aceite de color amarillo claro. $m/z = 182.2$ [M+1].
- 30 En la etapa 6A-3, se agregó borohidruro de sodio (2.1 g, 55.2 mmol) a temperatura ambiente a una solución de 5-(2,5-difluorofenil)-3,4-dihidro-2H-pirrol (6-4) (5.0 g, 28 mmol) en etanol anhidro (150 mL). Se agitó la mezcla de reacción durante la noche a temperatura ambiente. Se removió el etanol utilizando un evaporador rotatorio, y se reconstituyó el sólido color anaranjado resultante con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con salmuera (150 mL, 3 veces), se secó con sulfato de sodio y se removió el acetato de etilo para proporcionar la 2-(2,5-difluorofenil)pirrolidina (6-5) como un aceite de color amarillo claro. $m/z = 184.2$ [M+1].
- 40

En la etapa 6A-4, se agregó 2-(2,5-difluorofenil)pirrolidina (6-5) (1.7 g, 9.3 mmol) a una solución de 3-bromo-6-cloroimidazo[1,2-b]piridazina (11-1) (1.1 g, 230.92), y fluoruro de potasio (2.7 g, 46 mmol) en DMSO (10 mL). Se calentó la solución resultante a 130 °C, y se agitó durante la noche. Se enfrió la suspensión color anaranjado oscuro resultante a temperatura ambiente, se vertió en 50 mL de agua desionizada, y se extrajo con acetato de etilo (150 mL, 3 veces). Se secó el acetato de etilo con sulfato de sodio, y luego se removió para proporcionar un sólido color anaranjado. Se reconstituyó este sólido con cantidades mínimas de diclorometano (DCM), y purificó utilizando una columna de gel de sílice (40 g, ISCO), y un gradiente del 0 - 5% de metanol:DCM durante un periodo de 20 minutos, seguido por 5% de metanol durante 10 minutos adicionales. Se removió el solvente a partir de las fracciones deseadas para proporcionar la 3-bromo-6-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazina (6-6) como un sólido de color amarillo claro. $m/z = 379.2 [M+1]$.

En la etapa 6A-5, se agregó paladio-tetraquis (25 mg, 0.02 mmol) a una solución de 3-bromo-6-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazina (6-6) (77 mg, 0.23 mmol), carbonato de sodio (85 mg, 0.81 mmol), y ácido 4-ciano-fenilborónico (60 mg, 0.41 mmol) en 2 mL de dioxano y 0.5 mL de agua contenidos en un tubo de reacción de microondas. Se calentó la solución resultante en un reactor de microondas durante 25 minutos a 150 °C, y se enfrió la suspensión amarilla a temperatura ambiente, y se filtró a través de una frita de nailon de 0.2 μm . Se removió el solvente del licor madre, y se reconstituyó el residuo restante en metanol y purificó adicionalmente mediante LC/MS preparativa. Se secaron las fracciones deseadas para proporcionar el producto deseado como una mezcla racémica, que luego se purificó mediante LC quiral para proporcionar el (R)-4-(6-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-benzonitrilo (6-7) como un sólido quiral de color blanco puro junto con el (S)-4-(6-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)benzonitrilo como un sólido quiral de color blanco puro.

Esquema 7



Ejemplo 7

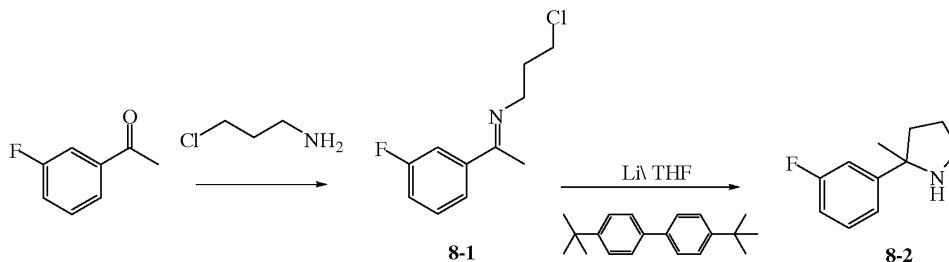
4-(2-(4-(6-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-1H-pirazol-1-il)etil)morfolina

Se sintetizó la 4-(2-(4-(6-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-1H-pirazol-1-il)etil)morfolina (7-2) en dos etapas como se muestra en el esquema 7.

En la etapa 7-1, se agregaron $[\text{Pd}(\text{dppf})_2]\text{Cl}_2$ (54 mg, 0.07 mmol) en 2.5 mL de 1,4-dioxano y 0.5 mL de agua a una solución de 3-bromo-6-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazina (6-6) (0.25 g, 0.7 mmol), carbonato de sodio (0.25 g, 2.5 mmol), y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (0.27 g, 1.4 mmoles) contenidos en un tubo de reacción de microondas. Se calentó la mezcla de reacción en el reactor de microondas durante veinte minutos a 150 °C, y se enfrió luego la suspensión amarilla a temperatura ambiente, y se filtró a través de una frita de nailon de 0.2 μm . Se removió el solvente del licor madre, y se reconstituyó el residuo restante en diclorometano (DOM). Se cargó esta solución en una columna de 12 g de gel de sílice, y se eluyó utilizando un gradiente de 0 - 5% de metanol en diclorometano durante 30 minutos. Se removió el solvente de las fracciones deseadas, para proporcionar la 6-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-(1H-pirazol-4-il)imidazo[1,2-b]piridazina (7-1) como un sólido de color blancuzco. $m/z : 367.4 [M+1]$.

En la etapa 7-2, se agregó clorhidrato de 4-(2-cloroetil)morfolina (40 mg, 0.2 mmol) a una solución de 6-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-(1H-pirazol-4-il)imidazo[1,2-b]piridazina (7-1) (35 mg, 0.1 mmol), y carbonato de cesio (100 mg, 0.35 mmol) en DMF (5 mL). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche, y luego se removió la DMF utilizando un evaporador rotatorio. Se reconstituyó el residuo resultante en acetato de etilo (30 mL), y se extrajo la capa orgánica con salmuera, y luego se secó utilizando sulfato de sodio. Se removió el acetato de etilo, y se purificó adicionalmente el producto mediante LC/MS preparativa, para proporcionar la 4-(2-(4-(6-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-1H-pirazol-1-il)etil)morfolina (7-2) como un sólido de color blanco. $m/z = 480.2 [M+1]$.

Esquema 8

**Ejemplo 8**

2-(3-fluorofenil)-2-metil-pirrolidina

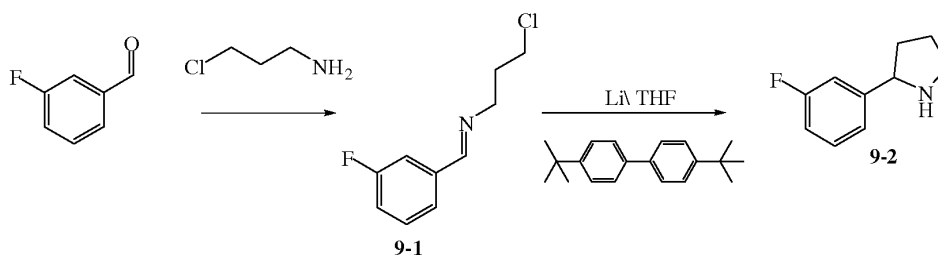
5 La 2-(3-fluoro-fenil)-2-metil-pirrolidina (8-2) se sintetizó en dos etapas como se muestra en el esquema 8.

10 En la etapa 8-1, se agregó clorhidrato de 3-cloro-propan-1-amina (4.1 g, 32 mmol) a una suspensión de 1-(3-fluorofenil)etanona (4.4 g, 32 mmol), y carbonato de sodio (3.7 g, 35 mmol) en agua (15 mL). Se agitó la mezcla de reacción durante la noche, y se extrajo luego la solución resultante con acetato de etilo (150 mL, 3 veces). Se secó la capa orgánica con sulfato de sodio, y se removió el acetato de etilo, para proporcionar la 3-cloro-N-(1-(3-fluorofenil)etiliden)propan-1-amina (8-1) como un aceite de color amarillo claro. $m/z = 214.0 [M+1]$.

15 En la etapa 8-2, se agregó 3-cloro-N-(1-(3-fluorofenil)etiliden)propan-1-amina (8-1) (4.7 g, 22 mmol), a -78°C a una solución de gránulos de litio (0.8 g, 110 mmol), y 4,4'-di-terbutilbifenilo (0.6 g, 2.2 mmol) en THF (40 mL) enfriado a -78°C . Se agitó la solución resultante a -78°C durante 2 horas, luego se la inactivó con agua, y se permitió que aumentara la temperatura a 20°C . Luego se removieron los sólidos mediante filtración, se redujo el licor madre utilizando un evaporador rotatorio, y se reconstituyó el residuo resultante en acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con HCl 1 N (25 mL, 3 veces), y se extrajo la capa acuosa con acetato de etilo. Se neutralizó la capa acuosa con una solución de NaOH 1 N, y se extrajo con acetato de etilo (100 mL, 3 veces). Se secó la capa orgánica con sulfato de sodio, y se removió el solvente, para proporcionar la 2-(3-fluorofenil)-2-metil-pirrolidina (8-2) como un aceite de color amarillo claro. $m/z = 180.3 [M+1]$.

20

Esquema 9

**Ejemplo 9**

2-(3-fluorofenil)pirrolidina

La 2-(3-fluorofenil)pirrolidina (9-2) se sintetizó en dos etapas como se muestra en el esquema 9.

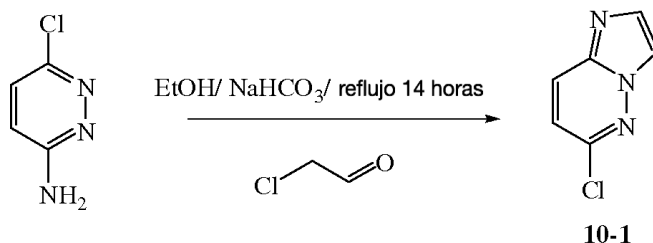
25 En la etapa 9-1, se agregó clorhidrato de 3-cloro-propan-1-amina (43 g, 331 mmol) a una suspensión de 3-fluorobenzaldehído (41 g, 331 mmol), y carbonato de sodio (39 g, 364 mmol) en agua (100 mL), y se agitó la suspensión resultante durante la noche. Se extrajo la solución resultante con acetato de etilo (150 mL, 3 veces) y se secó la capa orgánica con sulfato de sodio. Se removió el acetato de etilo para proporcionar la 3-cloro-N-(3-fluorobenciliden)propan-1-amina (9-1) como un aceite de color amarillo claro. $m/z : 200.0 [M+1]$.

30 En la etapa 9-2, se agregó 3-cloro-N-(3-fluorobenciliden)propan-1-amina (9-1) (53 g, 266 mmol), a -78°C , a una solución de gránulos de litio (5.5 g, 800 mmol), y 4,4'-diterbutil-bifenilo (5.7 g, 21 mmol) en THF (50 mL) enfriada a -78°C . Se agitó la solución resultante a -78°C durante 2 horas, luego se la inactivó con agua, y se permitió que se elevara la temperatura hasta 20°C . Se removieron los sólidos mediante filtración, y se redujo el licor madre utilizando un evaporador rotatorio. El residuo resultante se reconstituyó en acetato de etilo, se lavó la fase orgánica con HCl 1 N (25

mL, 3 veces), y se extrajo la capa acuosa con acetato de etilo. Se neutralizó luego la capa acuosa con una solución de NaOH 1 N, y se extrajo la capa acuosa con acetato de etilo (100 mL, 3 veces). Se secó la capa orgánica con sulfato de sodio, y se removió el solvente para proporcionar la 2-(3-fluorofenil)pirrolidina (9-2) como un aceite de color amarillo claro. m/z : 165.2 [M+1].

5

Esquema 10

**Ejemplo 10**

Cloro-imidazo[1,2-b]piridazina

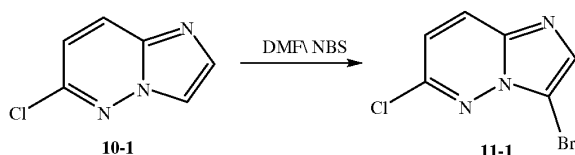
10

15

20

La cloro-imidazo[1,2-b]piridazina (10-1) se sintetizó como se muestra en el esquema 10, en donde se agregó cloroacetaldehído (55% en agua, 126 mL, 880 mmol) a una solución de 6-cloro-piridazin-3-il-amina (25.43 g, 196 mmol), y NaHCO₃ (28 g, 334 mmol) en EtOH (600 mL), y luego se calentó la mezcla de reacción a reflujo mientras se agitaba durante 14 horas. Se concentró luego la mezcla de reacción resultante de color marrón oscuro al vacío, y se reconstituyó el residuo resultante con diclorometano (DOM). Esta solución se filtró a través de una almohadilla de Celite, y se lavó el sólido con DCM, y luego se removió el solvente para proporcionar un aceite color marrón oscuro. Se agregaron HCl 2 M (290 mL) y agua (300 mL) al residuo, y se agitó la suspensión resultante a temperatura ambiente durante 15 minutos. La solución se filtró a través de una almohadilla de Celite, y se lavó la torta del filtro con agua. Se extrajo el filtrado con éter dietílico (200 mL, 3 veces). La capa acuosa se enfrió a 0°C (baño helado), y se neutralizó utilizando NaOH (24 g). Se extrajo la suspensión resultante con éter dietílico (300 mL, 6 veces), se secó utilizando sulfato de sodio, y se removió el éter dietílico utilizando un evaporador rotatorio para producir cloro-imidazo[1,2-b]piridazina (10-1) como un sólido color anaranjado claro. MS: 155.1 [M+1]⁺.

Esquema 11

**Ejemplo 11**

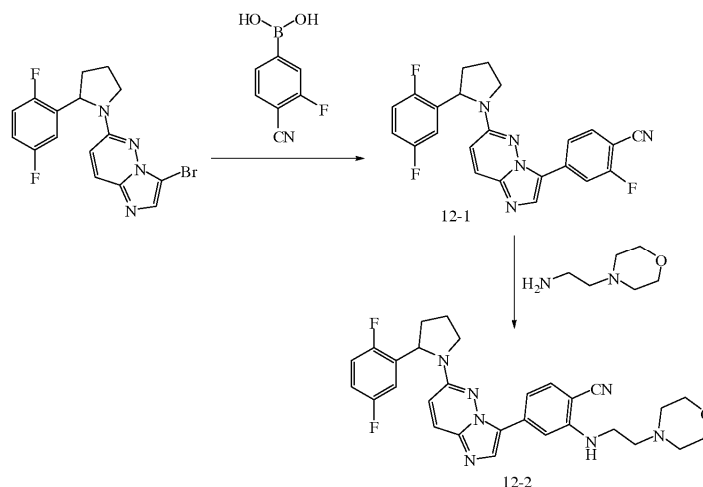
3-bromo-6-cloroimidazo[1,2-b]piridazina

25

30

Se sintetizó 3-bromo-6-cloroimidazo[1,2-b]piridazina (11-1) como se muestra en el esquema 11, en donde se agregó N-bromo-succinamida (19.2 g, 108 mmol) a una solución de cloro-imidazo[1,2-b]piridazina (10-1) (15 g, 98 mmol) en DMF enfriada a 0°C. Se agitó la solución resultante a 0°C durante 1 hora, y luego se vertió la mezcla de reacción en 1.4 L de agua en agitación a temperatura ambiente. Se agitó luego la solución heterogénea amarilla resultante a temperatura ambiente durante una hora, y luego se filtraron los sólidos y se lavaron con hexanos. El sólido se secó al vacío durante la noche para producir 3-bromo-6-cloroimidazo[1,2-b]piridazina (11-1) como un sólido de color amarillo.

Esquema 12

**Ejemplo 12**

4-(6-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-2-(2-morfolinoetilamino)benzonitrilo

- 5 Se sintetizó 4-(6-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-2-(2-morfolinoetilamino)benzonitrilo (12-2) en dos etapas como se muestra en el esquema 12.

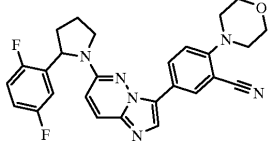
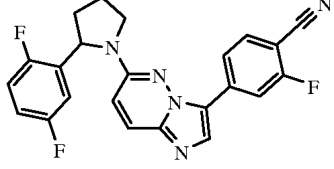
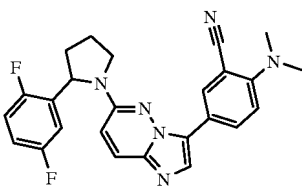
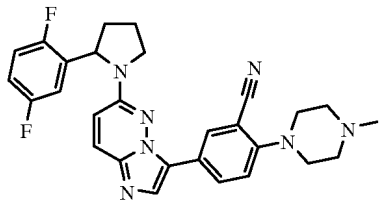
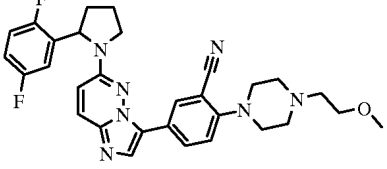
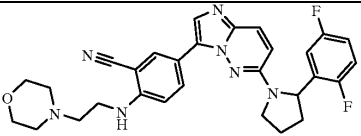
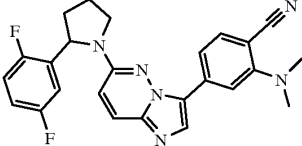
10 En la etapa 12-1, se agregaron $[Pd(Dppf)_2]Cl_2$ (90 mg, 0.11 mmol), carbonato de sodio (0.41 g, 3.9 mmol), y ácido 4-ciano-3-fluorofenilborónico (0.36 g, 2.2 mmol) a una solución de 3-bromo-6-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazina (6-6) (0.42 g, 1.1 mmol) en 3 mL de dioxano y 1 mL de agua desionizada. Se calentó la mezcla de reacción en un microondas durante veinte minutos a 150°C, y se enfrió luego la suspensión a temperatura ambiente, y se filtró a través de una frita de nailon de 0.2 μm . Se removió el solvente del licor madre, y se reconstituyó el residuo restante en diclorometano (DCM). Se cargó esta solución en una columna de gel de sílice de 12 g, y se eluyó utilizando un gradiente del 0 - 10% de metanol en diclorometano durante 30 minutos. Se removió el solvente a partir de las fracciones deseadas para producir 4-(6-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-2-fluoro-benzonitrilo. m/z : 420.2 [M+1].

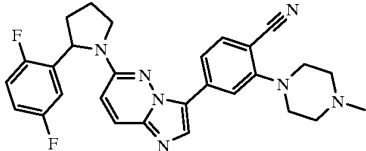
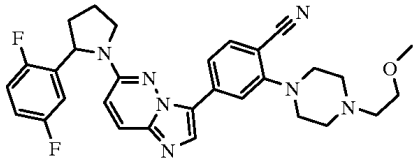
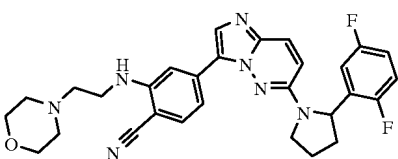
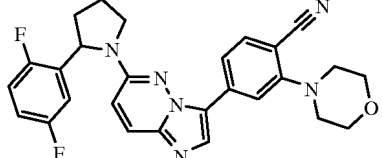
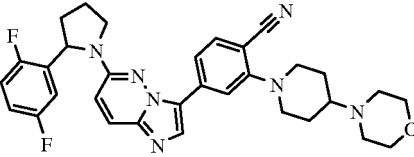
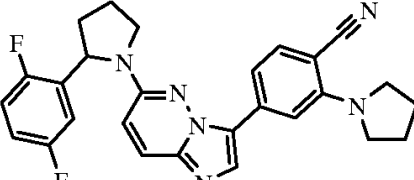
15 En la etapa 12-2, se agregó 2-morfolino-etanamina (30 mg, 0.30 mmol) a 4-(6-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-2-fluorobenzonitrilo (40 mg, 0.13 mmol) en 1 mL de DMF. Se calentó la mezcla resultante a 110°C, y se agitó durante 12 horas a 110°C. Se purificó luego el producto utilizando LC/MS preparativa activada por la masa, produciendo 1-(6-(6-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)piridin-2-il)piperidin-4-ol (13-2). RMN 1H (400 MHz, D_6 sulfóxido de dimetilo) 8.050 (s, 1H) 7.854 (d, 0.025, 1H) 7.434 (br s, 1H) 7.327 (dt, J = 0.023, 0.011, 1H) 7.262 (m, 1H) 7.173 (m, 1H) 7.070 (m, 1H) 6.937 (m, 1H) 6.747 (br s, 1H) 5.770 (t, J = 0.012, 1H) 5.244 (el, J = 0.019, 1H) 3.949 (dt, J = 0.017, 0.006, 1H) 3.575 (q, J = 0.023, 1H) 3.522 (t, J = 0.011, 4H) 3.268 (m, 4H) 2.536 (t, J = 0.016, 2H) 1.985 (m, 3H) LCMS m/z 530.2 [M+1].

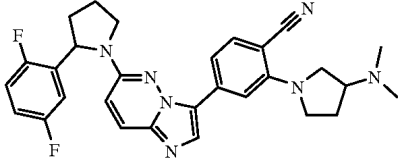
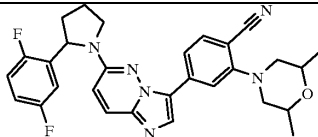
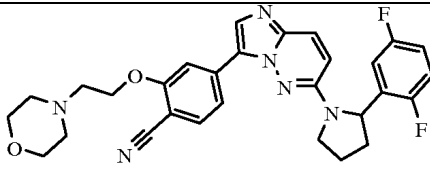
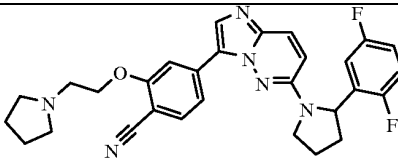
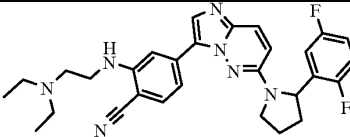
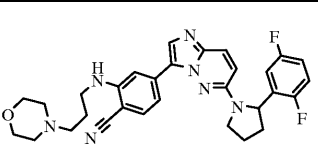
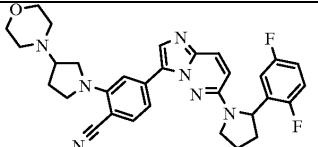
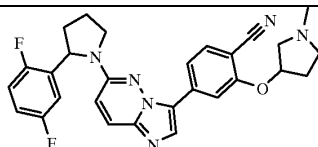
20 Mediante la repetición de los procedimientos descritos en los ejemplos anteriores, utilizando los materiales de partida apropiados, se obtuvieron los siguientes compuestos de la Fórmula (I), como se identifican en la Tabla 5.

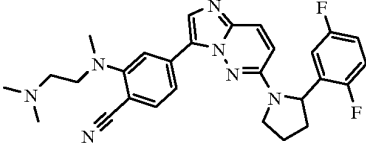
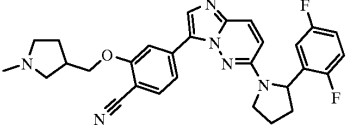
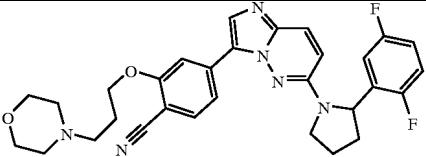
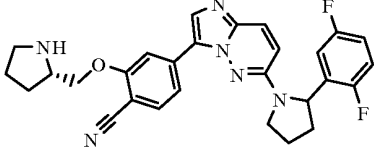
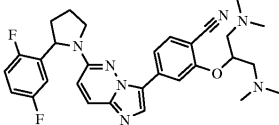
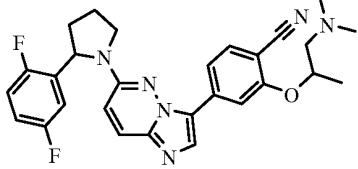
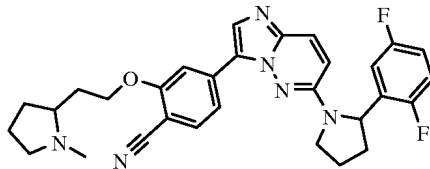
25 Tabla 5

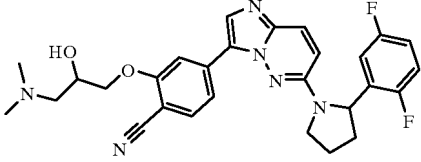
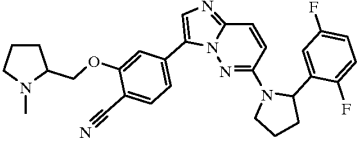
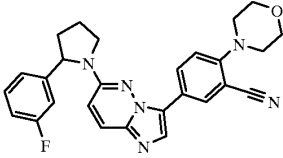
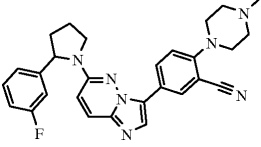
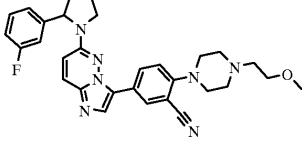
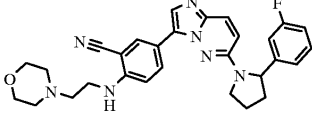
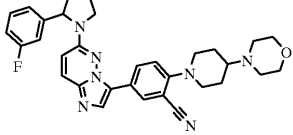
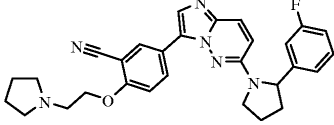
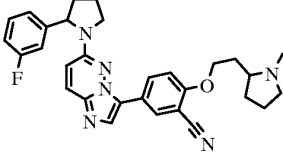
No. del compuesto	Estructura	Datos físicos RMN 1H 400 MHz (DMSO- d_6) y/o MS (m/z)
1		420.4 (M+H)

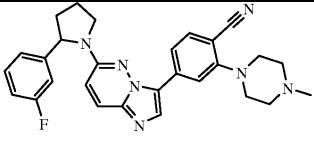
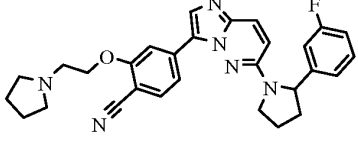
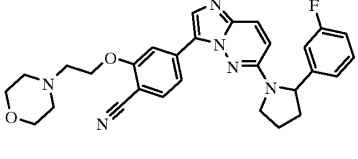
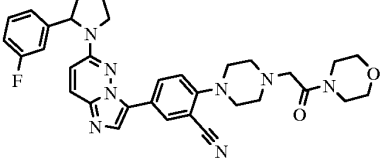
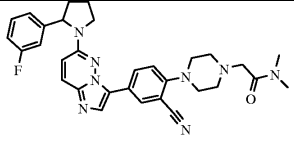
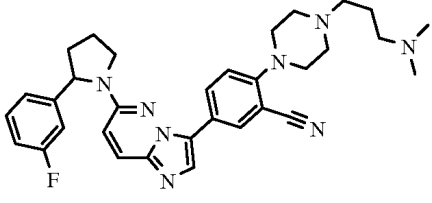
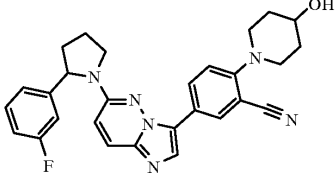
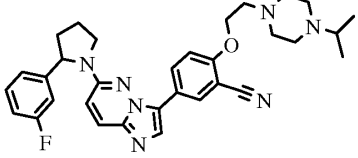
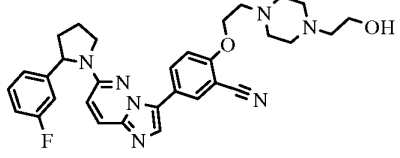
No. del compuesto	Estructura	Datos físicos RMN 1H 400 MHz (DMSO-d6) y/o MS (m/z)
2		487.5 (M+H)
3		487.5 (M+H)
4		<p>8.247 (s, 1H) 8.192 (br s, 1H) 8.071 (d, J = 0.024, 1H) 7.926 (br s, 1H) 7.341 (dt, J = 0.024, 0.011, 1H) 7.139 (m, 2H) 7.037 (m, 1H) 6.929 (m, 1H) 5.332 (d, J =</p> <p>0.018, 1H) 4.033 (m, 1H) 3.652 (q, J = 0.023, 2H) 3.090 (s, 6H) 2.122 (m, 3H) □</p> <p>445.5 (M+H)</p>
5		<p>8.212 (br s, 1H) 8.019 (br s, 1H) 7.927 (s, 1H) 7.849 (d, J = 0.024, 1H) 7.274 (dt, J = 0.024, 0.012, 1H) 7.046 (m, 1H) 6.950 (m, 2H) 6.782 (m, 1H) 5.250 (d, J = 0.019, 1H) 3.933 (dt, J = 0.024, 0.006, 1H) 3.553 (q, 0.022, 1H) 3.132 (t, J = 0.012, 3H) 2.473 (m, 6H) 2.197 (s, 3H) 1.986 (m, 3H)</p> <p>500.6 (M+H)</p>
6		544.6 (M+H)
7		530.6 (M+H)
8		445.5 (M+H)

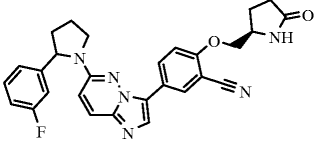
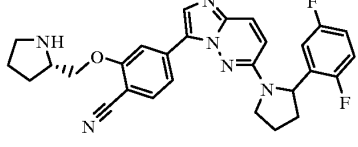
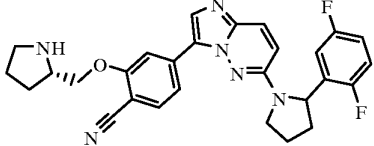
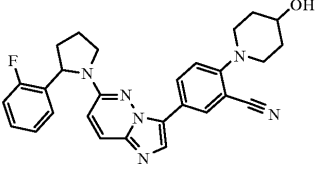
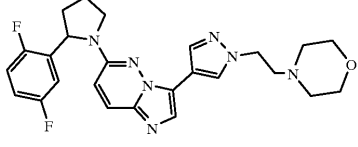
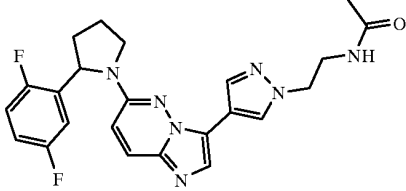
No. del compuesto	Estructura	Datos físicos RMN 1H 400 MHz (DMSO-d6) y/o MS (m/z)
9		9.935 (br s, 1H) 8.364 (s, 1H) 8.019 (d, J = 0.024, 1H) 7.626 (m, 2H) 7.430 (dt, J = 0.024, 0.011, 1H) 7.153 (m, 1H) 7.033 (m, 2H) 5.325 (d, J = 0.019, 1H) 4.035 (dt, J = 0.019, 0.006, 1H) 3.727 (d, J = 0.028, 2H) 3.603 (m, 3H) 3.241 (m, 4H) 2.926 (s, 3H) 2.090 (m, 4H) 500.6 (M+H)
10		9.840 (br s, 1H) 8.335 (s, 1H) 8.007 (d, J = 0.025, 1H) 7.622 (m, 2H) 7.429 (m, 1H) 7.153 (m, 1H) 7.033 (m, 2H) 5.324 (d, J = 0.019, 1H) 4.035 (dt, J = 0.019, 0.007, 1H) 3.724 (m, 9H) 3.357 (s, 3H) 3.305 (m, 4H) 2.122 (m, 4H) 544.6 (M+H)
11		8.050 (s, 1H) 7.854 (d, 0.025, 1H) 7.434 (br s, 1H) 7.327 (dt, J = 0.023, 0.011, 1H) 7.262 (m, 1H) 7.173 (m, 1H) 7.070 (m, 1H) 6.937 (m, 1H) 6.747 (br s, 1H) 5.770 (t, J = 0.012, 1H) 5.244 (d, J = 0.019, 1H) 3.949 (dt, J = 0.017, 0.006, 1H) 3.575 (q, J = 0.023, 1H) 3.522 (t, J = 0.011, 4H) 3.268 (m, 4H) 2.536 (t, J = 0.016, 2H) 1.985 (m, 3H) 530.6 (M+H)
12		487.5 (M+H)
13		9.908 (br s, 1H) 8.362 (s, 1H) 8.046 (d, J = 0.025, 1H) 7.600 (br s, 2H) 7.437 (dt, J = 0.024, 0.011, 1H) 7.155 (m, 1H) 7.032 (m, 2H) 5.330 (d, J = 0.019, 1H) 4.035 (d, J = 0.024, 3H) 3.698 (m, 5H) 3.543 (d, J = 0.030, 2H) 3.409 (m, 2H) 3.182 (m, 2H) 2.898 (t, J = 0.030, 2H) 2.277 (d, J = 0.026, 2H) 1.950 (m, 5H) 570.6 (M+H)
14		8.230 (s, 1H) 7.910 (d, J = 0.025, 1H) 7.239 (m, 2H) 7.008 (m, 3H) 6.867 (m, 2H) 5.178 (d, J = 0.020, 1H) 3.883 (t, J = 0.019, 2H) 3.441 (m, 5H) 1.829 (m, 7H) 471.5 (M+H)

No. del compuesto	Estructura	Datos físicos RMN 1H 400 MHz (DMSO-d6) y/o MS (m/z)
15		9.934 (br s, 1H) 8.264 (s, 1H) 7.994 (d, J = 0.025, 1H) 7.419 (m, 3H) 7.154 (m, 1H) 7.024 (m, 2H) 5.310 (m, 1H) 3.799 (m, 12H) 2.904 (d, J = 0.019, 4H) 2.228 (m, 1H) 2.0677 (m, 2H) 514.6 (M+H)
16		515.6 (M+H)
17		531.6 (M+H)
18		515.6 (M+H)
19		515.6 (M+H)
20		9.747 (br s, 1H) 8.280 (d, J = 0.009, 1H) 7.999 (m, 1H) 7.419 (m, 3H) 7.132 (m, 3H) 6.297 (br s, 1H) 5.313 (d, J = 0.019, 1H) 4.001 (m, 4H) 3.625 (m, 3H) 3.433 (m, 4H) 3.197 (m, 4H) 1.994 (m, 5H) 544.6 (M+H)
21		556.6 (M+H)
22		501.5 (M+H)

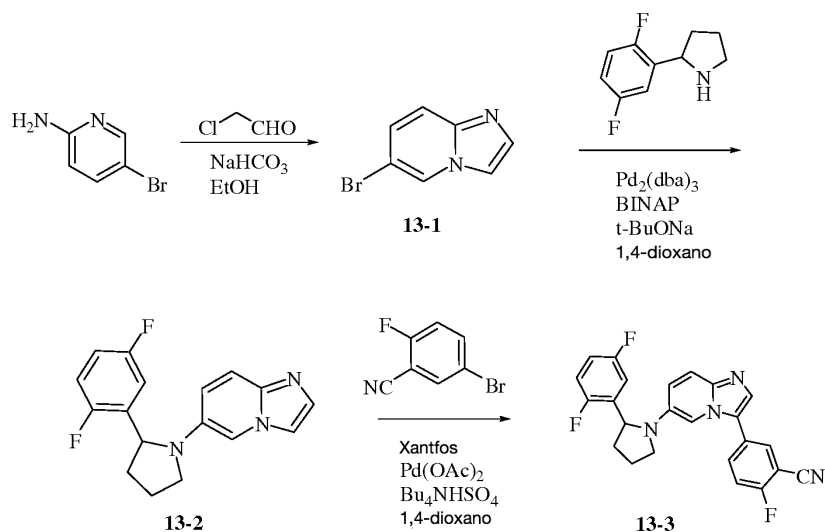
No. del compuesto	Estructura	Datos físicos RMN 1H 400 MHz (DMSO-d6) y/o MS (m/z)
23		502.6 (M+H)
24		515.6 (M+H)
25		545.6 (M+H)
26		9.321 (m, 1H) 8.935 (m, 1H) 8.365 (m, 1H) 7.998 (m, 1H) 7.743 (m, 2H) 7.408 (m, 1H) 7.147 (m, 1H) 7.034 (m, 1H) 5.321 (d, J = 0.019, 1H) 4.530 (m, 2H) 4.371 (m, 2H) 4.048 (m, 2H) 3.674 (m, 1H) 3.281 (m, 2H) 2.216 (m, 1H) 2.072 (m, 3H) 1.947 (m, 3H) 501.5 (M+H)
27		546.6 (M+H)
28		9.774 (br s, 1H) 8.374 (s, 1H) 8.014 (m, 1H) 7.863 (m, 1H) 7.726 (m, 1H) 7.632 (m, 1H) 7.453 (m, 1H) 7.152 (m, 1H) 7.047 (m, 1H) 5.327 (m, 2H) 5.203 (d, J = 0.02, 1H) 4.533 (m, 1H) 4.038 (m, 1H) 3.653 (m, 1H) 3.543 (m, 2H) 2.920 (m, 4H) 2.046 (m, 2H) 1.914 (m, 1H) 1.349 (d, J = 0.015, 2H) 503.6 (M+H)
29		9.584 (br s, 1H) 8.324 (s, 1H) 7.988 (m, 1H) 7.697 (m, 1H) 7.608 (m, 1H) 7.428 (m, 2H) 7.145 (m, 1H) 7.033 (m, 1H) 5.337 (d, J = 0.019, 1H) 4.342 (m, 3H) 4.041 (m, 2H) 3.644 (m, 3H) 3.415 (m, 1H) 3.132 (m, 1H) 2.922 (d, J = 0.013, 2H) 2.334 (m, 1H) 2.036 (m, 6H) 1.829 (m, 1H) 529.6 (M+H)

No. del compuesto	Estructura	Datos físicos RMN ¹ H 400 MHz (DMSO-d ₆) y/o MS (m/z)
30		519.6 (M+H)
31		9.973 (br s, 1H) 8.358 (m, 1H) 7.994 (m, 2H) 7.764 (m, 1H), 7.667 (m, 1H) 7.410 (m, 1H) 7.147 (m, 1H) 7.034 (m, 2H) 5.343 (d, J = 0.02, 1H) 4.655 (m, 2H) 4.390 (m, 2H) 4.038 (m, 2H) 3.657 (m, 2H) 3.191 (m, 1H) 2.334 (m, 1H) 2.122 (m, 5H) 515.6 (M+H)
32		8.367 (br d, 1H) 8.221 (d, J = 0.013, 1H) 7.952 (t, J = 0.024, 1H) 7.142 (m, 7H) 5.151 (dd, J = 0.016, 0.004, 1H) 3.930 (m, 2H) 3.738 (t, J = 0.011, 4H) 3.614 (t, J = 0.021, 2H) 3.174 (m, 3H) 1.977 (m, 2H) 1.826 (m, 1H) 469.5 (M+H)
33		482.6 (M+H)
34		526.6 (M+H)
35		512.6 (M+H)
36		552.7 (M+H)
37		497.6 (M+H)
38		511.6 (M+H)

No. del compuesto	Estructura	Datos físicos RMN 1H 400 MHz (DMSO-d6) y/o MS (m/z)
39		482.6 (M+H)
40		497.6 (M+H)
41		513.6 (M+H)
42		595.7 (M+H)
43		553.6 (M+H)
44		553.7 (M+H)
45		483.6 (M+H)
46		554.7 (M+H)
47		556.6 (M+H)

No. del compuesto	Estructura	Datos físicos RMN 1H 400 MHz (DMSO-d6) y/o MS (m/z)
48		497.5 (M+H)
49		501.5 (M+H)
50		501.5 (M+H)
51		483.6 (M+H)
52		480.5 (M+H)
53		452.5 (M+H)

Esquema 13

**Ejemplo 13**

5-(6-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2-fluoro-benzonitrilo

- 5 Se sintetizó 5-(6-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2-fluorobenzonitrilo (13-3) en tres etapas como se muestra en el esquema 13.

10 En la etapa 13-1, se agregaron cloroacetaldehído (55% en agua, 0.27 mL, 4.5 mmol), y NaHCO_3 (143 mg, 1.7 mmol) a una solución de 5-bromopiridin-2-amina (173 mg, 1 mmol) en EtOH (7 mL). Se calentó la mezcla a reflujo y se continuó durante la noche. Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente, y se concentró al vacío. Se agregó diclorometano, para extraer el residuo. Se lavó la capa orgánica con agua, salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró, y se evaporó, para producir el producto crudo. Se purificó el producto crudo mediante cromatografía en columna (gradiente de gel de sílice, EtOAc/Hexano), para producir 6-bromoimidazo[1,2-a]piridina (13-1).

15 En la etapa 13-2, se cargó un vial apropiado para microondas con 6-bromoimidazo[1,2-a]piridina (197 mg, 1 mmol), 2-(2,5-difluorofenil)pirrolidina (238 mg, 1.3 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (18 mg, 0.02 mmol), BINAP (50 mg, 0.08 mmol), t-BuONa (135 mg, 1.4 mmol), y 1,4-dioxano (5 mL), y se calentó la mezcla a 120°C durante 30 minutos utilizando irradiación de microondas. Se filtró la mezcla a través de Celite. Se concentró el filtrado y se purificó mediante cromatografía en columna (gradiente en gel de sílice, EtOAc/hexano), para producir 6-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-a]piridina (13-2).

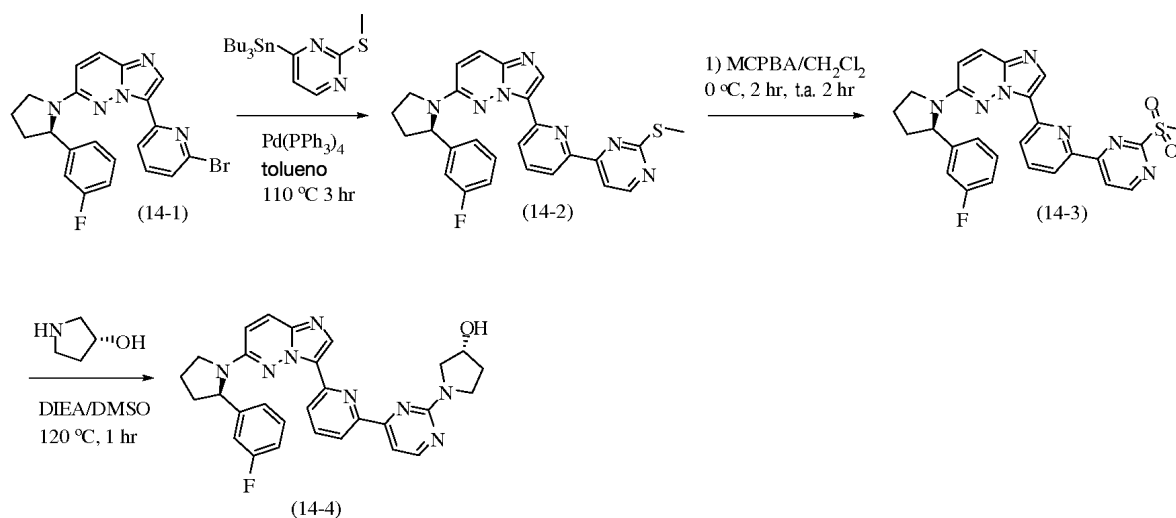
20 En la etapa 13-3, se cargó un vial sellado con 6-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-a]piridina (30 mg, 0.1 mmol), 5-bromo-2-fluorobenzonitrilo (20 mg, 0.1 mmol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (1 mg, 0.005 mmol), Xantfos (6 mg, 0.01 mmol), Cs_2CO_3 (49 mg, 0.15 mmol), Bu_4NHSO_4 (3 mg, 0.01 mmol), y 1,4-dioxano (0.5 mL), y se calentó la mezcla a 90°C durante la noche. Se filtró la mezcla a través de Celite. Se concentró el filtrado y se purificó mediante LC-MS preparativa, para producir 5-(6-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2-fluorobenzonitrilo (13-3). LC-MS: 419.2 (MH^+).

25 Mediante la repetición de los procedimientos descritos en el Ejemplo 13, utilizando los materiales de partida apropiados, se obtuvieron los siguientes los compuestos, como se identifican en la Tabla 6, como ejemplos comparativos.

Tabla 6

No. del compuesto	Estructura	Datos físicos RMN ¹ H 400 MHz (DMSO-d ₆) y/o MS (m/z)
1		419.1 (M+H)
2		427.2 (M+H)
3		409.2 (M+H)

Esquema 14



5 Ejemplo 14

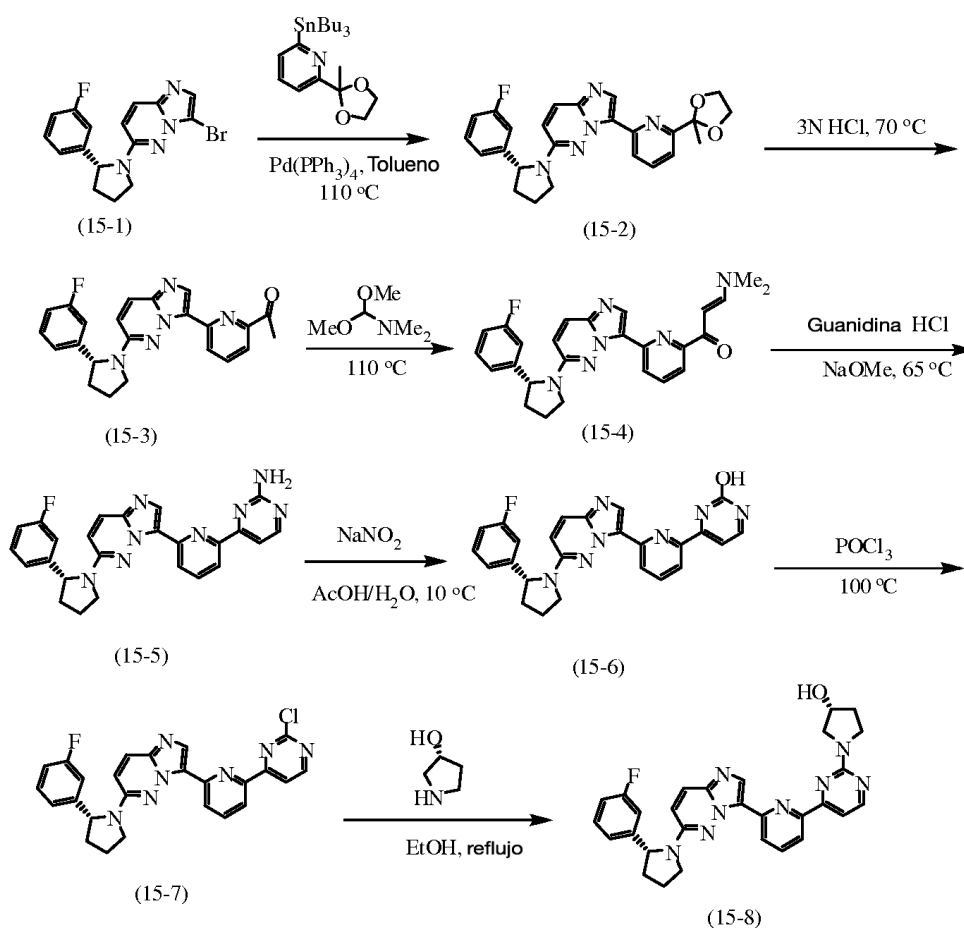
Se sintetizó (R)-1-(4-(6-(6-((R)-2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)piridin-2-il)pirimidin-2-il)pirrolidin-3-ol (14-4) en tres etapas como se muestra en el esquema 14.

10 En la etapa 14-1, se agregaron 2-(metiltio)-4-(tributilestanil)pirimidina (4.3 g, 13.2 mmol), y Pd(PPh₃)₄ (196 mg, 0.17 mmol) a una solución de (R)-3-(6-bromopiridin-2-il)-6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazina (14-1) (1.5 g, 3.4 mmol) en tolueno (35 mL). Se desgasificó la mezcla utilizando N₂ durante 15 minutos, y luego se calentó a 110°C durante 2 horas. Se removieron todos los solventes. Se purificó la mezcla resultante mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc/CH₃OH, gradiente del 0 al 10 por ciento), para producir (R)-6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-(6-(2-(metiltio)pirimidin-4-il)piridin-2-il)imidazo[1,2-b]piridazina (14-2) como una espuma color amarillo claro. LC/MS: 484.2 (MH⁺).

5 En la etapa 14-2, se agregó lentamente una solución de MCPBA (720 mg, 3.2 mmol) en CH₂Cl₂ (15 mL), a una solución de (R)-6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-(6-(2-(metiltio)pirimidin-4-il)piridin-2-il)imidazo[1,2-b]piridazina (14-2) (776 mg, 1.6 mmol) en CH₂Cl₂ (16 mL) a 0°C. Se agitó la mezcla a 0°C durante 1 hora, y luego se calentó a temperatura ambiente. Se agitó luego la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas. Se diluyó la mezcla con CH₂Cl₂ (100 mL), y se lavó con NaOH 1 N (75 mL, 2 veces), y salmuera (75 mL, 2 veces). Se separó la capa orgánica, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. Se purificó la mezcla mediante cromatografía en columna (gel de sílice, CH₂Cl₂/CH₃OH, gradiente de 2 a 5%). Se obtuvo (R)-6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-(6-(2-(metilsulfonil)pirimidin-4-il)piridin-2-il)imidazo[1,2-b]piridazina (14-3) como un sólido de color amarillo claro. LC/MS: 516.2 (MH⁺). También se obtuvo 6-((R)-2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-(6-(2-(metilsulfonil)pirimidin-4-il)piridin-2-il)imidazo[1,2-b]piridazina.

10 En la etapa 14-3, se agregaron (R)pirrolidin-3-ol (136 mg, 1.56 mmol), y DIEA (453 µL, 2.6 mmol) a una solución de (R)-6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-(6-(2-(metilsulfonil)pirimidin-4-il)piridin-2-il)imidazo[1,2-b]piridazina (14-3) (268 mg, 0.52 mmol) en DMSO (3 mL). Se calentó la mezcla a 120°C durante 1 hora. Se diluyó la mezcla con CH₂Cl₂, se lavó con H₂O y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró. La mezcla se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, CH₂Cl₂/CH₃OH, gradiente del 5%), para producir (R)-1-(4-(6-(6-((R)-2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)piridin-2-il)pirimidin-2-il)pirrolidin-3-ol (14-4). LC/MS: 523.2 (MH⁺).

Esquema 15

**Ejemplo 15**

20 También se sintetizó (R)-1-(4-(6-(6-((R)-2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)piridin-2-il)pirimidin-2-il)pirrolidin-3-ol en siete etapas como se muestra en el esquema 15.

25 En la etapa 15-1, se transfirió por medio de una cánula la 2-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)-6-(tributilestanil)piridina (57 g, 124 mmol) en 100 mL de tolueno, bajo una atmósfera de argón, a una suspensión de 3-bromo-6-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazina (15-1) (30 g, 83 mmol), y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (4.8 mg, 4.15 mmol) en 500 mL de tolueno. La mezcla de reacción resultante se calentó a 110°C durante la noche. El progreso de la reacción se controló mediante LC/Masas. Después de completada la reacción, se enfrió el recipiente de reacción a temperatura ambiente y se redujo el solvente hasta 1/3 del volumen original. La purificación se llevó a cabo mediante

5 cromatografía por evaporación instantánea utilizando acetato de etilo puro, para producir la (R)-6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-(6-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)piridin-2-il)imidazo[1,2-b]piridazina (15-2). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.10 (s, 1H), 8.09 (s br, 1H), 7.93 (d, 1H, J = 9.6 Hz), 7.72 (m, 1H), 7.39 (m, 2H), 7.18 (m, 2H), 7.04 (m, 1H), 6.89 (br s, 1H), 5.16 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 4.02 (m, 3H), 3.91 (m, 2H), 3.68 (m, 2H), 2.48 (m, 1H), 2.05 (m, 2H), 1.88 (m, 1H), 1.69 (s, 3H). LCMS: m/z 446.2 (M+1).

10 En la etapa 15-2, se cargó (R)-6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-(6-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)piridin-2-il)imidazo[1,2-b]piridazina (15-2) (30 g, 67.4 mmol) con una mezcla de THF (150 mL) y HCl 2 N (450 mL), y se calentó la solución resultante a 70°C durante la noche. Se utilizó LC/MS para confirmar que la reacción estaba completa. Se neutralizó luego la mezcla de reacción utilizando NaOH 10 N, dando como resultado la formación de la (R)-1-(6-(6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)piridin-2-il)etanona (15-3) como un precipitado de color amarillo pálido, que se filtró y se secó (Nota: obsérvese que el producto necesita estar seco para la etapa 15-3 debido a que cualquier cantidad de agua hace que la reacción se vuelva lenta). RMN ¹H: ppm 8.52 (s, 1H), 8.32 (br s, 1H), 8.10 (d, 1H, J = 10 Hz), 7.96 (br s, 1H), 7.87 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.41 (m, 1H), 7.20 (m, 3H), 7.05 (m, 1H), 5.23 (dd, 1H, J = 8.2 Hz, 2 Hz), 4.06 (m, 1H), 3.72 (q, 1H, J = 8.0 Hz), 2.71 (s, 3H), 2.51 (m, 1H), 2.07 (m, 2H), 1.91 (m, 1H). LCMS: m/z 446.2 (M+1).

15 En la etapa 15-3, se calentó una mezcla de (R)-1-(6-(6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)piridin-2-il)etanona (15-3) (25 g, 62.3 mmol), y dimetilacetal dimetilformamida (300 mL) durante la noche a reflujo, y luego se enfrió a temperatura ambiente. Se removieron los volátiles mediante evaporación giratoria a presión reducida, y se trituraron los residuos sólidos con 200 mL de una mezcla de EtOAc/Hexano (1:5), y se filtraron, para producir la (R,E)-3-(dimetilamino)-1-(6-(6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)piridin-2-il)prop-2-en-1-ona (15-4) como un sólido de color amarillo, que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

20 En la etapa 15-4, se transfirió por medio de una cánula el metóxido de sodio preparado recientemente en metanol (400 mL) a una solución de (R,E)-3-(dimetilamino)-1-(6-(6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)piridin-2-il)prop-2-en-1-ona (15-4) y clorhidrato de guanidina en metanol (200 mL). Se calentó la suspensión resultante durante la noche a 65°C. El progreso de la reacción se controló mediante LC/Masas. Después de que la reacción estuvo completa, se neutralizó la mezcla de reacción con HCl acuoso 4 N, y luego se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Se filtró la mezcla de reacción, para producir la (R)-4-(6-(6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)piridin-2-il)pirimidin-2-amina (15-5) como un sólido de color amarillo. RMN ¹H: ppm 8.42 (d, 1H, J = 4.8 Hz), 8.31 (s, 1H), 8.16 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.96 (d, 1H, J = 10 Hz), 7.89 (m, 1H), 7.64 (d, 1H, J = 4.8 Hz), 7.42 (ddd, 1H, J = 8.0, 8.0, 6.0 Hz), 7.20 (m, 2H), 7.05 (ddd, 1H, J = 8.4, 8.4, 2.0 Hz), 6.91 (br s, 1H), 6.76 (s, 2H), 5.22 (dd, 1H, J = 8.2 Hz, 2.4 Hz), 4.03 (m, 1H), 3.70 (q, 1H, J = 8.4 Hz), 2.51 (s, 1H), 2.06 (m, 2H), 1.90 (m, 1H), 1.18 (d, 1H, J = 6.4 Hz). LCMS: m/z 453.2 (M+1).

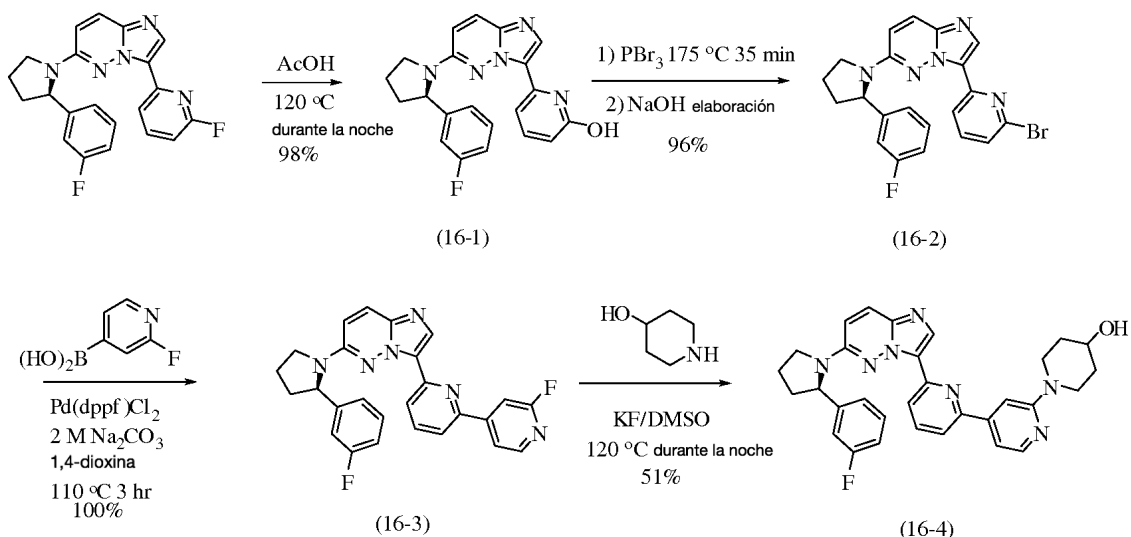
25 En la etapa 15-5, se añadió una solución acuosa de nitrito de sodio (NaNO₂) gota a gota a una solución de (R)-4-(6-(6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)piridin-2-il)pirimidin-2-amina (15-5) (20 g, 44.2 mmol) en AcOH (250 mL) y H₂O (250 mL), mientras se mantenía la temperatura entre 5°C y 10°C. El progreso de la reacción se controló mediante LC/MS. Después de que se completó la reacción, se concentraron los solventes a sequedad, y luego se trató el residuo con K₂CO₃ en metanol. Se neutralizó luego la mezcla resultante con HCl 3 N, se concentró el solvente, y se extrajo luego la mezcla con diclorometano (3 veces). Se secó el extracto sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró a presión reducida, para producir el producto crudo, el cual se purificó mediante cromatografía en columna (10% de metanol en CH₂Cl₂ con cantidades crecientes de metanol hasta el 15%), para producir el (R)-4-(6-(6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)piridin-2-il)pirimidin-2-ol (15-6) como un sólido de color amarillo. RMN ¹H: ppm 12.1 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.16 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.95 (d, 1H, J = 10 Hz), 7.90 (m, 1H), 7.49 (d, 1H, J = 6.4 Hz), 7.42 (ddd, 1H, J = 8.0, 8.0, 6.4 Hz), 7.20 (m, 2H), 7.05 (ddd, 1H, J = 8.4, 8.4, 2.4 Hz), 6.91 (br s, 1H), 5.2 (dd, 1H, J = 8.2 Hz, 2.4 Hz), 4.02 (m, 1H), 3.69 (q, 1H, J = 8.0 Hz), 2.49 (m, 2H), 2.05 (m, 2H), 1.89 (m, 1H). LCMS: 454.2 (M+1).

35 En la etapa 15-6, se cargó el (R)-4-(6-(6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)piridin-2-il)pirimidin-2-ol (15-6) (15 g, 33.2 mmol) con POCl₃ (200 mL), y luego se calentó durante la noche a 100°C. El progreso de la reacción se controló mediante LC/MS. Después de que la reacción estuvo completa, se removieron los residuos volátiles mediante destilación a presión reducida. Después de la remoción de la mayor parte del POCl₃, se disolvieron los sólidos resultantes con diclorometano y se neutralizaron con K₂CO₃ acuoso. Los solventes orgánicos se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron con un evaporador rotatorio a presión reducida, para producir sólidos crudos de color amarillo, que se purificaron mediante cromatografía en columna (5% de metanol en CH₂Cl₂), para producir la (R)-3-(6-(2-cloropirimidin-4-il)pirimidin-2-il)-6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazina (15-7) como un sólido de color amarillo. RMN ¹H: ppm 8.93 (d, 1H, J = 4.8 Hz), 8.58 (d, 1H, J = 2.8 Hz), 8.41 (s, 1H), 8.34 (br s, 1H), 8.22 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.95 (m, 2H), 7.41 (ddd, 1H, J = 8.0, 8.0, 6.4 Hz), 7.20 (m, 2H), 7.05 (ddd, 1H, J = 8.4, 8.4, 2.4 Hz), 6.92 (br s, 1H), 5.21 (dd, 1H, J = 8.2 Hz, 2.4 Hz), 4.03 (m, 1H), 3.70 (q, 1H, J = 8.0 Hz), 2.47 (m, 2H), 2.06 (m, 2H), 1.90 (m, 1H). LCMS: 472.2 (M+1).

40 En la etapa 15-7, se agregó (R)-3-hidroxi pirrolidina a una solución de la (R)-3-(6-(2-cloropirimidin-4-il)pirimidin-2-il)-6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazina (15-7) (10 g, 21.2 mmoles) en etanol (100 mL), y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 7 horas. Se removieron los residuos volátiles por medio de un evaporador rotatorio a presión reducida, seguido por cromatografía en columna, para producir el (R)-1-(4-(6-(6-(R)-2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)piridin-2-il)pirimidin-2-il)pirrolidin-3-ol como un sólido de color amarillo

pálido. RMN ¹H: ppm 8.51 (d, 1H, J = 5.2 Hz), 8.32 (s, 1H), 8.30 (br s, 1H), 8.24 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.93 (d, 1H, J = 10 Hz), 7.86 (m, 1H), 7.65 (d, 1H, J = 4.8 Hz), 7.40 (ddd, 1H, J = 8.0, 8.0, 6.4 Hz), 7.20 (s, 1H), 7.17 (m, 1H), 7.04 (ddd, 1H, J 8.4, 8.4, 2.4 Hz), 6.85 (br s, 1H), 5.17 (dd, 1H, J = 8.2 Hz, 2.4 Hz), 5.01 (d, 1H, J = 3.2 Hz), 4.43 (br s, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.65 (m, 5H), 2.45 (m, 1H), 2.05 (m, 3H), 1.89 (m, 2H). RMN ¹³C: ppm 163.58, 162.17, 161.16, 160.15, 159.14, 153.65, 151.80, 147.53, 147.13(d, J = 25.6 Hz), 137.66, 133.20, 130.39 (d, J = 30.4 Hz), 126.44, 126.06, 121.64, 120.67, 118.52, 113.45 (d, J = 83.2 Hz), 112.40 (d, J = 87.6 Hz), 110.31, 104.90, 69.10, 61.26, 54.82, 48.39, 44.42, 35.27, 33.47, 22.66. LCMS: 523.2 (M+1).

Esquema 16



10 Ejemplo 16

Se sintetizó (R)-1-(6-(6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-2,4'-bipiridin-2'-il)piperidin-4-ol (16-4) en cuatro etapas como se muestra en el esquema 16.

En la etapa 16-1, se calentó una suspensión de (R)-6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-(6-fluoropiridin-2-il)imidazo[1,2-b]piridazina (16 g, 42 mmol) en ácido acético (150 mL) durante la noche a 120°C (aproximadamente 20 horas). La suspensión se volvió transparente después del calentamiento. Se concentró la mezcla al vacío, para producir un aceite color marrón. Se disolvió el aceite en CH₂Cl₂ (750 mL), y se lavó con NaHCO₃ saturado (300 mL, 3 veces), y salmuera (300 mL, 2 veces). Se separó la capa orgánica, se secó sobre (Na₂SO₄), y se concentró para producir 15.5 g del (R)-6-(6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)piridin-2-ol (16-1) crudo, el cual se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC/MS: 376.2 (M+H⁺).

En la etapa 16-2, se calentó una suspensión de (R)-6-(6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)piridin-2-ol (16-1) crudo (13.3 g, 35.4 mmol) en PBr₃ (25 mL) a 175°C durante 35 minutos. Mientras la mezcla estaba caliente, se vertió en NaOH 2 N (1.2 L) enfriado con hielo. Se recolectó el sólido mediante filtración y se lavó con H₂O. Se secó el producto final bajo un alto vacío durante la noche para producir la (R)-3-(6-bromopiridin-2-il)-6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazina (16-2) como un sólido de color amarillo claro, el cual se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC/MS: 438.2 (M+H⁺).

En la etapa 16-3, se agregaron ácido 2-fluoropiridin-4-il-borónico (97%) (9.6 g, 66 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (1.3 g, 1.65 mmol), y Na₂CO₃ 2 N (50 mL, 99 mmol) a una suspensión de (R)-3-(6-bromopiridin-2-il)-6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazina (16-2) (145 g, 33 mmol) en 1,4-dioxano (250 mL). Se desgasificó la mezcla durante 15 minutos utilizando N₂ y luego se calentó a 110°C durante 3 horas. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite, y se enjuagó con acetato de etilo (EtOAc). Se lavó el filtrado con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró, para producir la (R)-3-(2'-fluoro-2,4'-bipiridin-6-il)-6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazina (16-3) como un aceite oscuro, el cual se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC/MS: 455.2 (M+H⁺).

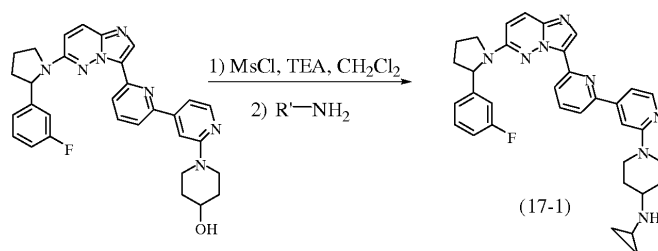
En la etapa 16-4, se agregaron fluoruro de potasio (10 g, 175 mmol), y 4-hidroxipiperidina (10.6 g, 105 mmol) a una solución de (R)-3-(2'-fluoro-2,4'-bipiridin-6-il)-6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazina (16-3) cruda (16.1 g, 35 mmol) en DMSO (100 mL). Se calentó la mezcla durante la noche a 120°C (aproximadamente 14 horas). Se filtró la mezcla a través de una almohadilla de Celite y se enjuagó con EtOAc (1 L). Se lavó el filtrado con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró, para producir un aceite oscuro. La mezcla se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, CH₂Cl₂/CH₃OH, gradiente del 5% al 15%), para proporcionar el (R)-1-(6-(6-(2-(3-

fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-2,4'-bipiridin-2'-il)piperidin-4-ol (16-4), el cual se trituró a partir de CH_2Cl_2 , se filtró, y se secó bajo un alto vacío. RMN ^1H (400 MHz, DMSO, ppm): δ 8.30 (s, 1H), 8.22 (d, 1H, $J = 5.2$ Hz), 8.10 - 8.24 (bs, 1H), 7.90 - 7.98 (m, 2H), 7.76 - 7.86 (bs, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.40 (q, 1 H, $J = 7.4$ Hz), 7.34 (d, 1H, $J = 5.2$ Hz), 7.04 (t, 1H, $J = 8$ Hz), 6.80 - 6.94 (bs, 1H), 5.19 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 4.71 (d, 1H, $J = 4$ Hz), 4.10 - 4.18 (m, 2H), 3.93 - 4.06 (m, 1H), 3.65 - 3.75 (m, 2H), 3.10 - 3.20 (m, 2H), 1.98 - 2.10 (m, 2H), 1.78 - 1.92 (m, 3H), LC/MS: 536.2 ($\text{M}+\text{H}^+$), 1.34 - 1.45 (m, 2H). RMN ^{13}C (400 MHz, DMSO, ppm): 163.53, 161.11, 159.53, 153.95, 151.76, 148.27 (d, $J = 34.7$ Hz), 147.69, 147.10 (d, $J = 25.6$ Hz), 146.92, 137.61, 133.14 (d, $J = 23.2$ Hz), 130.34 (d, $J = 32.4$ Hz), 126.54, 126.04, 121.56, 119.26, 118.75, 113.40 (d, $J = 83.6$ Hz), 112.41 (d, $J = 86.0$), 110.26, 109.86, 103.75, 66.34, 61.24, 48.37, 42.72, 35.12, 33.71, 22.65.

5

10

Esquema 17

**Ejemplo 17**

Se sintetizó la (N-ciclopropil-1-(6-(6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-2,4'-bipiridin-2'-il)piperidin-4-amina) como se muestra en el esquema 17.

15

20

25

30

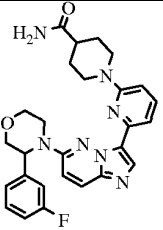
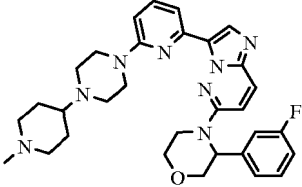
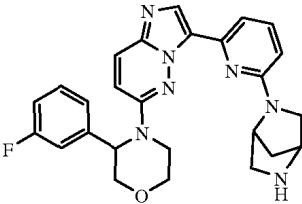
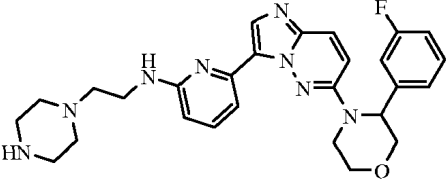
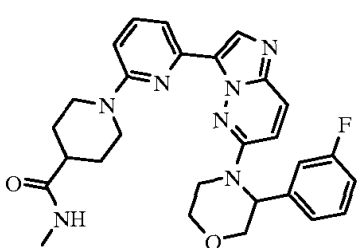
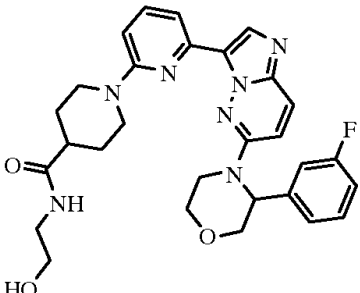
Se preparó la (N-ciclopropil-1-(6-(6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-2,4'-bipiridin-2'-il)piperidin-4-amina) de la siguiente forma. A un matraz de reacción de 20 mL, se le agregó el 1-(6-(6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-2,4'-bipiridin-2'-il)piperidin-4-ol (30 mg, 0.056 mmol), y 0.8 mL de cloruro de metileno. Se cargó esta solución con trietilamina (0.10 mL, 0.69 mmol) y, mediante adición gota a gota, cloruro de metanosulfonilo (MsCl , aproximadamente 20 mg, 0.18 mmol). Se agitó la solución resultante durante 2 horas, seguido por la inactivación con agua, extracción con acetato de etilo (30 mL, 3 veces), y se transfirieron los extractos orgánicos a un recipiente resellable con un volumen de 10 mL. Se cargó el residuo en el recipiente con 2 mL de ciclopropilamina (exceso, cosolvente), y 0.5 mL de THF. Se selló el recipiente y se calentó durante 6 horas a 90°C . Después de enfriarse, se concentró el contenido del recipiente hasta un volumen de 1 mL, y se lo sometió directamente a separación en fase inversa (soporte C-18, gradiente del 10 al 70%, acetonitrilo : agua), para producir la (N-ciclopropil-1-(6-(6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-2,4'-bipiridin-2'-il)piperidin-4-amina). RMN ^1H (400 MHz, D_3 acetonitrilo) - ppm 8.71 (br s, 1H), 8.41 (s, 1H) 8.26 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.99 (app d, $J = 6.7$ Hz, 2H), 7.85 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H), 7.73 (br s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.42 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 7.39 (app q, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.05 (dt, $J = 8.6, 1.9$ Hz, 1H), 6.99-6.82 (m, 1H), 5.27 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 4.54 (app d, $J = 10$ Hz, 2H), 4.00 (app q, $J = 3.9$ Hz, 1H), 3.69 - 3.62 (m, 1H), 3.46 (app d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 2.98 (app q, $J = 4.2$ Hz, 2H), 2.73 (br s, 2H), 2.47 - 2.35 (m, 1H), 2.13 (app dd, $J = 5.6$ Hz, 2H), 2.08 - 2.03 (m, 2H), 1.89 - 1.86 (m, 1H), 0.82 - 0.66 (m, 5H). LRMS observada m/z 575.3 ion principal (calculado para $\text{M}+\text{H}$, 575.3).

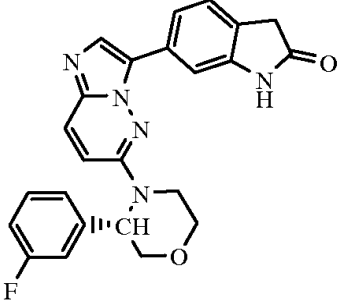
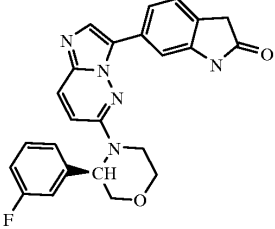
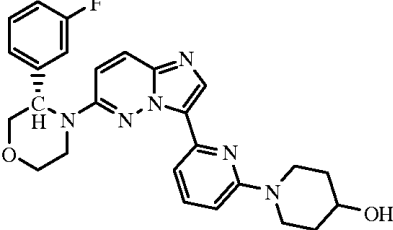
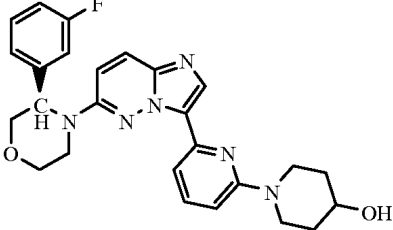
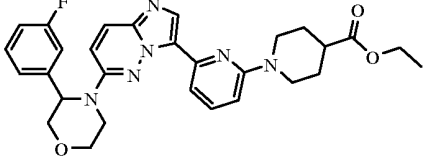
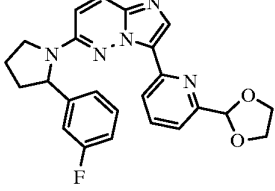
Los compuestos representativos adicionales, preparados siguiendo los procedimientos descritos anteriormente, se exponen en la Tabla 7. Los compuestos 140 a 266 son compuestos comparativos. El resto son compuestos de la Fórmula I.

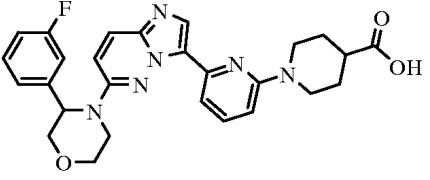
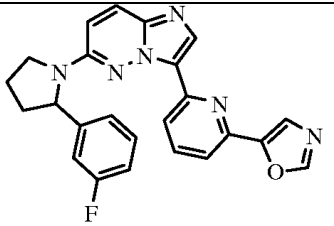
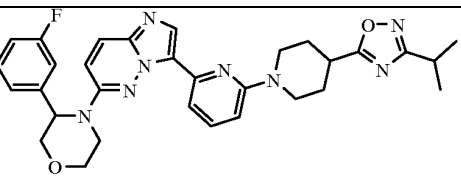
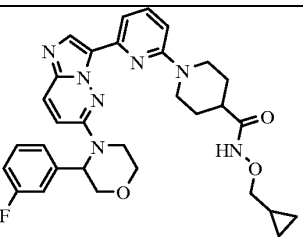
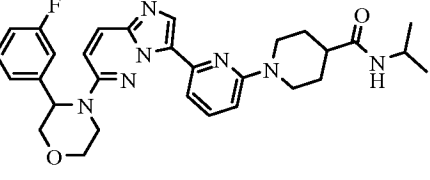
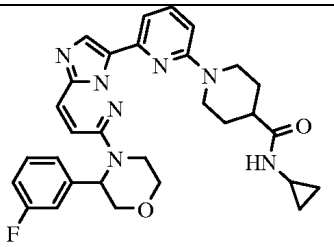
35

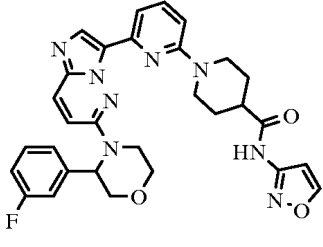
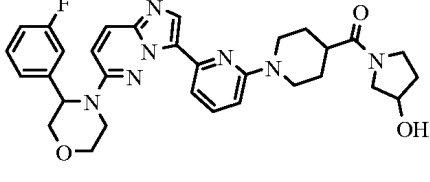
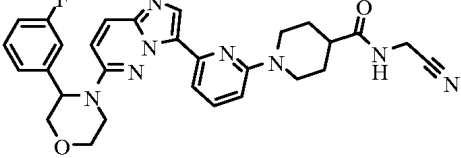
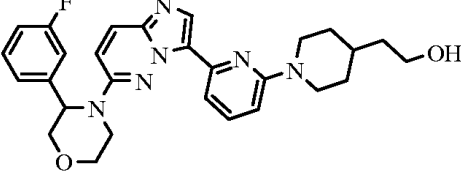
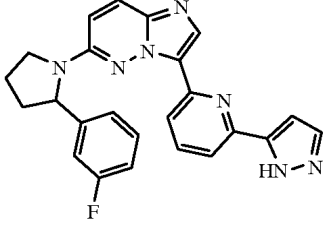
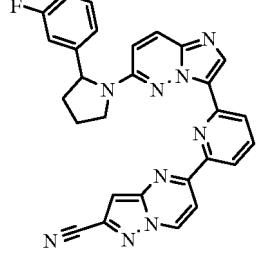
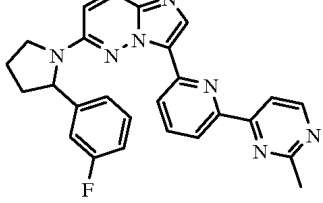
Tabla 7

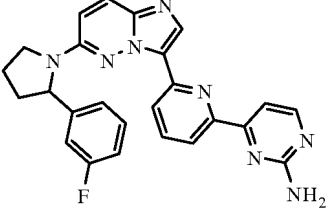
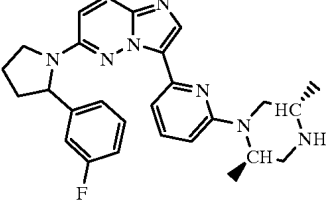
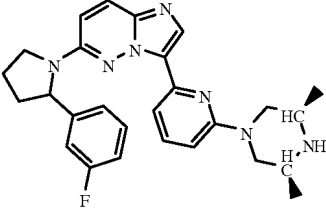
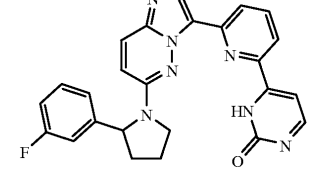
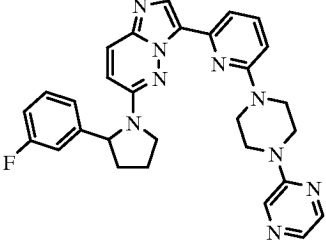
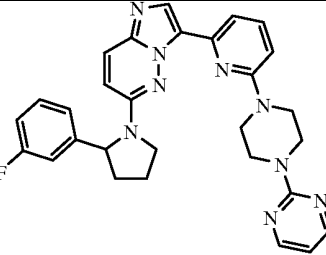
Compuesto número	Estructura	Datos físicos RMN ¹ H 400 MHz (DMSO-d ₆) y/o MS (m/z)
1		RMN ¹ H (400 MHz, MeOH-d ₄) δ 7.99 (s, 1H), 7.71(d, 1H, J = 10.0 Hz), 7.46 (m, 2H), 7.19 (m, 1H), 7.11 (m, 3H), 6.83 (m, 1H), 6.65 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 5.01 (t, 1H, J = 3.6 Hz), 4.10 (m, 3H), 4.00 (m, 2H), 3.77 (m, 3H), 3.59 (m, 1H), 3.03 (m, 1H), 1.91 (s, 1H), 1.84 (m, 2H), 1.44 (m, 2H) MS (m/z): 474.53
2		MS (m/z): 389.42
3		MS (m/z): 439.49
4		RMN ¹ H (400 MHz, CHCl ₃ -d ₃) δ 8.54(d, 1H, J = 10.0 Hz), 8.23 (s, 1H), 7.46 (m, 2H), 7.23 (m, 1H), 7.12 (d, 1H, J = 10.4 Hz), 7.05 (m, 2H), 6.91 (m, 1H), 6.65 (m, 1H), 5.09 (t, 1H, J = 2.8 Hz), 4.34 (m, 2H), 4.24 (dd, 1H, J = 12.0, 2.0 Hz), 4.12 (dt, 1H, J = 11.2, 2.8 Hz), 4.05 (dd, 1H, J = 12.8, 3.6 Hz), 3.92 (dt, 1H, J = 12.8, 2.8 Hz), 3.82 (ddd, 1H, J = 11.2, 11.2, 3.2 Hz), 3.65 (m, 2H), 3.48 (d, 2H, J = 6.0 Hz), 3.30 (brs, 1H), 2.82 (ddd, 1H, J = 12.4, 12.4, 1.6 Hz), 1.73 (m, 1H), 1.24 (m, 3H), 0.80 (m, 1H) MS (m/z): 488.56
5		RMN ¹ H (400 MHz, CHCl ₃ -d ₃) δ 8.41(d, 1H, J = 10.0 Hz), 8.20 (s, 1H), 7.64 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.58 (t, 1H, J = 8.0 Hz), 7.24 (m, 1H), 7.13 (d, 1H, J = 10.0 Hz), 7.05 (m, 1H), 6.91 (m, 1H), 6.67 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 5.09 (t, 1H, J = 2.8 Hz), 4.23 (dd, 2H, J = 12.0, 2.4 Hz), 4.12 (dt, 2H, J = 12.8, 3.2 Hz), 4.05 (dd, 2H, J = 12.0, 4.0 Hz), 3.99 (m, 3H), 3.90 (dt, 2H, J = 13.2, 2.8 Hz), 3.82 (ddd, 2H, J = 10.4, 10.4, 3.2 Hz), 3.66 (m, 3H), 3.17 (m, 3H) MS (m/z): 503.57
6		MS (m/z): 501.55

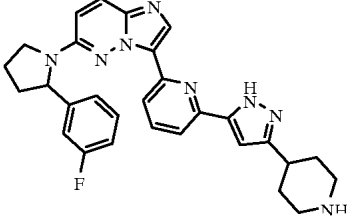
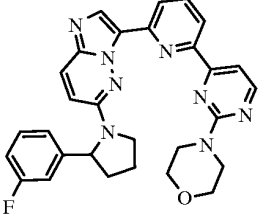
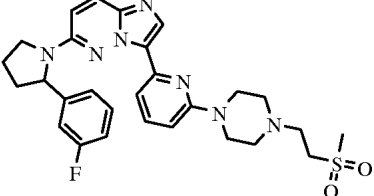
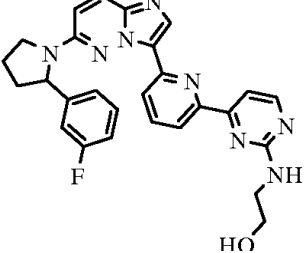
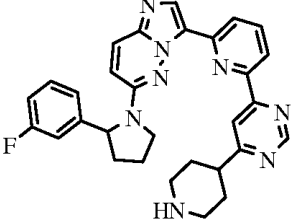
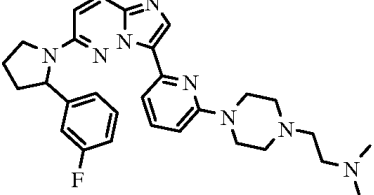
Compuesto número	Estructura	Datos físicos RMN 1H 400 MHz (DMSO-d6) y/o MS (m/z)
7		MS (m/z): 501.55
8		MS (m/z): 556.68
9		RMN ¹ H (400 MHz, MeOH-d4) d 8.19 (s, 1H), 7.74 (d, 1H, J = 10.0 Hz), 7.51 (t, 1H, J = 8.8 Hz), 7.42 (ddd, 1H, J = 8.0, 8.0, 2.8 Hz), 7.17 (m, 1H), 7.08 (m, 2H), 6.84 (ddd, 1H, J = 8.4, 8.4, 2.0 Hz), 6.76 (d, 1H, J = 9.6 Hz), 6.23 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 5.00 (m, 1H), 4.11 (dd, 1H, J = 13.2, 3.2 Hz), 4.03 (m, 2H), 3.80 (m, 3H), 3.59 (m, 2H), 3.28 (d, 1H, J = 9.6 Hz), 3.08 (s, 2H), 1.85 (m, 1H) MS (m/z): 471.53
10		MS (m/z): 502.59
11		RMN ¹ H (400 MHz, MeOH-d4) d 8.10 (s, 1H), 7.82 (d, 1H, J = 10.0 Hz), 7.57 (m, 2H), 7.32 (m, 1H), 7.20 (m, 3H), 6.91 (m, 1H), 6.76 (d, 1H, J = 8.40 Hz), 5.22 (t, 1H, J = 3.2 Hz), 4.49 (d, 2H, J = 13.2 Hz), 4.20 (dd, 1H, J = 12.0, 3.2 Hz), 4.11 (m, 2H), 3.90 (m, 2H), 3.70 (m, 1H), 2.88 (ddd, 2H, J = 12.4, 12.4, 2.4 Hz), 2.72 (s, 3H), 2.72 (s, 1H), 1.84 (m, 2H), 1.74 (m, 2H) MS (m/z): 515.58
12		RMN ¹ H (400 MHz, MeOH-d4) d 8.18 (s, 1H), 7.73 (d, 1H, J = 10.0 Hz), 7.53 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.45 (t, 1H, J = 8.0 Hz), 7.17 (m, 1H), 7.07 (m, 2H), 6.84 (m, 1H), 6.76 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 6.54 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 6.16 (t, 1H, J = 4.2 Hz), 5.00 (t, 1H, J = 3.6 Hz), 4.38 (d, 2H, J = 12.4 Hz), 4.11 (dd, 1H, J = 12.0, 3.6 Hz), 4.03 (m, 2H), 3.80 (m, 2H), 3.66 (t, 2H, J = 4.8), 3.60 (m, 1H), 3.37 (m, 1H), 2.83 (m, 2H), 2.31 (m, 1H), 1.80 (m, 2H), 1.74 (m, 2H), 1.18 (m, 1H) MS (m/z): 545.61

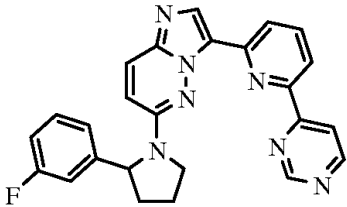
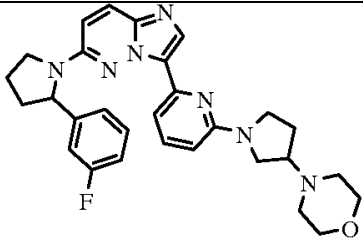
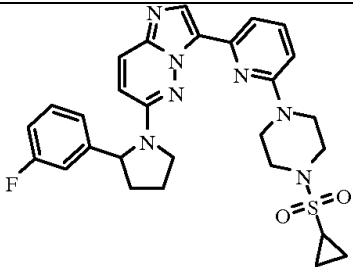
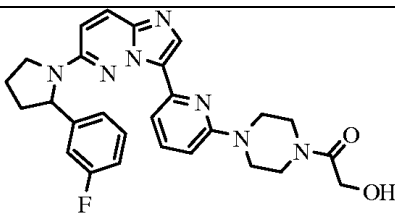
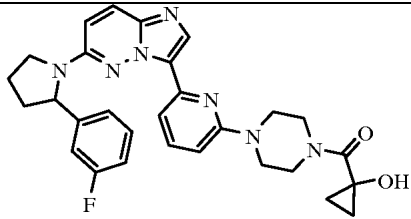
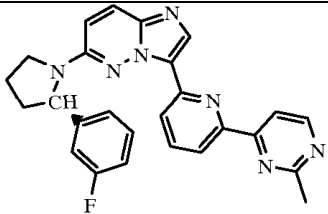
Compuesto número	Estructura	Datos físicos RMN 1H 400 MHz (DMSO-d6) y/o MS (m/z)
13		MS (m/z): 429.45
14		MS (m/z): 429.45
15		MS (m/z): 474.53
16		MS (m/z): 474.53
17		MS (m/z): 530.59
18		MS (m/z): 431.46

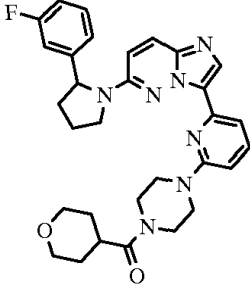
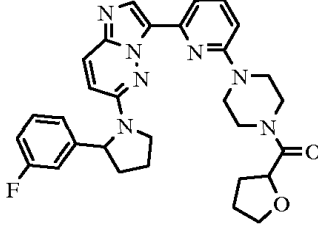
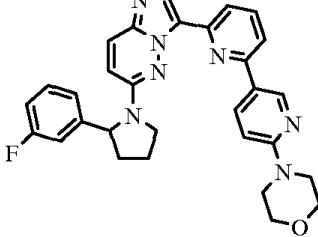
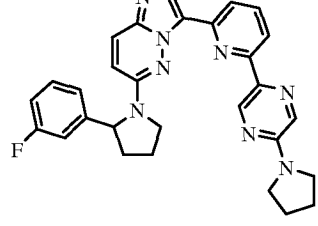
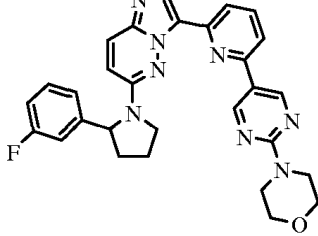
Compuesto número	Estructura	Datos físicos RMN 1H 400 MHz (DMSO-d6) y/o MS (m/z)
19		MS (m/z): 502.54
20		MS (m/z): 426.45
21		MS (m/z): 568.64
22		MS (m/z): 571.65
23		<p>RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d6) d 8.12 (s, 1H), 8.09 (d, 1H, J = 6.0 Hz), 7.67 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.56 (m, 2H), 7.09 (m, 4H), 7.04 (ddd, 1H, J = 8.4, 8.4, 2.4 Hz), 6.78 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 5.30 (s, 1H), 4.40 (d, 2H, J = 11.6 Hz), 4.19 (dd, 1H, J = 12.0, 2.0 Hz), 4.02 (m, 3H), 3.80 (m, 2H), 3.60 (m, 1H), 2.82 (t, 2H, J = 12.0 Hz), 2.34 (m, 1H), 1.70 (m, 2H), 1.56 (m, 2H), 1.03 (d, 6H, J = 6.4 Hz)</p> <p>MS (m/z): 543.64</p>
24		MS (m/z): 541.62

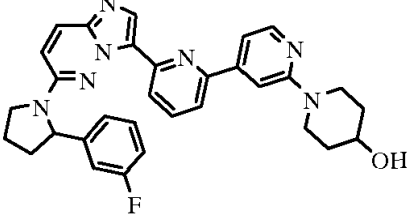
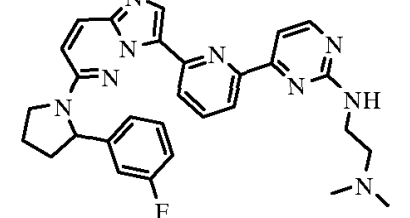
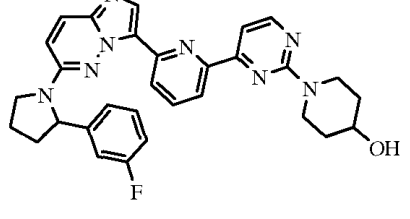
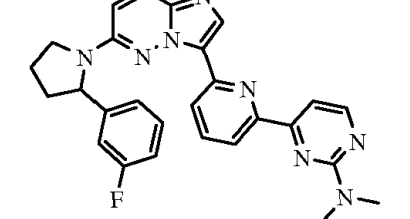
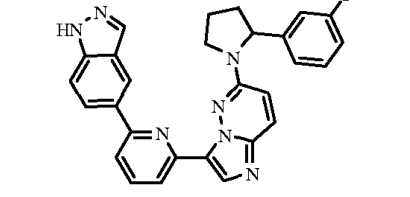
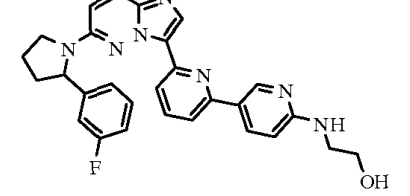
Compuesto número	Estructura	Datos físicos RMN 1H 400 MHz (DMSO-d6) y/o MS (m/z)
25		MS (m/z): 568.60
26		MS (m/z): 571.65
27		MS (m/z): 540.59
28		MS (m/z): 502.58
29		RMN ¹ H (400 MHz, MeOH-d ₄) d 8.33 (s, 1H), 8.03 (s br, 1H), 7.75 (d, 1H, J = 9.6 Hz), 7.60 (m, 2H), 7.46 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.26 (m, 1H), 7.09 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 6.91 (m, 2H), 6.73 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 6.55 (d, 1H, J = 10.0 Hz), 5.03 (dd, 1H, J = 8.0, 2.4 Hz), 3.91 (m, 1H), 3.68 (q, 1H, J = 8.8 Hz), 2.44 (m, 1H), 2.06 (m, 2H), 1.97 (m, 2H) MS (m/z): 425.46
30		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) d 9.01 (d, 1H, J = 4.8 Hz), 8.99 (s, 1H), 8.82 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 8.52 (s br, 1H), 8.23 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 8.07 (m, 3H), 7.43 (m, 1H), 7.22 (m, 2H), 7.07 (m, 2H), 5.25 (dd, 1H, J = 8.0, 2.4 Hz), 4.07 (m, 1H), 3.74 (q, 1H, J = 8.0 Hz), 2.47 (m, 1H), 2.08 (m, 2H), 1.92 (m, 1H) MS (m/z): 501.52
31		MS (m/z): 451.50

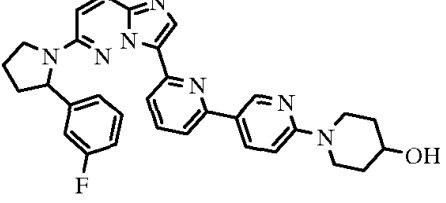
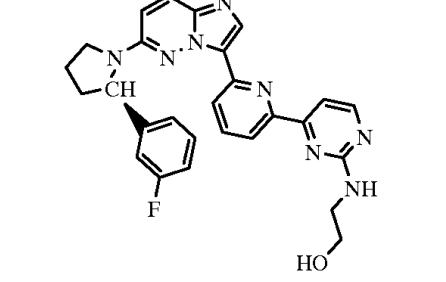
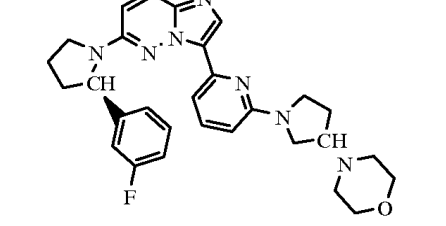
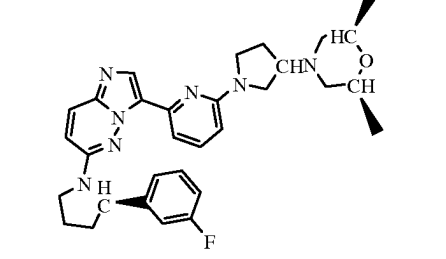
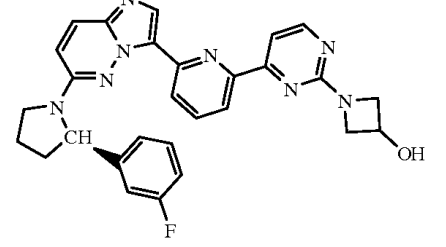
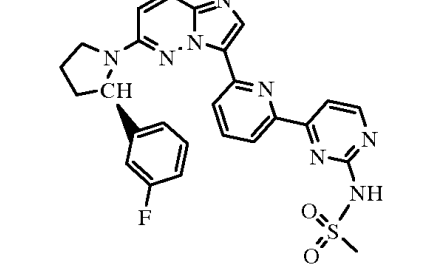
Compuesto número	Estructura	Datos físicos RMN 1H 400 MHz (DMSO-d6) y/o MS (m/z)
32		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d6) d 8.42 (d, 1H, J = 4.8 Hz), 8.26 (s br, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.15 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.95 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.89 (m, 1H), 7.64 (d, 1H, J = 4.8 Hz), 7.41 (ddd, 1H, J = 8.0, 6.4, 6.4 Hz), 7.20 (m, 2H), 7.05 (ddd, 1H, J = 8.4, 8.4, 2.4 Hz), 6.90 (s br, 1H), 6.76 (s, 2H), 5.22 (dd, 1H, J = 8.4, 2.8 Hz), 4.03 (m, 1H), 3.70 (q, 1H, J = 8.4 Hz), 2.47 (m, 1H), 2.06 (m, 2H), 1.89 (m, 1H) MS (m/z): 452.49
33		MS (m/z): 471.57
34		MS (m/z): 471.57
35		MS (m/z): 453.47
36		MS (m/z): 521.59
37		MS (m/z): 521.59

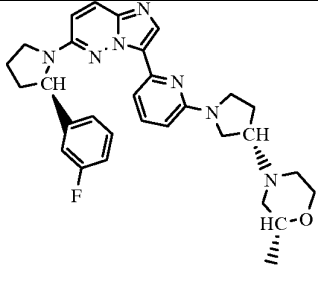
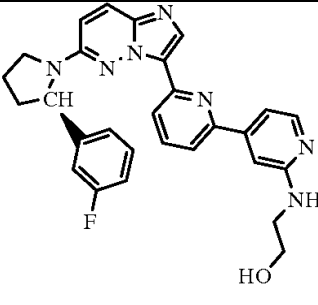
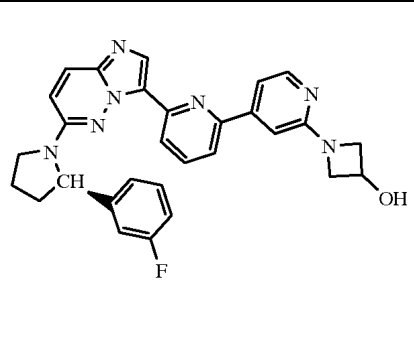
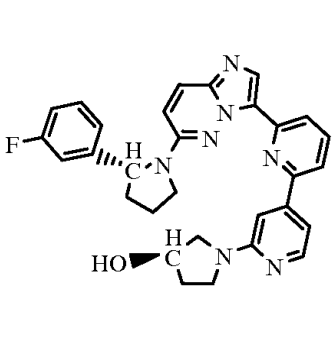
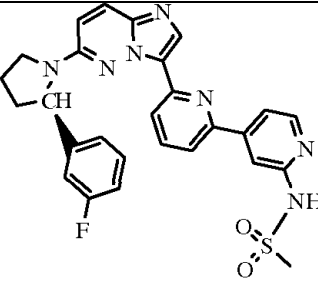
Compuesto número	Estructura	Datos físicos RMN 1H 400 MHz (DMSO-d6) y/o MS (m/z)
38		MS (m/z): 508.59
39		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d6) 8.64 (d, 1H, J = 4.8 Hz), 8.40 (s, 1H), 8.35 (s br, 1H), 8.34 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 8.01 (d, 1H, J = 10.0 Hz), 7.96 (m, 1H), 7.81 (d, 1H, J = 4.8 Hz), 7.46 (m, 1H), 7.26 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.10 (m, 1H), 6.96 (s br, 1H), 5.27 (dd, 1H, J = 8.0, 2.8 Hz), 4.09 (m, 1H), 3.89 (t, 4H, J = 4.8 Hz), 3.78 (m, 5H), 2.53 (m, 1H), 2.12 (m, 2H), 1.95 (m, 1H) MS (m/z): 522.58
40		MS (m/z): 549.66
41		MS (m/z): 496.54
42		MS (m/z): 520.60
43		MS (m/z): 514.64

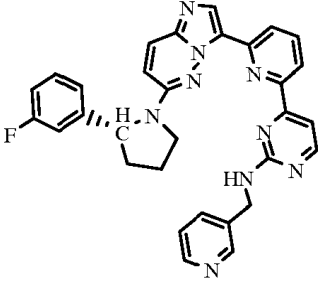
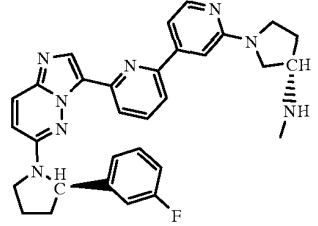
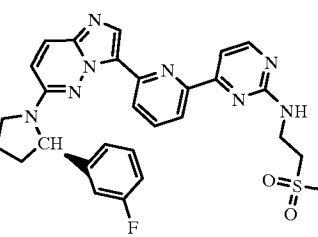
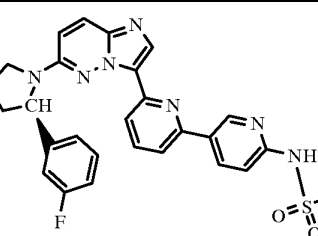
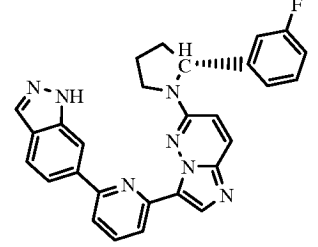
Compuesto número	Estructura	Datos físicos RMN 1H 400 MHz (DMSO-d6) y/o MS (m/z)
44		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d6) 9.38 (d, 1H, J = 1.2 Hz), 9.05 (d, 1H, J = 5.2 Hz), 8.64 (dd, 1H, J = 9.2, 1.2 Hz), 8.46 (s, 1H), 8.36 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 8.01 (d, 1H, J = 10.0 Hz), 7.96 (m, 1H), 7.47 (ddd, 1H, J = 8.0, 6.4, 6.4 Hz), 7.26 (m, 3H), 7.11 (ddd, 1H, J = 8.4, 8.4, 2.4 Hz), 6.98 (s br, 1H), 5.27 (dd, 1H, J = 8.0, 2.4 Hz), 4.09 (m, 1H), 3.76 (t, 4H, J = 9.2 Hz), 2.53 (m, 1H), 2.12 (m, 2H), 1.95 (m, 1H) MS (m/z): 437.47
45		MS (m/z): 513.61
46		MS (m/z): 547.65
47		MS (m/z): 501.55
48		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d6) d 8.10 (s, 1H), 7.89 (d, 1H, J = 6.0 Hz), 7.54 (m, 2H), 7.39 (m, 1H), 7.17 (m, 2H), 7.04 (m, 1H), 6.81 (m, 2H), 6.40 (s, 1H), 5.18 (dd, 1H, J = 8.0, 2.4 Hz), 4.00 (m, 1H), 3.69 (m, 9H), 2.45 (m, 2H), 1.87 (m, 1H), 0.96 (m, 2H), 0.80 (m, 2H) MS (m/z): 527.59
49		MS (m/z): 451.50

Compuesto número	Estructura	Datos físicos RMN 1H 400 MHz (DMSO-d6) y/o MS (m/z)
50		<p>RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d6) d 8.09 (s, 1H), 7.90 (d, 1H, J = 10.0 Hz), 7.53 (m, 2H), 7.38 (m, 1H), 7.16 (m, 2H), 7.03 (m, 1H), 6.82 (s br, 1H), 6.77 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 5.17 (dd, 1H, J = 8.4, 2.8 Hz), 4.00 (m, 1H), 3.86 (m, 2H), 3.59 (m, 8H), 3.40 (m, 3H), 2.94 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 2.04 (m, 2H), 1.87 (m, 1H), 1.58 (m, 4H)</p> <p>MS (m/z): 555.65</p>
51		<p>RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d6) d 8.15 9s, 1H), 7.95 (d, 1H, J = 9.6 Hz), 7.65 (d, 2H), 7.44 (d, 1H), 7.22 (m, 2H), 7.09 (m, 1H), 6.84 (m, 2H),</p> <p>5.23 (dd, 1H, J = 8.0, 2.4 Hz), 4.78 (dd, 1H, J = 8.0, 5.6 Hz), 4.05 (m, 1H), 3.70 (m, 11H), 2.50 (m, 1H), 2.09 (m, 4H), 1.91 (m, 3H)</p> <p>MS (m/z): 541.62</p>
52		<p>MS (m/z): 521.59</p>
53		<p>MS (m/z): 506.58</p>
54		<p>RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d6) d 9.17 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.11 (s br, 1H), 7.94 9d, 1H, J = 10.0 Hz), 7.78 (m, 2H), 7.41 (m, 2H), 7.20 (m, 2H), 7.05 (m, 1H), 6.88 (m, 1H), 5.21(dd, 1H, J = 8.0, 2.4 Hz), 4.00 (m, 1H), 3.80 (m, 4H), 3.69 (m, 5H), 2.57 (m, 1H), 2.06 (m, 2H), 1.89 (m, 1H)</p> <p>MS (m/z): 522.58</p>

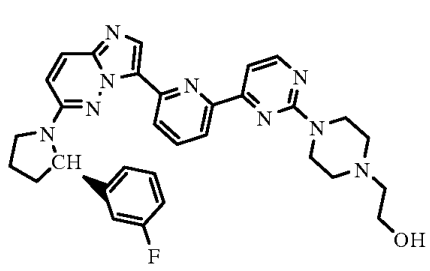
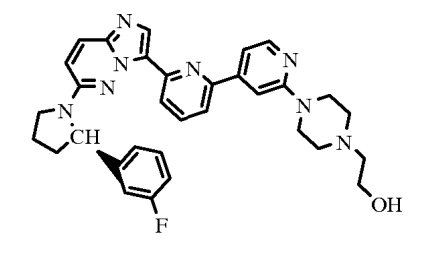
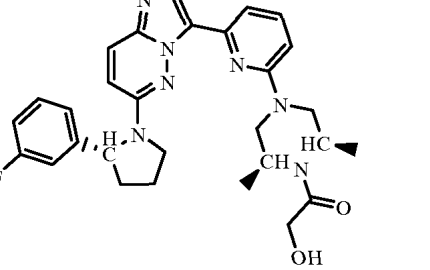
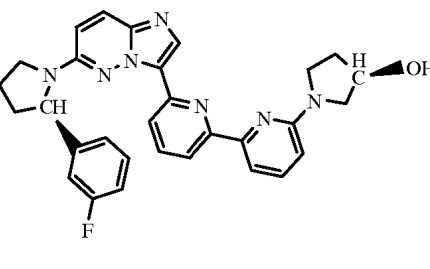
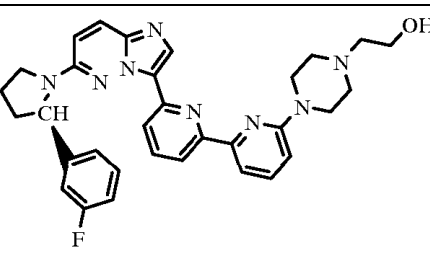
Compuesto número	Estructura	Datos físicos RMN 1H 400 MHz (DMSO-d6) y/o MS (m/z)
55		MS (m/z): 536.61
56		MS (m/z): 523.61
57		MS (m/z): 536.60
58		MS (m/z): 480.54
59		MS (m/z): 475.52
60		MS (m/z): 495.55

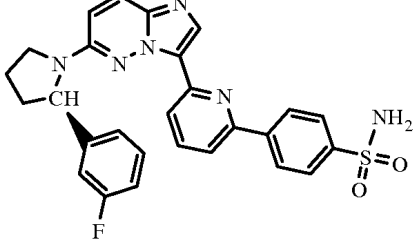
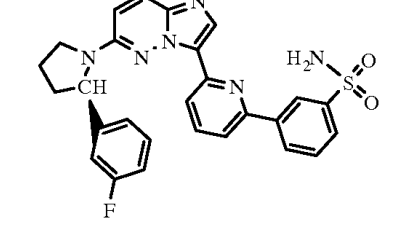
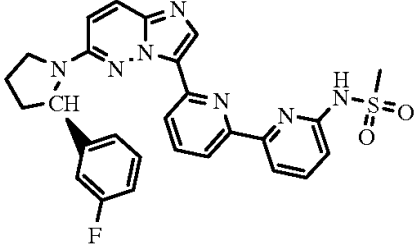
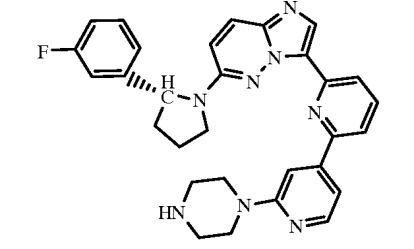
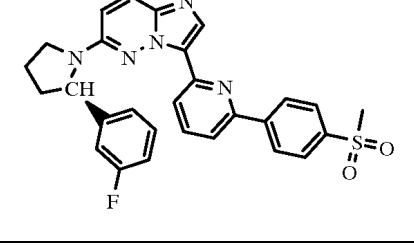
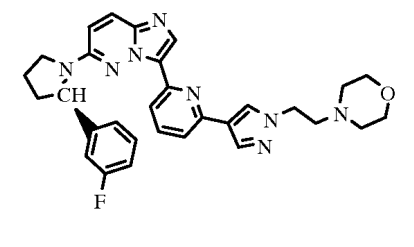
Compuesto número	Estructura	Datos físicos RMN 1H 400 MHz (DMSO-d6) y/o MS (m/z)
61		MS (m/z): 535.61
62		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d6) d 8.46 (d, 1H, J = 4.8 Hz), 8.32 (s, 1H), 8.22 (s br, 1H), 7.95 (d, 1H, J = 6.0 Hz), 7.89 (m, 1H), 7.65 (d, 1H, J = 4.2 Hz), 7.42 (m, 1H), 7.19 (m, 3H), 7.05 (ddd, 1H, J = 8.0, 8.0, 2.0 Hz), 6.90 (m, 1H), 5.20 (m, 1H), 4.74 (t, 1H, J = 5.6 Hz), 4.03 (m, 1H), 3.70 (q, 1H, J = 8.4 Hz), 3.60 (m, 2H), 3.47 (s br, 2H), 3.34 (s, 1H), 2.49 (m, 1H), 2.06 (m, 2H), 1.95 (m, 1H) MS (m/z): 496.54
63		MS (m/z): 513.61
64		MS (m/z): 541.66
65		MS (m/z): 508.55
66		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d6) d 8.53 (d, 1H, J = 4.4 Hz), 8.22 (s, 1H), 8.16 (s br, 1H), 8.07 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.82 (m, 3H), 7.29 (m, 1H), 7.07 (m, 2H), 6.91 (ddd, 1H, J = 8.4, 8.4, 2.4 Hz), 6.77 (s br, 1H), 5.08 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 3.90 (m, 1H), 3.57 (q, 1H, J = 8.0 Hz), 3.15 (s, 3H), 3.10 (m, 1H), 2.33 (m, 1H), 1.92 (m, 2H), 1.76 (m, 1H) MS (m/z): 530.58

Compuesto número	Estructura	Datos físicos RMN 1H 400 MHz (DMSO-d6) y/o MS (m/z)
67		MS (m/z): 527.64
68		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d6) d 8.31 (s, 1H), 8.18 (s br, 1H), 8.08 (d, 1H, J = 5.2 Hz), 7.95 (d, 1H, J = 9.6 Hz), 7.79 (m, 2H), 7.40 (m, 2H), 7.19 (m, 3H), 7.05 (m, 1H), 6.90 (m, 1H), 6.68 (t, 1H, J = 5.6 Hz), 5.21 (dd, 1H, J = 8.4, 2.4 Hz), 4.78 (t, 1H, J = 5.2 Hz), 4.03 (m, 1H), 3.69 (q, 1H, J = 8.4 Hz), 3.58 (m, 2H), 3.39 (q, 1H, J = 6.0 Hz), 3.34 (s, 1H), 2.46 (m, 1H), 2.05 (m, 2H), 1.89 (m, 1H) MS (m/z): 495.55
69		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d6) d 8.29 (s, 1H), 8.19 (d, 1H, J = 5.2 Hz), 7.96 (d, 1H, J = 9.6 Hz), 7.91 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.83 (m, 1H), 7.40 (m, 2H), 7.20 (d, 2H, J = 7.6 Hz), 7.09 (s, 1H), 7.05 (m, 1H), 6.90 (s br, 1H), 5.67(d, 1H, J = 6.8 Hz), 5.20 (dd, 1H, J = 8.0, 2.4 Hz), 4.61 (m, 1H), 4.25 (t, 1H, J = 8.0 Hz), 4.03 (m, 1H), 3.76 (q, 1H, J = 4.0Hz), 3.70 (m, 1H), 3.34 (s, 4H), 2.49 (m, 1H), 2.06 (m, 2H), 1.89 (m, 1H) MS (m/z): 507.56
70		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d6) d 8.28 (s, 1H), 8.24 (s br, 1H), 8.18 (d, 1H, J = 5.2 Hz), 7.95 (d, 1H, J = 9.6 Hz), 7.90 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.82 (m, 1H), 7.40 (q, 1H, J = 8.4 Hz), 7.27 (m, 1Hz), 7.19 (d, 1H, J = 7.6 Hz) 7.14 (s, 1H), 7.05 (m, 1H), 6.89 (s br, 1H), 5.19 (dd, 1H, J = 8.0, 2.4 Hz), 4.99 (d, 1H, J = 3.2 Hz), 4.43 (s, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.90 (q, 1H, J = 9.2Hz), 3.58 (m, 1H), 3.42 (d, 1H, J = 10.8 Hz), 2.46 (m, 1H), 2.05 (m, 3H), 1.91 (m, 2H) MS (m/z): 521.59
71		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d6) d 8.31 (d, 1H, J = 5.6 Hz), 8.29 (s, 1H), 8.25 (s br, 1H), 7.96 (d, 1H, J = 10.0 Hz), 7.87 (m, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.60 (dd, 1H, J = 5.6, 1.2 Hz), 7.41(m, 1H), 7.20 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.05 (m, 1H), 6.91 (s br, 1H), 5.21 (dd, 1H, J = 8.4, 2.4 Hz), 4.03 (m, 1H), 3.71 (q, 1H, J = 8.0 Hz), 3.23 (s, 3H), 3.20 (m, 1H), 2.47 (m, 1H), 2.06 (m, 2H), 1.89 (m, 1H) MS (m/z): 529.59

Compuesto número	Estructura	Datos físicos RMN 1H 400 MHz (DMSO-d6) y/o MS (m/z)
72		<p>RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d6) d 8.65 (s br, 1H), 8.48 (d, 1H, J = 5.2 Hz), 8.44 (dd, 1H, J = 4.8, 1.6 Hz), 8.31 (s, 1H), 8.18 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.95 (d, 2H, 9.6 Hz), 7.88 (m, 1H), 7.81 (m, 1H), 7.68 (d, 1H, J = 6.8 Hz), 7.39 (m, 2H), 7.19 (m, 2H), 7.05 (ddd, 1H, J = 8.0, 8.0, 2.0 Hz), 6.90 (s br, 1H), 5.21 (dd, 1H, J = 6.0, 1.6Hz), 4.63 (d, 2H, J = 5.6Hz), 4.03 (m 1H), 3.70 (q, 1H, J = 8.4 Hz), 3.34 (s, 1H), 2.46 (m, 1H), 2.05 (m, 2H), 1.88 (m, 1H)</p> <p>MS (m/z): 543.60</p>
73		<p>MS (m/z): 534.63</p>
74		<p>RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d6) d 8.51 (d, 1H, J = 4.8 Hz), 8.33 (s, 1H), 8.26 (s br, 1H), 7.96 (d, 1H, J = 9.6 Hz), 7.90 (m, 1H), 7.73 (d, 1H, J = 4.8 Hz), 7.45(m, 2H), 7.20 (m, 2H), 7.05 (ddd, 1H, J = 8.4, 8.4, 2.0 Hz), 6.91 (s br, 1H), 5.21 (dd, 1H, J = 8.0, 2.8 Hz), 4.04 (m, 1H), 3.81 (m, 2H), 3.71 (q, 1H, J = 8.0 Hz), 3.45 (t, 2H, J = 6.8 Hz), 3.34 (s, 1H), 3.07(s, 3H), 2.46 (m, 1H), 2.06 (m, 2H), 1.89 (m, 1H)</p> <p>MS (m/z): 558.63</p>
75		<p>RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d6) d 8.98 (d, 1H, J = 6.0 Hz), 8.45 (dd, 1H, J = 8.8, 2.0 Hz), 8.31 (s, 1H), 8.10 (s br, 1H), 7.95 (d, 1H, J = 10.0 Hz), 7.80 (m, 2H), 7.41 (m, 1H), 7.07 (m, 2H), 6.91 (ddd, 1H, J = 8.4, 8.4, 2.4 Hz), 6.77 (s br, 1H), 5.08 (dd, 1H, J = 8.0, 2.4 Hz), 3.90 (m, 1H), 3.57 (q, 1H, J = 8.0 Hz), 3.15 (s, 3H), 3.10 (m, 1H), 2.33 (m, 1H), 1.92 (m, 2H), 1.76 (m, 1H)</p> <p>MS (m/z): 529.59</p>
76		<p>MS (m/z): 475.52</p>

Compuesto número	Estructura	Datos físicos RMN 1H 400 MHz (DMSO-d6) y/o MS (m/z)
77		<p>RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.30 (s, 1H), 8.23 (d, 1H, J = 5.6 Hz), 8.1 (s br, 1H), 7.95 (t, 2H, J = 8.8 Hz), 7.85 (s br, 1H), 7.39 (m, 2H), 7.21 (m, 3H), 7.05 (m, 1H), 6.90 (s br, 1H), 5.21 (dd, 1H, J = 8.0, 2.8 Hz), 4.03 (m, 1H), 3.80 (m, 2H), 3.67 (m, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.47 (m, 1H), 2.35 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 2.06 (m, 2H), 1.89 (m, 1H), 1.18 (d, 1H, J = 6.8 Hz)</p> <p>MS (m/z): 534.63</p>
78		<p>RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.29 (s, 1H), 8.19 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.94 (d, 1H, J = 9.6 Hz), 7.84 (m, 3H), 7.68 (t, 2H, J = 8.4 Hz), 7.41 (m, 1H), 7.19 (m, 2H), 7.05 (m, 1H), 6.93 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 6.90 (s br), 5.21 (dd, 1H, J = 8.0, 2.8 Hz), 4.73 (d, 1H, J = 4.4 Hz), 4.16 (m, 2H), 4.03 (m, 1H), 3.73 (m, 2H), 3.17 (m, 2H), 2.47 (m, 1H), 2.06 (m, 2H), 1.87 (m, 3H), 1.44 (m, 2H)</p> <p>MS (m/z): 535.61</p>
79		<p>RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.28 (s, 1H), 8.14 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.94 (d, 1H, 9.6 Hz), 7.82 (m, 1H), 7.68 (d, 1H, J = 7.2 Hz), 7.53 (t, 1H, J = 7.2 Hz), 7.41 (ddd, 1H, J = 8.0, 8.0, 6.4 Hz), 7.19 (m, 2H), 7.05 (ddd, 1H, J = 8.4, 8.4, 2.0 Hz), 6.88 (s br, 1H), 6.665 (t, 1H, J = 5.6 Hz), 6.58 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 5.21 (dd, 1H, J = 8.0, 2.4 Hz), 4.79 (t, 1H, J = 5.6 Hz), 4.03 (m, 1H), 3.66 (m, 3H), 3.46 (m, 2H), 2.45 (m, 1H), 2.06 (m, 2H), 1.89 (m, 1H)</p> <p>MS (m/z): 495.55</p>
80		<p>MS (m/z): 534.63</p>
81		<p>RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.57 (s, 1H, J = 5.2 Hz), 8.39 (s, 1H), 8.36 (s br, 1H), 8.34 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.99 (m, 2H), 7.72 (d, 1H, J = 4.2 Hz), 7.47 (m, 1H), 7.26 (m, 2H), 7.11 (m, 1H),</p> <p>6.96 (s br, 1H), 5.27 (dd, 1H, J = 8.0, 2.0 Hz), 4.09 (m, 1H), 3.58 (m, 4H), 3.49 (s br, 1H), 3.46 (m, 2H), 2.53 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.15 (m, 3H), 1.93 (m, 2H)</p> <p>MS (m/z): 535.62</p>

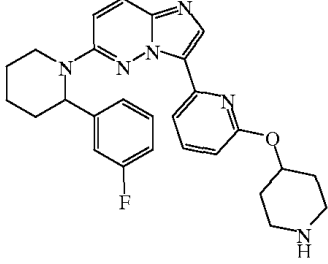
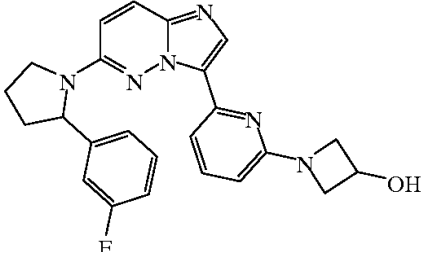
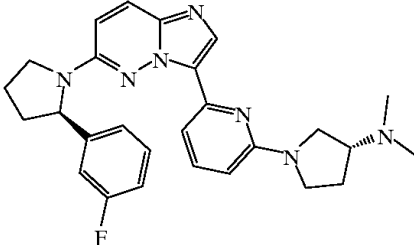
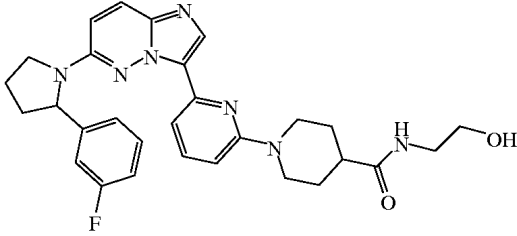
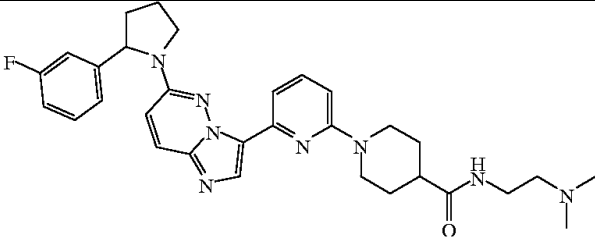
Compuesto número	Estructura	Datos físicos RMN 1H 400 MHz (DMSO-d6) y/o MS (m/z)
82		<p>RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.54 (d, 1H, J = 4.2 Hz), 8.33 (s, 1H), 8.25 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 8.28 (br s, 1H), 7.94 (d, 1H, J = 10.0 Hz), 7.89 (m, 1H), 7.68 (d, 1H, J = 4.8 Hz), 7.40 (m, 1H), 7.19 (m, 2H), 7.04 (m, 1H), 6.88 (br s, 1H), 5.20</p> <p>(dd, 1H, J = 8.0, 2.8 Hz), 4.48 (br s, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.85 (m, 4H), 3.69 (t, 1H, J = 9.2 Hz), 3.57 (t, 2H, J = 6.0 Hz), 2.50 (m, 7H), 2.05 (m, 2H), 1.89 (m, 1H)</p> <p>MS (m/z): 565.64</p>
83		<p>RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.38 (s, 1H), 8.30 (d, 1H, J = 4.2 Hz), 8.01 (m, 2H), 7.98 (br s, 1H), 7.89 (m, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.46 (m, 2H), 7.26 (d, 2H, J = 7.6 Hz), 7.11 (m, 1H), 6.69 (br s, 1H), 5.27 (dd, 1H, J = 8.4, 2.4 Hz), 4.53 (m, 1H), 4.021 (m, 1H), 3.76 (m, 1H), 3.64 (m, 6H), 2.61 (t, 4H, 4.8 Hz), 2.53 (m, 3H), 2.11 (m, 2H), 1.96 (m, 1H)</p> <p>MS (m/z): 564.66</p>
84		MS (m/z): 529.61
85		<p>RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.29 (s, 1H), 8.23 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 8.15 (br s, 1H), 7.93 (d, 1H, J = 10.0 Hz), 7.82 (m, 1H), 7.76 (d, 1H, J = 7.2 Hz), 7.65 (t, 1H, J = 8.0 Hz), 7.40 (ddd, 1H, J = 8.0, 8.0, 6.4 Hz), 7.18 (m, 2H), 7.04 (ddd, 1H, J = 8.8, 8.0, 2.4 Hz), 6.86 (br s, 1H), 6.52 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 5.19 (dd, 1H, J = 8.4, 2.4 Hz), 5.00 (s br, 1H), 4.44 (m, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.69 (q, 1H, J = 7.6 Hz), 3.58 (m, 3H), 3.37 (m, 1H), 2.48 (m, 3H), 1.96 (m, 2H)</p> <p>MS (m/z): 521.56</p>
86		<p>RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.35 (s, 1H), 8.25 (d, 1H, J = 48.0 Hz), 8.20 (s br, 1H), 7.90 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.81 (br s, 1H), 7.76 (t, 1H, J = 8.0 Hz), 7.46 (q, 1H, J = 8.0 Hz), 7.25 (m, 2H), 7.11 (m, 1H), 6.97 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 6.92 (br s, 1H), 5.26 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 4.54 (m, 1H), 4.08 (m, 1H), 3.67 (m, 7H), 2.63 (t, 4H, J = 4.2 Hz), 2.52 (t, 3H, J = 6.4 Hz), 2.11 (m, 2H), 1.96 (m, 1H)</p> <p>MS (m/z): 564.66</p>

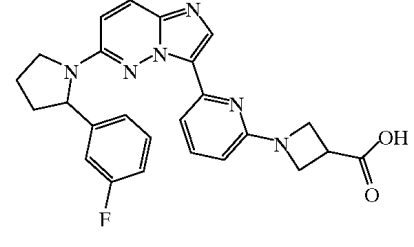
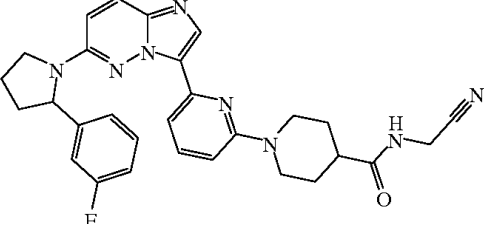
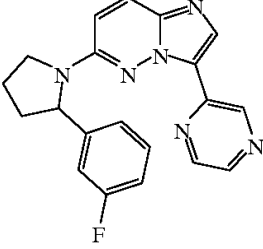
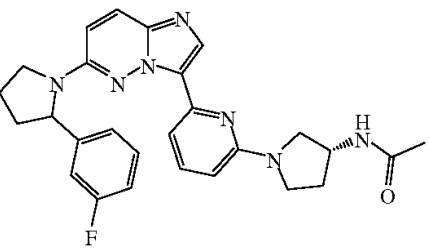
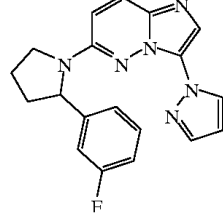
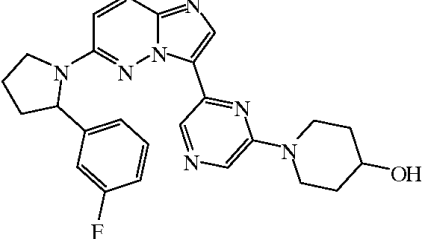
Compuesto número	Estructura	Datos físicos RMN 1H 400 MHz (DMSO-d6) y/o MS (m/z)
87		<p>RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.44 (d, 1H, 8.0 Hz), 8.40 (s, 1H), 8.00(m, 3H), 7.91 (s br, 1H), 7.76 (m, 1H), 7.52 (s, 2H), 7.46 (m, 1H), 7.27 (d, 2H, J = 7.6 Hz), 7.11 (m, 1H), 6.97 (s br, 1H), 5.28 (dd, 1H, J = 8.4, 2.4 Hz), 4.20 (dd, 1H, J = 6.0, 3.2 Hz), 4.10 (m, 1H), 3.77 (1, 1H, J = 8.0 Hz), 2.60 (s, 1H), 2.53 (m, 1H), 2.12 (m, 2H), 1.95 (m, 1H)</p> <p>MS (m/z): 514.57</p>
88		<p>MS (m/z): 514.57</p>
89		<p>RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.40 (s, 1 H), 8.23 (d, 1H, θ = 7.6 Hz), 8.19 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 8.10 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.95 (m, 2H), 7.48 (ddd, 1H, J = 8.0, 6.4, 6.4 Hz), 7.25 (m, 3H), 7.10 (ddd, 1H, J = 8.8, 8.8, 2.4 Hz), 7.03 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 6.95 (s br, 1H), 5.26 (dd, 1H, J = 8.4, 2.4 Hz), 4.09 (m, 1H), 3.75 (q, 1H, J = 8.4 z), 3.51 (s, 3H), 2.55 (m, 1H), 2.11 (m, 2H), 1.91 (m, 1H)</p> <p>MS (m/z): 529.59</p>
90		<p>MS (m/z): 520.60</p>
91		<p>MS (m/z): 513.59</p>
92		<p>RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.49 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.05 (s br, 1H), 7.99 (d, 1H, J = 9.6 Hz), 7.77 (m, 1H), 7.56 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.45 (m, 1H), 7.24 (m, 2H), 7.10 (m, 1H), 6.95 (s br, 1H), 5.26 (dd, 1H, J = 8.0, 2.8 Hz), 4.34 (t, 2H, J = 7.2 Hz), 4.08 (m, 1H), 3.75 (q, 1H, J = 8.4 z), 3.62 (t, 4H, J = 4.2 Hz), 2.83 (t, 2H, J = 6.8 Hz), 2.55 (m, 4H), 2.11 (m, 2H), 1.91 (m, 1H)</p> <p>MS (m/z): 538.62</p>

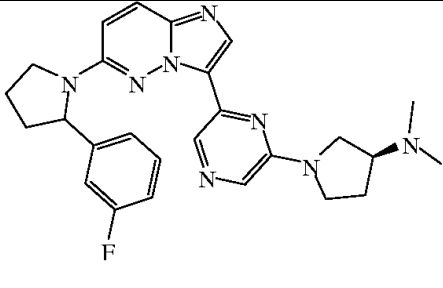
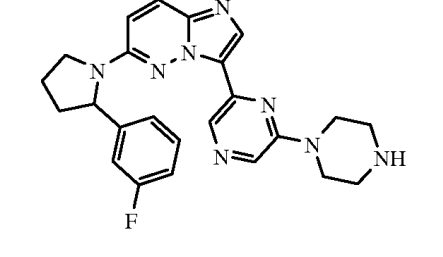
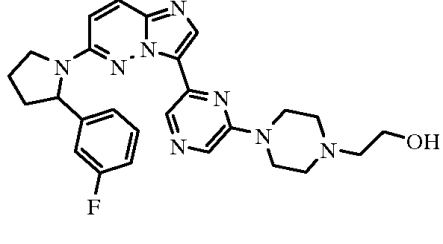
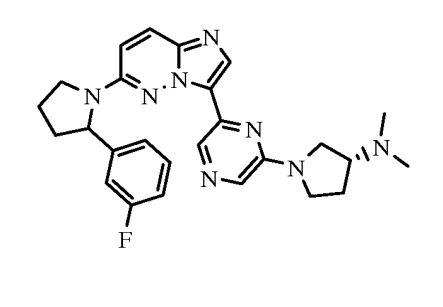
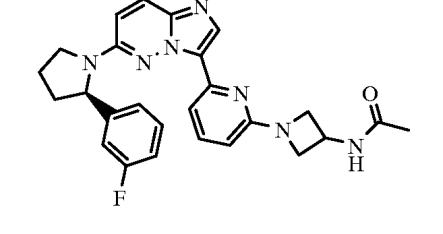
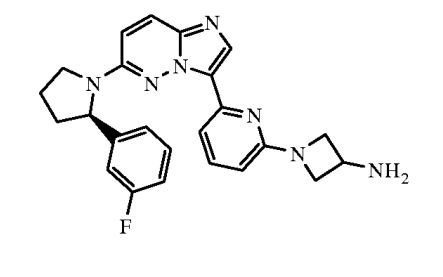
Compuesto número	Estructura	Datos físicos RMN 1H 400 MHz (DMSO-d6) y/o MS (m/z)
93		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.38 (s, 1H), 8.29 (d, 1H, J = 4.2 Hz), 8.20 (s br, 1H), 8.01 (m, 2H), 7.90 (m, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.46 (m, 2H), 7.26 (d, 2H, J = 7.6 Hz), 7.11 (m, 1H), 6.96 (s br, 1H), 5.27 (dd, 1H, J = 8.0, 2.8 Hz), 4.09 (m, 1H), 3.76 (m, 1H), 3.64 (m, 3H), 3.40 (s, 2H), 2.76 (m, 1H), 2.64 (m, 3H), 2.53 (m, 1H), 2.12 (m, 2H), 1.95 (m, 1H), 1.08 (d, 6H, J = 6.4 Hz) MS (m/z): 562.68
94		MS (m/z): 528.60
95		MS (m/z): 521.59
96		RMN ¹ H (DMSO-d6) 8.07 (s, 1 H), 7.88 (d, 1 H), 7.50 - 7.58 (bs, 1 H), 7.42 - 7.48 (bs, 1 H), 7.35 - 7.40 (m, 1 H), 7.13 - 7.17 (m, 2 H), 7.01 - 7.05 (m, 1 H), 6.78 - 6.85 (bs, 1 H), 6.73 (d, 1H), 5.15-5.18 (q, 1 H), 3.96 - 4.01 (m, 1 H), 3.87 - 3.94 (m, 1 H), 3.64 - 3.70 (m, 1 H), 3.54 - 3.60 (bs, 4 H), 2.91 - 2.96 (bs, 2 H), 2.50 - 2.60 (bs, 4 H), 2.45 - 2.50 (m, 1 H), 2.00 - 2.06 (m, 2 H), 1.84 - 1.90 (m, 1 H), 1.08 (d, 6 H). MS (m/z): 543.7
97		RMN ¹ H (DMSO - d6) 8.04 (s, 1 H), 7.87 (d, 1 H), 7.40 - 7.50 (m, 2 H), 7.35 - 7.40 (m, 1 H), 7.13 - 7.17 (m, 2 H), 7.01 - 7.05 (m, 1H), 6.76 - 6.85 (bs, 1H), 6.72 (d, 1H), 5.14 - 5.17 (q, 1 H), 4.46 (t, 1 H), 4.37 (d, 2 H), 3.96 - 4.01 (m, 1 H), 3.64 - 3.69 (q, 1 H), 3.27 (t, 2 H), 2.74 - 2.81 (m, 2 H), 2.45 - 2.50 (m, 1 H), 2.00 - 2.06 (m, 2 H), 1.84 - 1.89 (m, 1 H), 1.58 - 1.64 (m, 1 H), 1.08 - 1.17 (m, 2 H). MS (m/z): 473.6
98		RMN ¹ H (DMSO - d6) 8.05 (s, 1 H), 7.88 (d, 1 H), 7.40 - 7.50 (m, 2 H), 7.34 - 7.40 (m, 1 H), 7.13 - 7.17 (m, 2 H), 7.00 - 7.05 (m, 1 H), 6.76 - 6.85 (bs, 1H), 6.69 (t, 1 H), 5.15 - 5.18 (q, 1 H), 4.54 - 4.57 (m, 1 H), 4.34 (d, 1 H), 4.22 (d, 1 H), 3.96 - 4.02 (m, 1 H), 3.64 - 3.70 (q, 1 H), 3.28 - 3.37 (m, 2H), 2.81 - 2.88 (m, 1 H), 2.59 (t, 1 H), 2.45 - 2.50 (m, 1 H), 2.00 - 2.08 (m, 2 H), 1.84 - 1.90 (m, 1H), 1.72 - 1.77 (m, 1 H), 1.66 - 1.72 (m, 1 H), 1.58 - 1.65 (m, 1 H), 1.40 - 1.59 (m, 1H), 1.14 - 1.22 (m, 1H). MS (m/z): 473.6

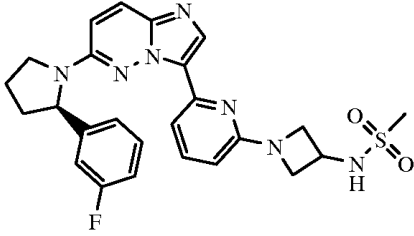
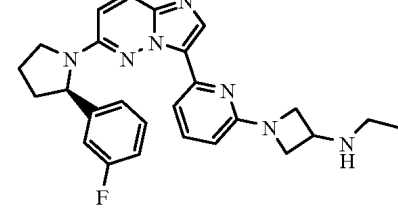
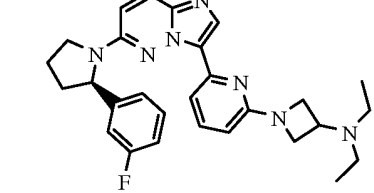
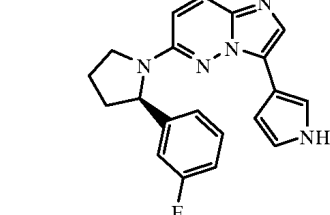
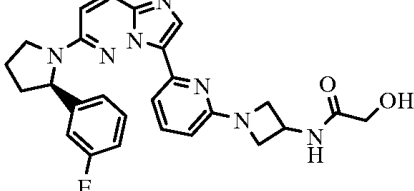
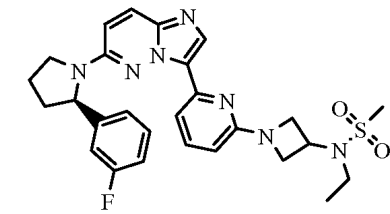
Compuesto número	Estructura	Datos físicos RMN 1H 400 MHz (DMSO-d6) y/o MS (m/z)
99		<p>RMN ¹H (DMSO - d6) 8.07 (s, 1 H), 7.88 (d, 1 H), 7.41 - 7.60 (m, 2 H), 7.34 - 7.40 (m, 1 H), 7.12 - 7.18 (m, 2 H), 7.00 - 7.15 (m, 1 H), 6.78 - 6.85 (bs, 1H), 6.77 (d, 1H), 5.15 - 5.18 (q, 1 H), 3.96 - 4.01 (m, 1 H), 3.83 - 3.89 (m, 2 H), 3.64 - 3.70 (q, 1 H), 3.09 - 3.14 (m, 1 H), 2.45 - 2.50 (m, 1 H), 2.00 - 2.06 (m, 2 H), 1.94 - 1.97 (m, 2 H), 1.84 - 1.89 (m, 1 H), 1.71 - 1.77 (m, 2 H).</p> <p>MS (m/z): 468.5</p>
100		<p>RMN ¹H (DMSO - d6) 8.05(s, 1 H), 7.88 (d, 1 H), 7.42 - 7.60 (m, 2 H), 7.35 - 7.40 (m, 1 H), 7.13 - 7.17 (m, 2 H), 7.00 - 7.05 (m, 1 H), 6.75 - 6.85 (bs, 1H), 6.72 (d, 1H), 5.14 - 5.18 (q, 1 H), 4.43 (t, 1 H), 3.96 - 4.01 (m, 1 H), 3.63 - 3.70 (q, 1 H), 3.47 - 3.57 (m, 6 H), 2.50 - 2.55 (m, 4 H), 2.40 - 2.50 (m, 3 H), 2.00 - 2.06 (m, 2 H), 1.84 - 1.89 (m, 1 H).</p> <p>MS (m/z): 488.6</p>
101		<p>RMN ¹H (CDCl3 - d6) d 8.24 (s, 1 H), 7.69 (d, 1 H, J = 9.6 Hz), 7.55 - 7.63 (m, 1 H), 7.43 (t, 1 H), 7.25 - 7.33 (m, 1 H), 7.05 (d, 1 H, J = 7.6 Hz), 6.90 - 7.00 (m, 2 H), 6.59 (d, 1 H, J = 8.4 Hz), 6.51 (d, 1 H, j = 9.6 Hz), 5.04 - 5.11 (m, 1 H), 4.13 - 4.22 (m, 2 H), 3.90 - 4.00 (m, 2 H), 3.69 - 3.78 (m, 1 H), 3.13 - 3.22 (m, 2H), 2.42 - 2.54 (m, 1 H), 2.06 - 2.20 (m, 2 H), 1.96 - 2.05 (m, 3 H), 1.55 - 1.62 (m, 2 H)</p> <p>MS (m/z): 459.5</p>
102		<p>MS (m/z): 378.4</p>
103		<p>MS (m/z): 378.4</p>
104		<p>MS (m/z): 488.6</p>

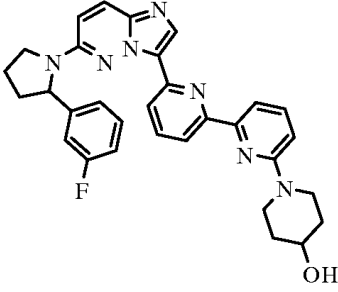
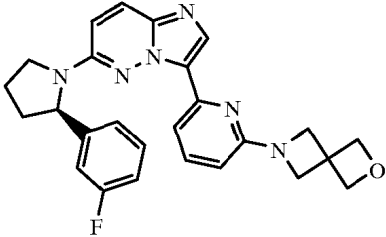
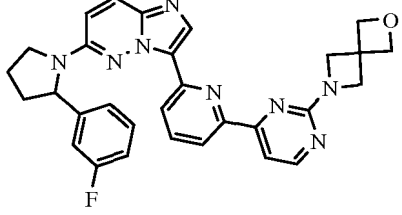
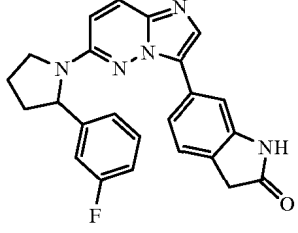
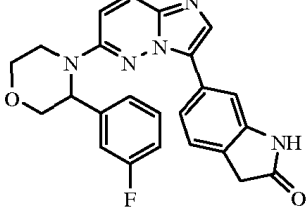
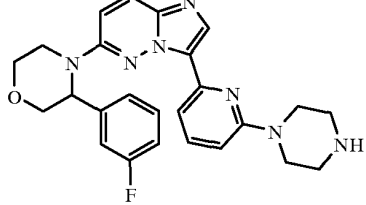
Compuesto número	Estructura	Datos físicos RMN 1H 400 MHz (DMSO-d6) y/o MS (m/z)
105		MS (m/z): 500.6
106		MS (m/z): 486.6
107		RMN ¹ H (DMSO - d6): d 8.06 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.32 - 7.40 (m, 2H), 7.22 (d, 1H), 7.14 (d, 2H), 6.99 - 7.05 (m, 1H), 6.45 - 6.50 (m, 1H), 6.35 9d, 1H), 4.14 - 4.21 (m, 1H), 3.30 - 3.39 (m, 2H), 2.82 (d, 3H), 2.17 - 2.26 (m, 1H), 2.00 - 2.10 (m, 1H), 1.56 - 1.83 (m, 3H), 1.35 - 1.50 (m, 1H). MS (m/z): 403.5
108		RMN ¹ H (DMSO - d6): d 8.02 (s, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.30 - 7.40 (m, 2H), 7.21 (d, 1H), 7.13 (d, 2H), 6.98 - 7.06 (m, 1H), 6.30 - 6.36 (m, 2H), 4.12 - 4.20 (m, 1H), 4.02 - 4.10 (m, 1H), 3.30 - 3.38 (m, 2H), 2.18 - 2.26 (m, 1H), 2.00 - 2.10 (m, 1H), 1.56 - 1.84 (m, 3H), 1.36 - 1.48 (m, 1H), 1.17 (d, 6H). MS (m/z): 431.5
109		RMN ¹ H (DMSO - d6): d 10.63 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.72 (t, 1H), 7.33 - 7.40 (m, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.12 - 7.18 (m, 2H), 6.99 - 7.05 (m, 1H), 6.80 (d, 1H), 4.15 - 4.22 (m, 1H), 3.42 (s, 3H), 3.35 - 3.42 (m, 2H), 2.17 - 2.26 (m, 1H), 2.01 - 2.14 (m, 1H), 1.57 - 1.85 (m, 3H), 1.36 - 1.49 (m, 1H). MS (m/z): 467.5
110		MS (m/z): 417.5

Compuesto número	Estructura	Datos físicos RMN 1H 400 MHz (DMSO-d6) y/o MS (m/z)
111		MS (m/z): 473.6
112		MS (m/z): 431.5
113		MS (m/z): 472.6
114		<p>RMN ¹H (DMSO - d6) 8.05 (s, 1 H), 7.88 (d, 1 H, J = 9.6 Hz), 7.81 (t, 1 H, J = 5.6 Hz), 7.34 - 7.58 (m, 3 H), 7.10 - 7.18 (m, 2 H), 7.00 - 7.06 (m, 1H), 6.76 - 6.86 (bs, 1 H), 6.74 (d, 1 H, J = 8.8 Hz), 5.14 - 5.19 (m, 1 H), 4.64 (t, 1 H, J = 5.6 Hz), 4.33 - 4.42 (m, 2 H), 3.95 - 4.02 (m, 1 H), 3.62 - 3.71 (m, 1 H), 3.34 - 3.42 (m, 2 H), 3.07 - 3.13 (m, 2 H), 2.76 - 2.86 (m, 2 H), 2.44 - 2.50 (m, 1 H), 2.32 - 2.44 (m, 1 H), 2.00 - 2.10 (m, 2 H), 1.84 - 1.91 (m, 1 H), 1.67 - 1.78 (m, 2 H), 1.46 - 1.60 (m, 2 H).</p> <p>MS (m/z): 530.6</p>
115		MS (m/z): 557.7

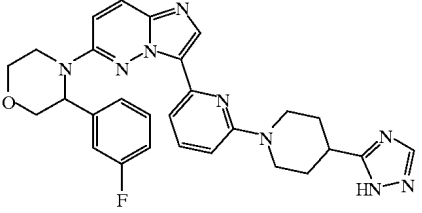
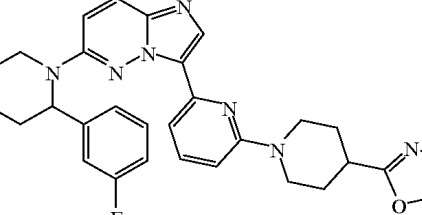
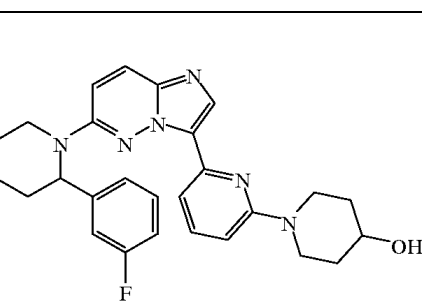
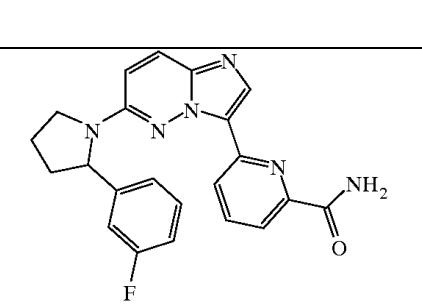
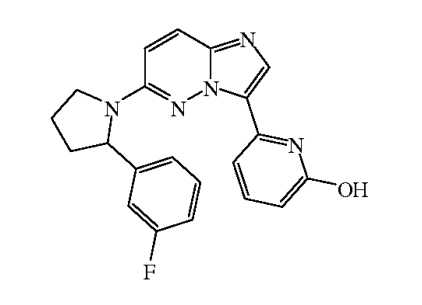
Compuesto número	Estructura	Datos físicos RMN 1H 400 MHz (DMSO-d6) y/o MS (m/z)
116		MS (m/z): 459.5
117		MS (m/z): 525.6
118		RMN ¹ H (DMSO - d6) 9.30 - 9.60 (bs, 1 H), 8.63 - 8.66 (m, 1H), 8.52 (d, 1 H, J = 12.4 Hz), 8.16 (s, 1 H), 7.95 (d, 1 H, J = 10 Hz), 7.32 - 7.40 (m, 1 H), 7.11 - 7.17 (m, 2 H), 6.98 - 7.06 (m, 1H), 6.78 - 6.92 (bs, 1 H), 5.19 - 5.24 (m, 1 H), 3.98 - 4.05 (m, 1 H), 3.64 - 3.74 (m, 1 H), 2.44 - 2.50 (m, 1 H), 2.00 - 2.10 (m, 2 H), 1.85 - 1.93 (m, 1H). MS (m/z): 361.4
119		RMN ¹ H (DMSO - d6) 8.16 (d, 1 H, J=6.8 Hz), 8.04 (s, 1 H), 7.87 (d, 1 H, J = 9.6 Hz), 7.44 - 7.60 (bs, 1 H), 7.34 - 7.44 (m, 2 H), 7.12 - 7.20 (m, 2 H), 7.00 - 7.06 (m, 1H), 6.72 - 6.90 (bs, 1H), 6.36 (d, 1 H, J = 8.4 Hz), 5.14 - 5.20 (m, 1 H), 4.30 - 4.40 (m, 1 H), 3.96 - 4.02 (m, 1 H), 3.61 - 3.72 (m, 2 H), 3.42 - 3.60 (m, 2 H), 3.24 - 3.30 (m, 1 H), 2.42 - 2.50 (m, 1 H), 2.10 - 2.20 (m, 1 H), 2.00 - 2.10 (m, 2 H), 1.82 - 1.90 (m, 2 H), 1.81 (s, 3 H). MS (m/z): 486.6
120		MS (m/z): 349.4
121		MS (m/z): 460.5

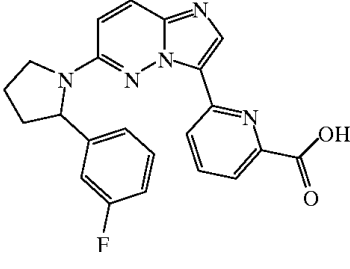
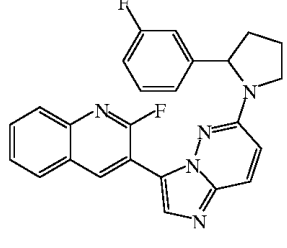
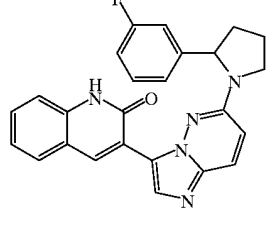
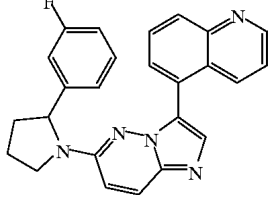
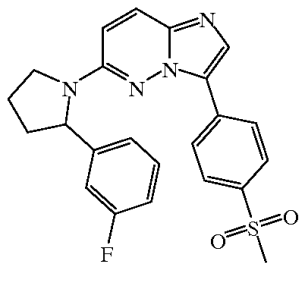
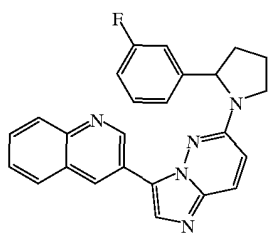
Compuesto número	Estructura	Datos físicos RMN 1H 400 MHz (DMSO-d6) y/o MS (m/z)
122		MS (m/z): 473.6
123		MS (m/z): 445.5
124		MS (m/z): 489.6
125		RMN ¹ H (DMSO - d6) 8.70 - 8.88 (bs, 1 H), 8.12 (s, 1 H), 7.86 - 7.90 (m, 2 H), 7.34 - 7.39 (m, 1 H), 7.04 - 7.15 (m, 2 H), 7.00 - 7.06 (m, 1 H), 6.65 - 6.82 (m, 1H), 5.17 - 5.23 (m, 1 H), 3.95 - 4.05 (m, 1 H), 3.75 - 3.83 (m, 1 H), 3.64 - 3.74 (m, 2 H), 3.36 - 3.45 (m, 1 H), 3.15 - 3.23 (m, 1 H), 2.75 - 2.85 (m, 1 H), 2.42 - 2.50 (m, 1 H), 2.24 (s, 6 H), 2.13 - 2.22 (m, 1 H), 1.95 - 2.08 (m, 2 H), 1.75 - 1.92 (m, 2 H). MS (m/z): 473.6
126		MS (m/z): 472.5
127		RMN ¹ H (DMSO - d6) 8.01 (s, 1 H), 7.88 (d, 1 H, J = 10 Hz), 7.46 - 7.62 (bs, 1 H), 7.32 - 7.44 (m, 2 H), 7.12 - 7.18 (m, 2 H), 7.00 - 7.06 (m, 1H), 6.72 - 6.90 (bs, 1H), 6.27 (d, 1 H, J = 8 Hz), 5.13 - 5.20 (m, 1 H), 4.09 - 4.16 (m, 2 H), 3.95 - 4.03 (m, 1 H), 3.76 - 3.85 (m, 1 H), 3.62 - 3.71 (m, 1 H), 3.51 - 3.57 (m, 2 H), 2.41 - 2.50 (m, 1 H), 2.00 - 2.10 (m, 2 H), 1.83 - 1.90 (m, 1 H). MS (m/z): 430.5

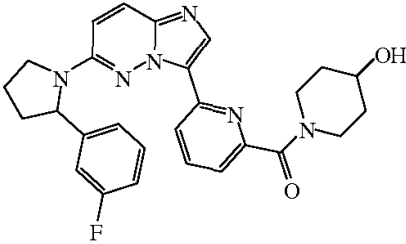
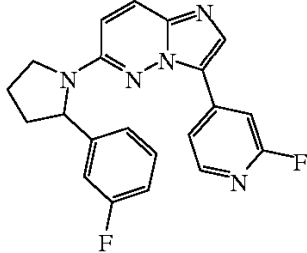
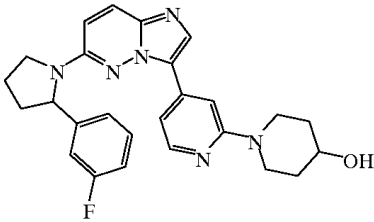
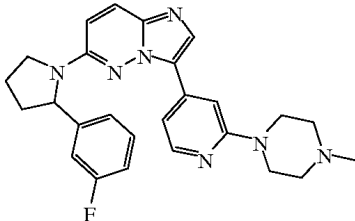
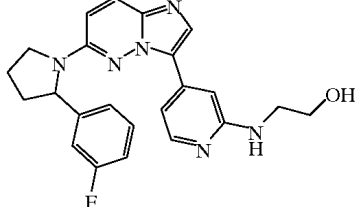
Compuesto número	Estructura	Datos físicos RMN 1H 400 MHz (DMSO-d6) y/o MS (m/z)
128		<p>RMN ¹H (DMSO - d6) 8.03 (s, 1 H), 7.89 (d, 1 H, J = 10 Hz), 7.83 (d, 1 H, J = 8 Hz), 7.50 - 7.62 (bs, 1 H), 7.41 - 7.50 (m, 1 H), 7.34 - 7.42 (m, 1 H), 7.12 - 7.18 (m, 2 H), 7.00 - 7.06 (m, 1H), 6.78 - 6.90 (bs, 1H), 6.32 (d, 1 H, J = 8.4 Hz), 5.04 - 5.20 (m, 1 H), 4.24 - 4.36 (m, 3 H), 3.95 - 4.02 (m, 1 H), 3.77 - 3.85 (m, 2 H), 3.60 - 3.71 (m, 1 H), 2.95 (s, 3 H), 2.42 - 2.50 (m, 1 H), 2.00 - 2.07 (m, 2 H), 1.82 - 1.90 (m, 1 H).</p> <p>MS (m/z): 508.6</p>
129		<p>MS (m/z): 458.5</p>
130		<p>MS (m/z): 458.6</p>
131		<p>MS (m/z): 348.4</p>
132		<p>MS (m/z): 488.5</p>
133		<p>RMN ¹H (DMSO - d6) 8.03 (s, 1 H), 7.88 (d, 1 H, J = 10 Hz), 7.52 - 7.64 (bs, 1 H), 7.42 - 7.50 (m, 1 H), 7.32 - 7.42 (m, 1 H), 7.12 - 7.18 (m, 2 H), 7.00 - 7.06 (m, 1H), 6.74 - 6.90 (bs, 1H), 6.34 (d, 1 H, J = 8 Hz), 5.12 - 5.2 (m, 1 H), 4.62 - 4.70 (m, 1 H), 4.22 - 4.32 (m, 2 H), 3.94 - 4.02 (m, 3 H), 3.62 - 3.70 (m, 1 H), 3.30 - 3.38 (m, 2 H), 2.95 (s, 3 H), 2.42 - 2.50 (m, 1 H), 1.98 - 2.08 (m, 2 H), 1.82 - 1.90 (m, 1 H), 1.20 (t, 3H).</p> <p>MS (m/z): 536.6</p>

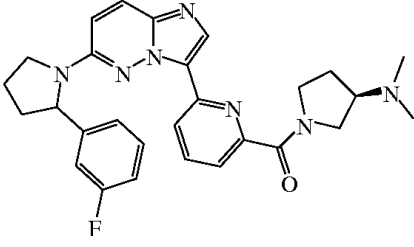
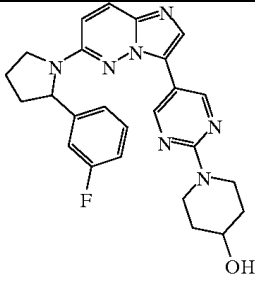
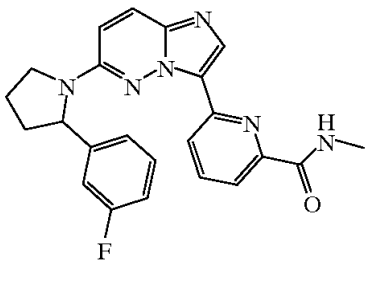
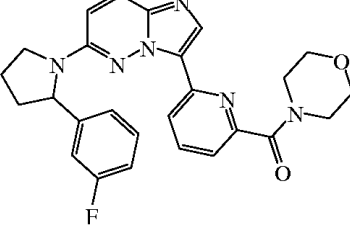
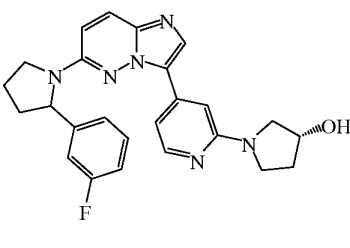
Compuesto número	Estructura	Datos físicos RMN 1H 400 MHz (DMSO-d6) y/o MS (m/z)
134		MS (m/z): 536.6
135		RMN ¹ H (DMSO - d6) 8.02 (s, 1 H), 7.88 (d, 1 H, J = 10 Hz), 7.48 - 7.62 (bs, 1 H), 7.40 - 7.47 (m, 1 H), 7.33 - 7.40 (m, 1 H), 7.12 - 7.17 (m, 2 H), 6.99 - 7.06 (m, 1H), 6.75 - 6.87 (bs, 1H), 6.29 (d, 1 H, J = 8.4 Hz), 5.13 - 5.18 (q, 1 H), 4.72 (s, 4 H), 4.12 (s, 4 H), 3.94 - 4.03 (m, 1 H), 3.60 - 3.70 (m, 1 H), 2.40 - 2.48 (m, 1 H), 1.98 - 2.06 (m, 2 H), 1.82 - 1.90 (m, 1 H). MS (m/z): 457.5
136		RMN ¹ H (DMSO - d6) 8.52 (d, 1 H, J = 5.2 Hz), 8.32 (s, 1 H), 8.21 (d, 1 H, J = 7.6 Hz), 7.94 (d, 1 H, J = 10 Hz), 7.86 - 7.92 (m, 1 H), 7.74 (d, 1 H, J = 4.8 Hz), 7.36 - 7.44 (m, 1 H), 7.14 - 7.22 (m, 2 H), 7.00 - 7.08 (m, 1H), 6.82 - 6.96 (bs, 1H), 5.17 - 5.23 (q, 1 H), 4.76 (s, 4 H), 4.29 (s, 4 H), 3.98 - 4.06 (m, 1 H), 3.64 - 3.74 (m, 1 H), 2.43 - 2.50 (m, 1H), 2.00 - 2.10 (m, 2 H), 1.84 - 1.92 (m, 1 H). MS (m/z): 535.6
137		MS (m/z): 414.4
138		RMN ¹ H metanol - d4, d (ppm) 8.05 (b, 2H), 7.65 (b, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.18 (m, 1H), 7.10 (m, 2H), 6.87 (td, 1H), 5.20 (s, 1H), 4.18 (dd, 1H), 4.02 (m, 3H), 3.76 (td, 1H), 3.60 (m, 1H), 3.53 (s, 2H). MS (m/z): 430.4
139		MS (m/z): 460.5

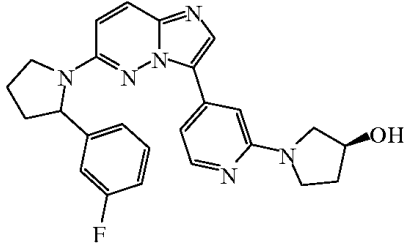
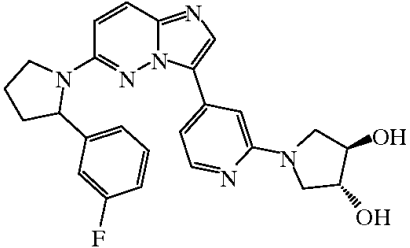
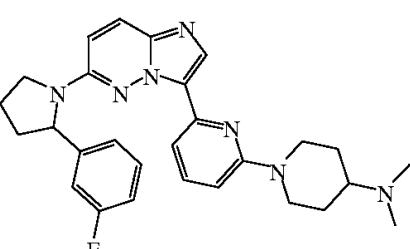
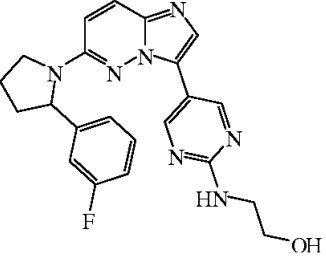
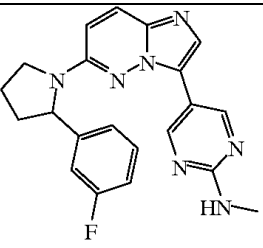
Compuesto número	Estructura	Datos físicos RMN 1H 400 MHz (DMSO-d6) y/o MS (m/z)
140		MS (m/z): 376.4
141		RMN ¹ H metanol - d4, d (ppm) 7.98 (s, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.44 (t, 1H), 7.31 (m, 2H), 7.19 (t, 2H), 7.09 (m, 2H), 6.64 (d, 1H), 5.09 (t, 1H), 4.11 (m, 3H), 4.01 (m, 2H), 3.74 (m, 3H), 3.63 (m, 1H), 3.03 (m, 2H), 1.83 (m, 2H), 1.41 (m, 2H) MS (m/z): 457.5
142		RMN ¹ H metanol - d4, d (ppm) 8.12 (s, 1H), 7.85 (m, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.27 (m, 4H), 6.97 (m, 1H), 6.75 (m, 1H), 5.25 (t, 1H), 4.28 (m, 4H), 4.14 (m, 3H), 3.93 (m, 2H), 3.73 (m, 1H), 2.83 (m, 1H), 1.92 (m, 2H), 1.82 (m, 1H), 1.41 (m, 1H). MS (m/z): 487.5
143		RMN ¹ H metanol - d4, d (ppm) 8.45 (s, 1H), 8.17 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.67 (m, 2H), 7.36 (m, 1H), 7.26 (m, 2H), 7.13 (d, 1H), 6.98 (m, 2H), 5.40 (m, 1H), 4.63 (m, 2H), 4.34 (m, 1H), 4.15 (m, 3H), 3.88 (m, 1H), 3.79 (m, 1H), 3.06 (td, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.12 (m, 2H), 1.85 (m, 2H). MS (m/z): 539.6
144		MS (m/z): 419.5
145		MS (m/z): 534.7
146		RMN ¹ H metanol - d4, d (ppm) 8.52 (s, 1H), 8.15 (d, 1H), 7.81 (m, 3H), 7.36 (m, 1H), 7.25 (m, 2H), 7.00 (m, 2H), 5.40 (m, 1H), 4.34 (dd, 1H), 4.15 (m, 4H), 3.89 (td, 2H), 3.74 (m, 5H), 3.51 (m, 4H), 3.33 (m, 2H), 3.13 (s, 3H). MS (m/z): 566.7

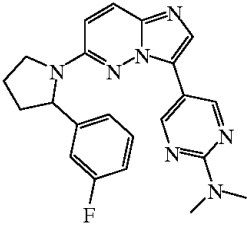
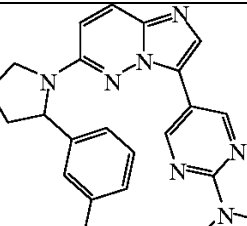
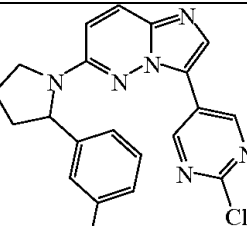
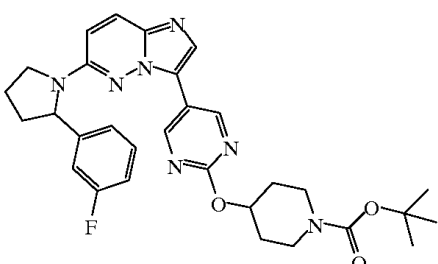
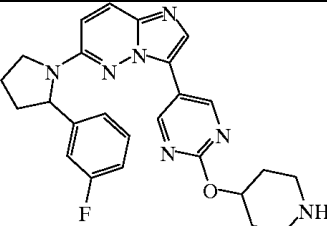
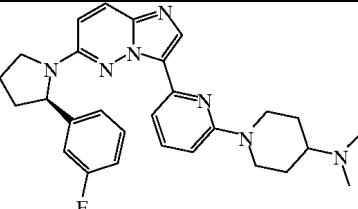
Compuesto número	Estructura	Datos físicos RMN 1H 400 MHz (DMSO-d6) y/o MS (m/z)
147		RMN ¹ H metanol - d4, d (ppm) 8.33 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.54 (m, 2H), 7.25 (m, 1H), 7.15 (m, 2H), 6.87 (m, 2H), 5.29 (m, 1H), 4.45 (m, 2H), 4.24 (dd, 1H), 4.04 (m, 3H), 3.77 (td, 1H), 3.66 (m, 1H), 3.20 (m, 1H), 3.00 (m, 2H), 1.99 (m, 2H), 1.75 (m, 2H). MS (m/z): 526.6
148		RMN ¹ H metanol - d4, d (ppm) 8.50 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.54 (m, 2H), 7.25 (m, 1H), 7.15 (m, 2H), 6.84 (m, 2H), 5.28 (m, 1H), 4.36 (m, 2H), 4.21 (dd, 1H), 4.04 (m, 3H), 3.77 (td, 1H), 3.66 (m, 1H), 3.03 (m, 3H), 2.08 (m, 2H), 1.81 (m, 2H). MS (m/z): 527.6
149		RMN ¹ H (400 MHz, D6 acetona) ppm: 8.40 (br s 1H), 8.35 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 7.52 - 7.40 (m, 1H), 7.38 - 7.28 (m, 1H), 7.14 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.04 (app d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.85 (app dt, J = 8.4, 3.5 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.58 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 4.31 (app dt, J = 6.8, 2.5 Hz, 2H), 4.22 - 4.04 (m, 2H), 3.52 - 3.48 (m, 1H), 3.28 - 3.07 (m, 3H), 2.39 - 2.31 (m, 1H), 2.22 - 2.10 (m, 1H), 1.97 - 1.77 (m, 4H), 1.67 - 1.42 (m, 4H). MS (m/z): 473.6
150		RMN ¹ H (400 MHz, D3 acetonitrilo) ppm: 8.45 (br s, 1H), 8.06 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.81 - 7.77 (m, 2H), 7.42 - 7.36 (m, 2H), 7.14 (app d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.81 (app t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.18 (br s, 2H), 5.21 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 3.95 (app q, J = 5.5 Hz, 1H), 3.67 (app q, J = 7.5 Hz, 1H), 2.62 - 2.45 (m, 2H), 2.22 - 2.02 (m, 1H), 1.95 (app t, J = 2.5 Hz, 1H). MS (m/z): 403.4
151		RMN ¹ H (400 MHz, D3 acetonitrilo) ppm: 8.15 (br s 1H), 7.90 - 7.83 (m, 1H), 7.58 - 7.52 (m, 1H), 7.34 (app q, J = 8.0 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.89 (app t, J = 6.2 Hz, 2H), 6.82 (br s, 1H), 6.52 (app d, J = 4.6 Hz, 1.0 H), 5.19 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.05 (app q, J = 6.2 Hz, 1H), 3.74 (app q, J = 8.5 Hz, 1H), 2.64 - 2.40 (m, 2H), 2.20 - 2.00 (m, 1H), 1.95 (app t, J = 2.5 Hz, 1H). MS (m/z): 376.4

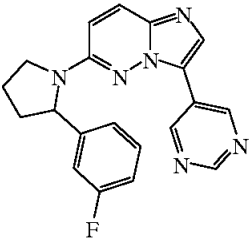
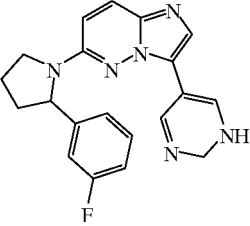
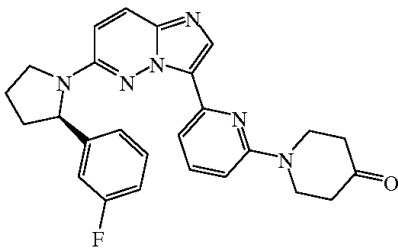
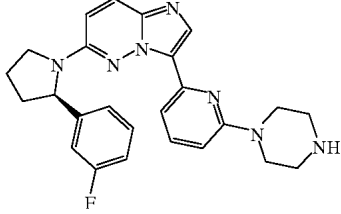
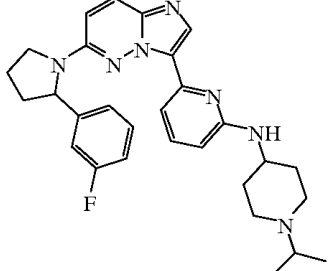
Compuesto número	Estructura	Datos físicos RMN 1H 400 MHz (DMSO-d6) y/o MS (m/z)
152		MS (m/z): 404.4
153		MS (m/z): 428.4
154		MS (m/z): 426.5
155		MS (m/z): 410.5
156		<p>RMN ¹H (400 MHz, D3 acetonitrilo) ppm: 8.05 - 7.98 (m, 2H), 7.83 (app d, J = 6.8 Hz, 2H), 7.28 (app q, J = 6.2 Hz, 2H), 7.14 (br s, 1H), 6.98 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.85 (app t, J = 6.2 Hz, 2H), 5.02 (dd, J = 7.4, 2.2 Hz, 1H), 3.87 (app q, J = 5.5 Hz, 1H), 3.61 (app q, J = 8.5 Hz, 1H), 2.99 (s, 3H), 2.44 - 2.38(m, 2H), 2.06 - 1.95(m, 2H).</p> <p>MS (m/z): 437.5</p>
157		<p>RMN ¹H (400 MHz, D3 acetonitrilo) ppm: 8.14 (app t, J = 5.6 Hz, 2H), 8.12 (br s, 1H), 8.02 (br s, 1H), 7.98 (app dt, J = 6.8, 1.2 Hz, 2H), 7.78 (app dt, J = 6.8, 1.2 Hz, 2H), 7.30 - 7.25 (m, 2H), 7.15 (app d, J = 6.1 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 6.96 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 5.22 (d, J = 7.94 Hz, 1H), 4.05 (m, 1H), 3.78 (app q, J = 7.5 Hz, 1H), 2.57 - 2.54 (m, 1H), 2.14 - 1.99 (m, 3H).</p> <p>MS (m/z): 410.5</p>

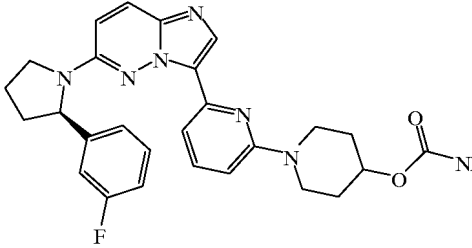
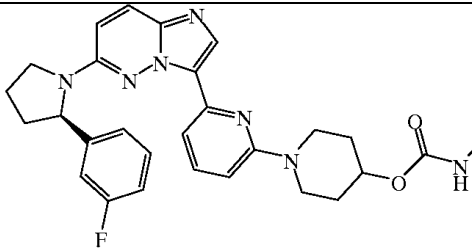
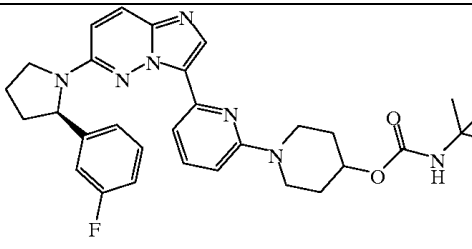
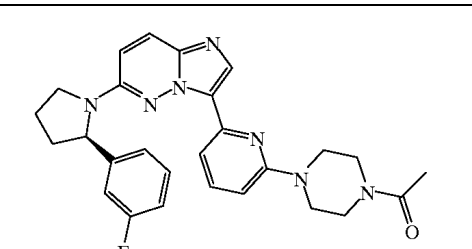
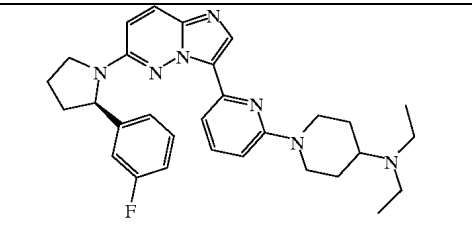
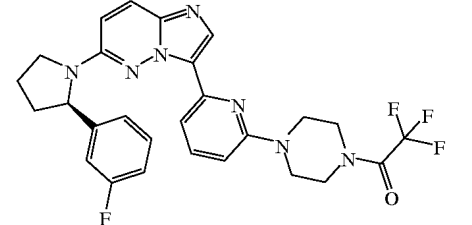
Compuesto número	Estructura	Datos físicos RMN 1H 400 MHz (DMSO-d6) y/o MS (m/z)
158		<p>RMN ¹H (400 MHz, D3 acetonitrilo) ppm: 8.30 (br s, 1H), 8.14 (app d, J = 2.6 Hz, 2H), 7.89 (br s, 1H), 7.54 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.35 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 7.25 (br s, 1H), 7.16 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.96 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 5.23 (dd, J = 7.94, 1.9 Hz, 1H), 4.15 (br d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.05 (app q, J = 6.8 Hz, 1H), 3.87 (app q, J = 6.7 Hz, 1H), 3.72 (q, J = 7.5 Hz, 1H), 3.67 - 3.63 (m, 1H), 3.33 - 3.12 (m, 4H), 2.57 - 2.54 (m, 1H), 2.14 - 1.99(m, 2H), 1.65 - 1.59 (m 2H).</p> <p>MS (m/z): 487.5</p>
159		<p>RMN ¹H (400 MHz, D3 acetonitrilo) ppm: 8.28 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 8.20 (br s, 1H), 8.04 (app d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.34 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 7.22 - 7.14 (m, 2H), 7.03 (dd, J = 6.9, 1.2 Hz, 1H), 6.97 (dt, J = 6.4, 1.2 Hz, 1H), 5.18 (dd, J= 6.7, 1.9 Hz, 1H), 4.00 (app q, J = 5.8 Hz, 1H), 3.72 (app q, J = 6.4 Hz, 1H), 2.54 - 2.47 (m, 1H), 2.13 - 2.03 (m, 2H), 1.97 - 1.87 (m, 1H).</p> <p>MS (m/z): 378.4</p>
160		<p>RMN ¹H (400 MHz, D3 acetonitrilo) ppm: 8.18 (s, 1H), 8.04 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.38 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 7.28 - 7.19 (m, 1H), 7.10 (dd, J = 6.2, 1.2 Hz, 1H), 6.94 (app d, J = 6.8 Hz, 2H), 6.82 - 6.74 (m, 2H), 5.32 (app t, J = 2.9 Hz, 1H), 5.12 (dd, J = 7.4, 1.6 Hz, 1H), 4.01 - 3.86 (m, 4H), 3.74 (app q, J = 6.8 Hz, 1H), 3.52 (app t, J = 6.0 Hz, 1H), 2.58 - 2.50 (m, 1H), 2.20 - 2.18 (m, 1H), 2.15 - 1.98 (m, 6H), 1.67 - 1.61 (m, 1H).</p> <p>MS (m/z): 459.5</p>
161		<p>RMN ¹H (400 MHz, D3 acetonitrilo) ppm: 8.08 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.67 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.41 (q, J = 8.2 Hz, 1H), 7.18 (app t, J = 8.9 Hz, 2H), 7.08 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.95 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 6.68 (dd, J = 7.4, 1.8 Hz, 1H), 5.17 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 3.98 (dd, J = 7.6, 2.6 Hz, 1H), 3.72 (app q, J = 7.8 Hz, 1H), 3.58 - 3.51 (m, 4H), 2.46 - 2.40 (m, 4H), 2.20 (s, 3H), 2.08 - 2.03 (m, 1H).</p> <p>MS (m/z): 458.5</p>
162		<p>MS (m/z): 419.5</p>

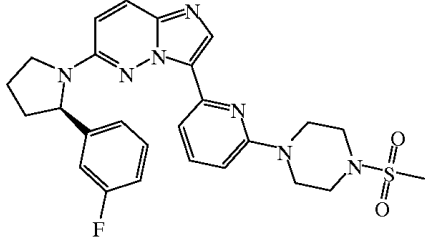
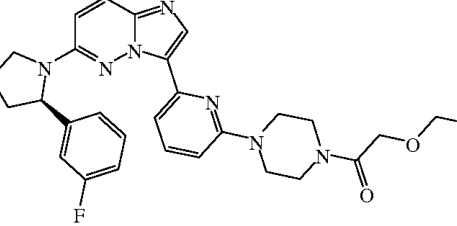
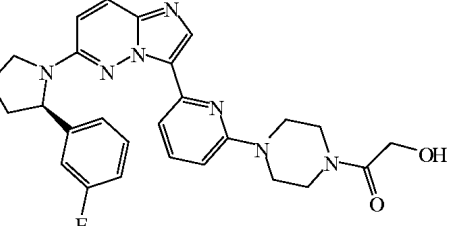
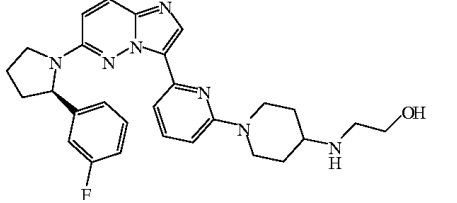
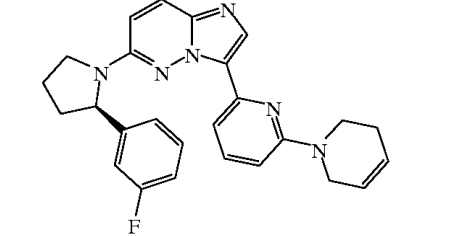
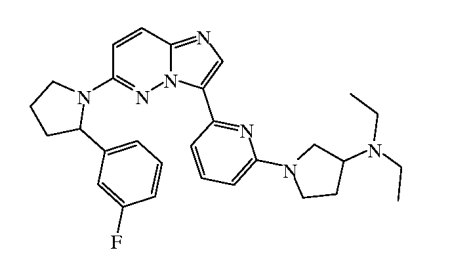
Compuesto número	Estructura	Datos físicos RMN 1H 400 MHz (DMSO-d6) y/o MS (m/z)
163		MS (m/z): 500.6
164		RMN ¹ H (400 MHz, D3 acetonitrilo) ppm: 8.82 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.72 - 7.70 (m, 2H), 7.35 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 6.89 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 6.69 (dd, J = 6.9, 1.3 Hz, 1H), 5.07 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.48 - 4.42 (m, 2H), 3.92 - 3.89 (m, 1H), 3.85 - 3.80 (m, 1H), 3.66 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 3.38 - 3.32 (m, 2H), 2.48 - 2.42 (m, 1H), 2.13 - 2.03 (m, 4H), 1.50 - 1.45 (m, 2H). MS (m/z): 460.5
165		RMN ¹ H (400 MHz, D3 acetonitrilo) ppm: 8.58 (s, 1H), 8.30 - 8.16 (m, 2H), 8.08 (app d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.91 (br s, 1H), 7.42 (q, J = 5.9 Hz, 1H), 7.22 (br s, 1H), 7.19 (dd, J = 6.9, 1.2 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.99 (dt, J = 6.8, 1.0 Hz, 1H), 5.24 (dd, J = 6.8, 1.9 Hz, 1H), 4.04 (app q, J = 6.4 Hz, 1H), 3.72 (app q, J = 5.4 Hz, 1H), 2.92 (d, J = 4.2 Hz, 3H), 2.54 - 2.47 (m, 1H), 2.19 - 2.10 (m, 2H), 2.03 - 1.95 (m, 1H). MS (m/z): 417.5
166		MS (m/z): 473.5
167		RMN ¹ H (600 MHz, D3 acetonitrilo) ppm: 8.08 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.72 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.52 - 7.45 (m, 2H), 7.41 (app d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.18 (br s, 2H), 7.01 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 5.27 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 4.58 (br s, 1H), 4.11 (app t, J = 6.8 Hz, 1H), 4.04 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 3.82 (q, J = 4.9 Hz, 1H), 3.77 - 3.54 (m, 3H), 3.52 - 3.48 (m, 1H), 2.66 - 2.60 (m, 1H), 2.20 - 2.01 (m, 4H). MS (m/z): 445.5

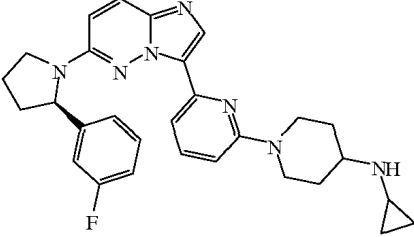
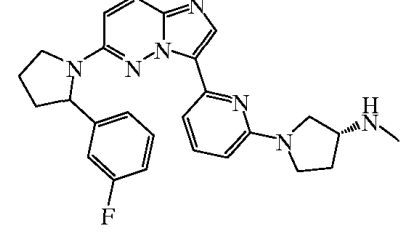
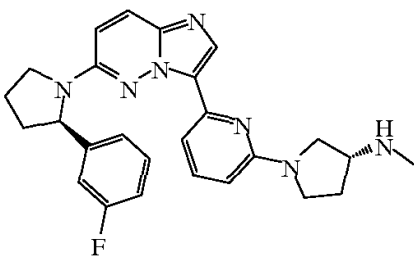
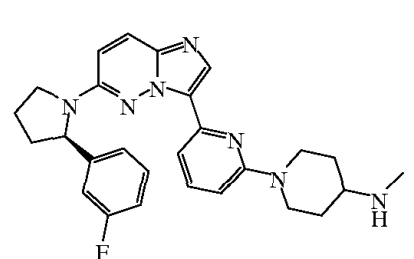
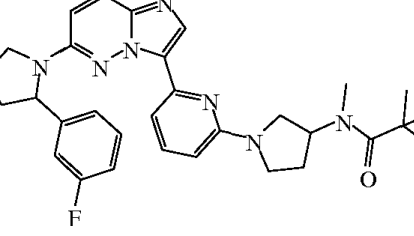
Compuesto número	Estructura	Datos físicos RMN 1H 400 MHz (DMSO-d6) y/o MS (m/z)
168		MS (m/z): 445.5
169		RMN ¹ H (600 MHz, D3 acetonitrilo) ppm: 8.06 (br s, 2H), 7.74 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.48 - 7.42 (m, 2H), 7.28 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.18 (br s, 2H), 7.01 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 5.23 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 4.58 (br s, 1H), 4.31 (br s, 2H), 4.11 (app t, J = 6.8 Hz, 1H), 3.88 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 3.82 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 3.61 - 3.59 (m, 2H), 3.21 (app d, J = 5.5 Hz, 1H), 2.63 - 2.58 (m, 1H), 2.16 - 2.00 (m, 4H). MS (m/z): 461.5
170		RMN ¹ H (400 MHz, D3 acetonitrilo) ppm: 8.26 (s, 1H), 8.04 (br d, J = 6.2 Hz, 1H), 7.48 (br s, 1H), 7.39 (q, J = 7.5 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.10 - 7.04 (m, 2H), 7.03 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 6.99 (dt, J = 6.9, 1.2 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 5.13 (dd, J = 6.4, 1.2 Hz, 1H), 4.58 (br s, 2H), 4.02 - 4.00 (m, 1H), 3.62 (app q, J = 6.9 Hz, 1H), 3.22 (app t, 1H), 2.82 (app t, J = 6.5 Hz, 1H), 2.75 (br s, 6H), 2.62 - 2.52 (m, 2H), 2.48 - 2.38 (m, 3H), 2.11 - 2.00 (m, 3H), 1.84 - 1.80 (m, 1H). MS (m/z): 486.6
171		MS (m/z): 420.5
172		RMN ¹ H (400 MHz, D3 acetonitrilo) ppm: 8.82 (s, 2H), 8.33 (d, 7.8 Hz, 1H), 8.18 (br s, 1H), 7.43 - 7.32 (m, 2H), 7.15 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 6.9, 1.5 Hz, 1H), 6.92 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 5.27 (dd, J = 7.4, 2.2 Hz, 1H), 4.28 - 4.22 (m, 1H), 3.89 (app q, J = 6.7 Hz, 1H), 3.05 (s, 3H), 2.71 - 2.62 (m, 1H), 2.23 - 2.03 (m, 2H), 2.01 - 1.99 (m, 1H). MS (m/z): 390.4

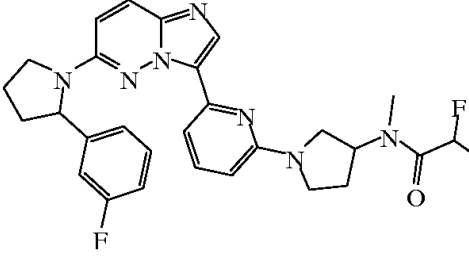
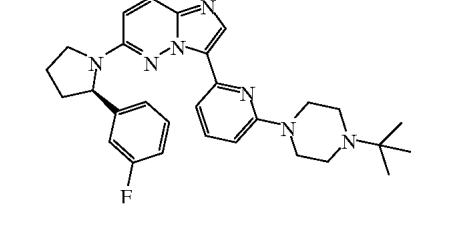
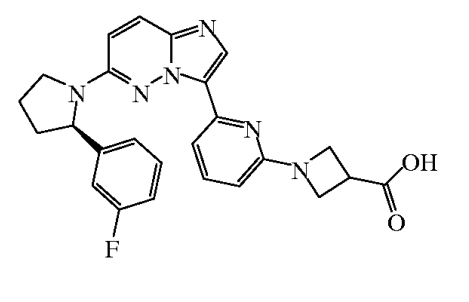
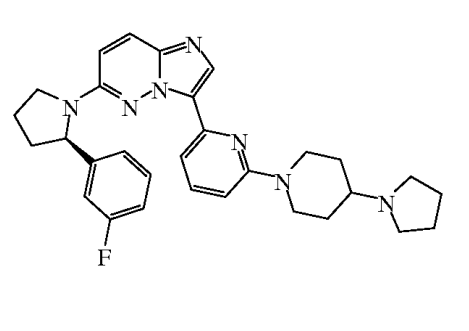
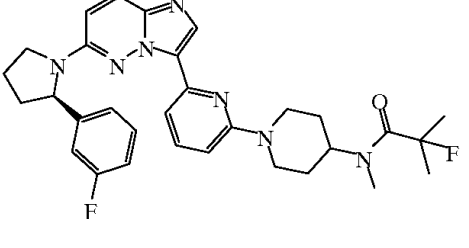
Compuesto número	Estructura	Datos físicos RMN 1H 400 MHz (DMSO-d6) y/o MS (m/z)
173		RMN ¹ H (400 MHz, D3 acetonitrilo) ppm: 8.62 (s, 2H), 8.06 (d, 7.9 Hz, 1H), 7.94 (br s, 1H), 7.23 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 7.04 (app t, J = 6.5 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.82 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 5.21 (dd, J = 7.0, 2.2 Hz, 1H), 3.92 (ddd, J = 6.6 Hz, 4.3 Hz, 1.9 Hz, 1H), 3.71 - 3.65 (m, 1H), 3.10 (s, 6H), 2.51 - 2.43 (m, 1H), 2.23 - 2.03 (m, 2H), 2.01 - 1.99 (m, 1H). MS (m/z): 404.5
174		MS (m/z): 486.6
175		MS (m/z): 395.8
176		RMN ¹ H (400 MHz, D6 acetona) ppm: 8.91 (s, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.62 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.22 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.82 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.11 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 5.02 (dd, J = 7.0, 2.2 Hz, 1H), 3.96 - 3.87 (m, 1H), 3.74 - 3.63 (m, 2H), 3.01 (app q, J = 5.2 Hz, 1H), 2.72 (s, 9H), 2.43 - 2.38 (m, 1H), 2.13 - 1.99 (m, 4H), 1.67 - 1.58 (m, 3H), 1.54 - 1.48 (m, 2H). MS (m/z): 560.6
177		MS (m/z): 460.5
178		MS (m/z): 486.6

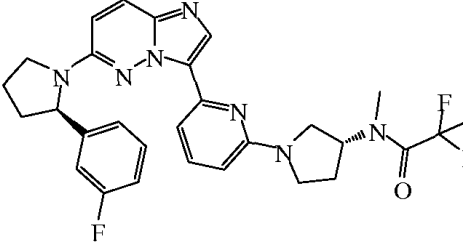
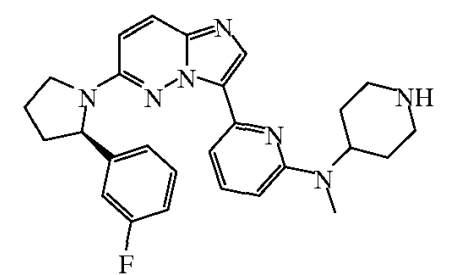
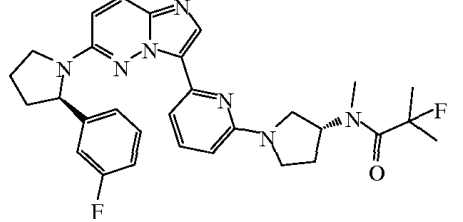
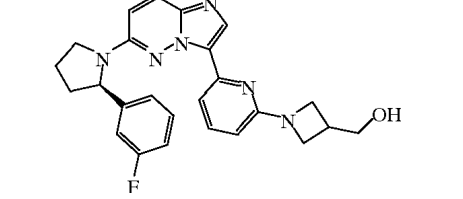
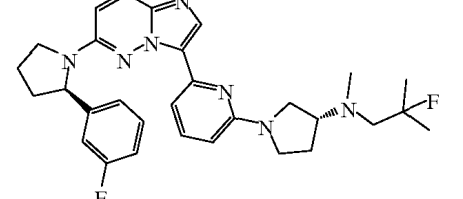
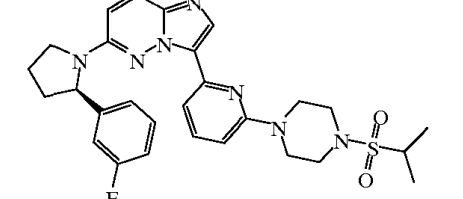
Compuesto número	Estructura	Datos físicos RMN 1H 400 MHz (DMSO-d6) y/o MS (m/z)
179		RMN ¹ H (400 MHz, D6 DMSO) ppm: 9.30 (s, 2H), 9.06 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.93 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.35 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 7.15 - 7.05 (m, 2H), 7.03 (app t, J = 6.9 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.19 (dd, J = 7.0, 2.2 Hz, 1H), 3.99 (app d, J = 6.9 Hz, 1H), 3.66 (m, 1H), 3.10 (s, 6H), 2.51 - 2.43 (m, 1H), 2.23 - 2.03 (m, 2H), 2.01 - 1.99 (m, 1H). MS (m/z): 361.4
180		MS (m/z): 363.4
181		RMN ¹ H (400 MHz, D6 acetona) ppm: 8.45 (s, 1H), 8.28 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 7.64 - 7.58 (m, 2H), 7.38 (app q, J = 6.9 Hz, 1H), 7.29 (br s, 1H), 7.21 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.02 - 6.97 (m, 2H), 5.34 (dd, J = 6.8, 2.49 Hz, 1H), 4.22 - 4.17 (m, 1H), 4.08 (app t, J = 8.4 Hz, 4H), 3.82 (app q, J = 6.4 Hz, 1H), 2.62 - 2.57 (m, 1H), 2.48 (app t, J = 8.4 Hz, 4H), 2.21 - 2.10 (m, 2H), 2.03 - 1.99 (m, 1H). MS (m/z): 457.5
182		MS (m/z): 444.5
183		MS (m/z): 500.6

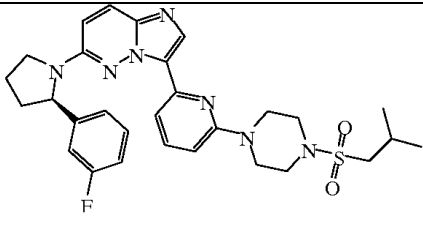
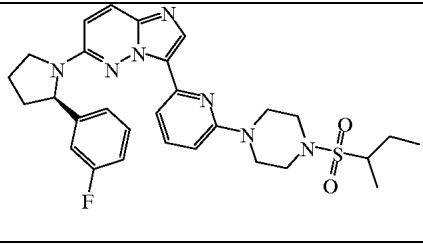
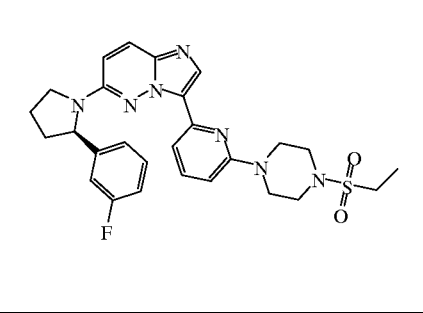
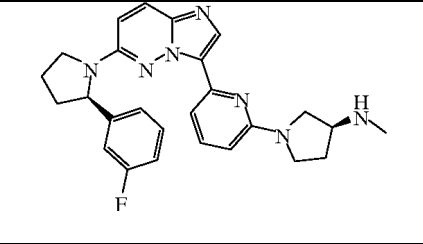
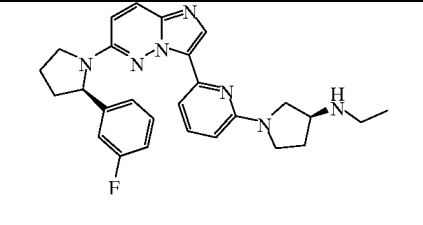
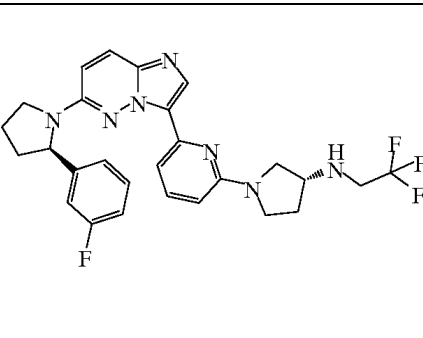
Compuesto número	Estructura	Datos físicos RMN 1H 400 MHz (DMSO-d6) y/o MS (m/z)
184		<p>RMN ¹H (400 MHz, D6 acetona) ppm: 8.51 (s, 1H), 8.38 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.54 (br s, 1H), 7.42 (app q, J = 6.3 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.02 (dt, J = 6.7, 1.6 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 5.82 (br s, 2H), 5.37 (dd, J = 6.0, 1.5 Hz, 1H), 4.88 - 4.77 (m, 1H), 4.32 - 4.26 (m, 2H), 3.92 (app q, J = 7.4 Hz, 4H), 3.42 (app dt, J = 6.8, 1.9 Hz, 1H), 2.68 - 2.63 (m, 1H), 2.38 - 2.22 (m, 2H), 2.06 - 2.02 (m, 1H), 2.00 - 1.97 (m, 1H), 1.64 - 1.55 (m, 2H).</p> <p>MS (m/z): 502.6</p>
185		<p>MS (m/z): 516.6</p>
186		<p>MS (m/z): 558.7</p>
187		<p>RMN ¹H (400 MHz, D3 acetonitrilo) ppm: 8.28 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.54 (br s, 1H), 7.38 (app q, J = 6.8 Hz, 1H), 7.35 - 7.26 (m, 2H), 7.18 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.00 (dt, J = 7.2, 1.9 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 5.22 (dd, J = 6.4, 1.7 Hz, 1H), 4.08 - 4.02 (m, 1H), 3.76 (app q, J = 7.0 Hz, 1H), 3.68 - 3.62 (m, 4H), 3.59 - 3.54 (m, 4H), 2.60 - 2.48 (m, 1H), 2.38 - 2.22 (m, 2H), 2.14 - 2.02 (m, 1H), 1.97 (s, 3H).</p> <p>MS (m/z): 486.6</p>
188		<p>MS (m/z): 514.7</p>
189		<p>MS (m/z): 540.5</p>

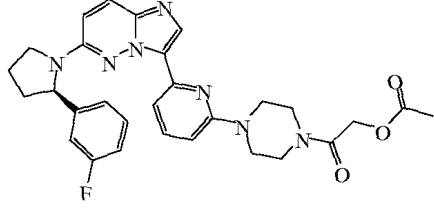
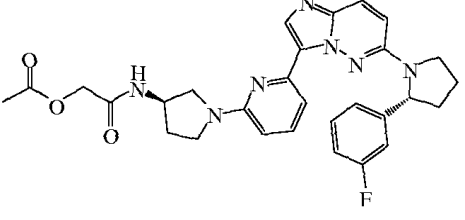
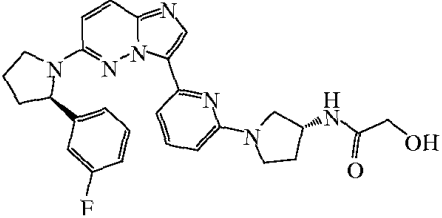
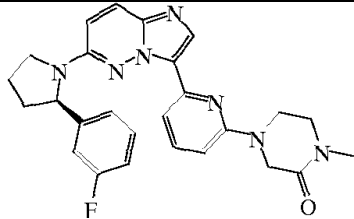
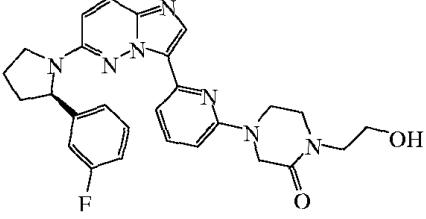
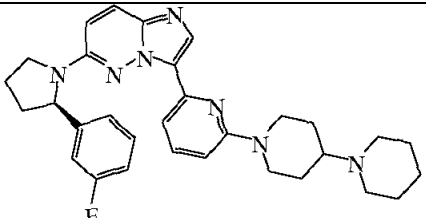
Compuesto número	Estructura	Datos físicos RMN 1H 400 MHz (DMSO-d6) y/o MS (m/z)
190		<p>RMN ¹H (400 MHz, D6 DMSO) ppm: 8.38 (s, 1H), 8.04 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.56 (br s, 1H), 7.39 (app q, J = 7.2 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.17 - 7.11 (m, 2H), 7.05 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.90 (br d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.22 (dd, J = 7.4, 2.2 Hz, 1H), 4.03 - 4.01 (m, 1H), 3.71 (br s, 2H), 3.21 (app t, J = 5.6 Hz, 1H), 2.90 (s, 3H), 2.56 - 2.42 (s, 6H), 2.28 - 2.12 (m, 2H), 2.04 - 1.90 (m, 2H).</p> <p>MS (m/z): 522.6</p>
191		<p>MS (m/z): 592.7</p>
192		<p>RMN ¹H (400 MHz, D3 acetonitrilo) ppm: 8.12 (s, 1H), 7.75 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.60 (br s, 1H), 7.49 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 7.36 (app q, J = 7.4 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.98 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.76 (dt, J = 7.2, 1.1 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 5.16 (dd, J = 7.8, 2.2 Hz, 1H), 4.18 (br s, 2H), 3.93 (p, J = 3.8 Hz, 1H), 3.67 - 3.57 (m, 8H), 3.42 - 3.38 (m, 1H), 2.52 - 2.45 (m, 1H), 2.18 - 2.06 (m, 2H), 1.92 - 1.88 (m, 1H).</p> <p>MS (m/z): 502.6</p>
193		<p>MS (m/z): 502.6</p>
194		<p>MS (m/z): 441.5</p>
195		<p>RMN ¹H (400 MHz, D6 acetona) ppm: 8.32 (s, 1H), 8.14 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.55 - 7.46 (m, 1H), 7.41 (app q, J = 7.4 Hz, 1H), 7.41 (app q, J = 5.4 Hz, 1H), 7.21 - 7.11 (m, 2H), 7.03 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.88 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.42 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.18 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.10 - 4.00 (m, 2H), 3.70 - 3.59 (m, 3H), 3.38 - 3.04 (m, 8H), 2.50 - 2.40 (m, 2H), 2.06 - 1.99 (m, 2H), 2.18 - 2.06 (m, 2H), 1.42 (t, J = 6.0 Hz, 4H).</p> <p>MS (m/z): 500.6</p>

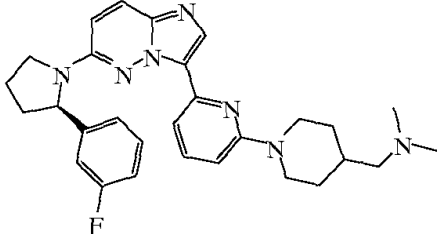
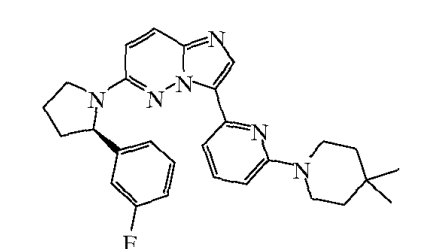
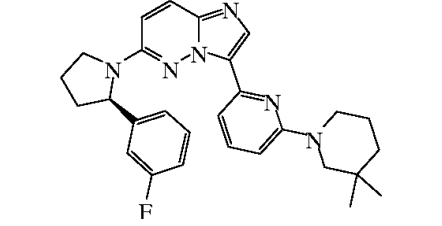
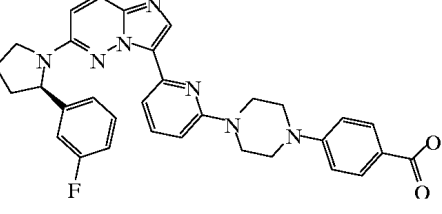
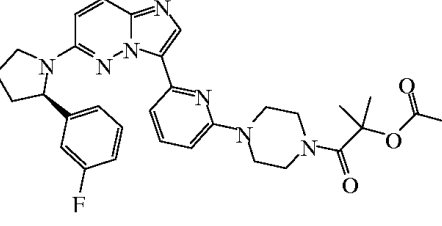
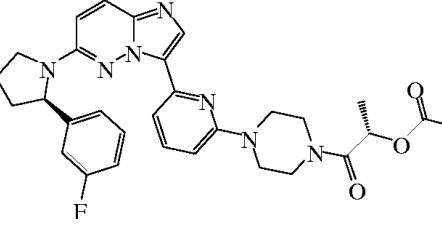
Compuesto número	Estructura	Datos físicos RMN 1H 400 MHz (DMSO-d6) y/o MS (m/z)
196		MS (m/z): 498.6
197		MS (m/z): 458.5
198		<p>RMN ¹H (400 MHz, D6 acetona) ppm: 8.28 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.42 (app q, J = 7.8 Hz, 1H), 7.38 (br s, 1H), 7.28 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.94 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.42 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 5.28 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 4.18 - 4.04 (m, 2H), 3.98 (app d, J = 6.8 Hz, 1H), 3.88 - 3.62 (m, 4H), 3.48 - 3.42 (m, 1H), 2.92 (s, 3H), 2.77 - 2.70 (m, 1H), 2.67 - 2.56 (m, 1H), 2.32 - 2.26 (m, 2H), 2.18 - 2.09 (m, 1H).</p> <p>MS (m/z): 458.5</p>
199		<p>RMN ¹H (400 MHz, D6 acetona) ppm: 9.43 - 9.02 (br s, 2H), 8.48 (br s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.42 (app q, J = 7.8 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.02 (dt, J = 8.4, 1.9 Hz, 1H), 6.92 (br d, J = 4.5 Hz, 1H), 5.35 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 4.20 (app d, J = 4.9 Hz, 1H), 3.98 (app t, J = 6.8 Hz, 1H), 3.58 - 3.52 (m, 1H), 3.08 - 2.98 (m, 3H), 2.82 (s, 3H), 2.71 - 2.60 (m, 1H), 2.38 (app d, J = 6.8 Hz, 2H), 2.27 - 2.18 (m, 2H), 2.32 - 2.26 (m, 2H), 1.88 - 1.69 (m, 2H).</p> <p>MS (m/z): 472.6</p>
200		MS (m/z): 546.6

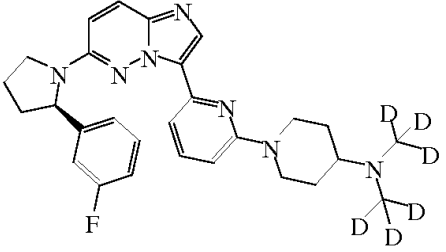
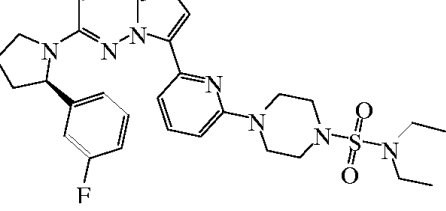
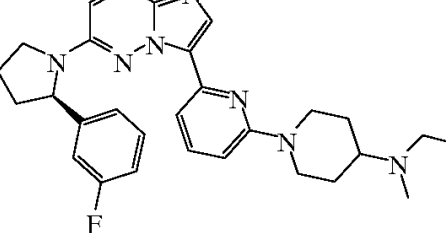
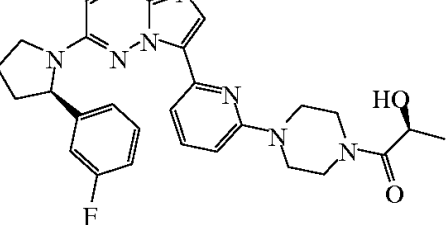
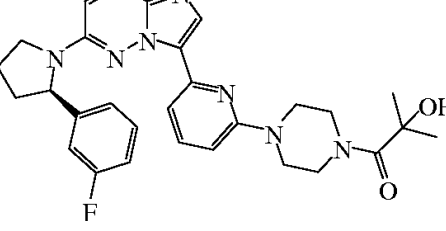
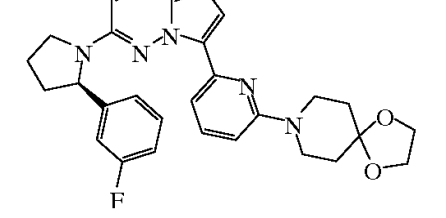
Compuesto número	Estructura	Datos físicos RMN 1H 400 MHz (DMSO-d6) y/o MS (m/z)
201		MS (m/z): 532.6
202		MS (m/z): 500.6
203		<p>RMN ¹H (400 MHz, D6 acetona) ppm: 8.28 (br s, 1H), 8.15 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.56 (br s, 2H), 7.46 (app q, J = 7.8 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.30 (br s, 1H), 7.18 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.04 (dt, J = 7.4, 1.9 Hz, 1H), 6.42 (br d, J = 6.5 Hz, 1H), 5.25 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 4.20 (app d, J = 5.9 Hz, 2H), 4.12 - 4.06 (m, 2H), 3.98 (p, J = 6.8 Hz, 1H), 3.78 (app q, J = 8.2 Hz, 1H), 3.52 - 3.48 (m, 1H), 2.77 - 2.68 (m, 1H), 2.28 - 2.18 (m, 2H), 2.02 - 1.97 (m, 1H).</p> <p>MS (m/z): 459.5</p>
204		<p>RMN ¹H (400 MHz, D3 acetonitrilo) ppm: 8.29 (br s, 1H), 8.19 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 7.52 (br s, 2H), 7.38 (app q, J = 7.3 Hz, 1H), 7.24 (br s, 1H), 7.19 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.94 (dt, J = 7.6, 1.9 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 5.23 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 4.52 (app br d, J = 7.9 Hz, 2H), 4.04 - 3.99 (m, 1H), 3.78 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 3.69 - 3.62 (m, 1H), 3.33 - 3.21 (m, 2H), 3.09 - 3.02 (m, 2H), 2.83 (app t, J = 8.0 Hz, 2H), 2.77 - 2.50 (m, 6H), 2.28 - 2.08 (m, 4H), 1.84 - 1.74 (m, 2H).</p> <p>MS (m/z): 512.6</p>
205		MS (m/z): 560.7

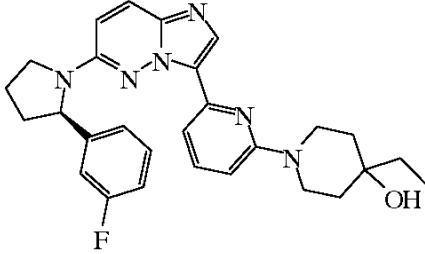
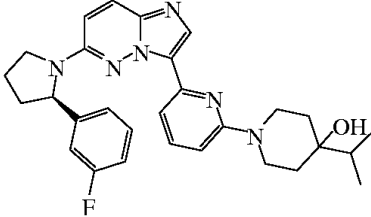
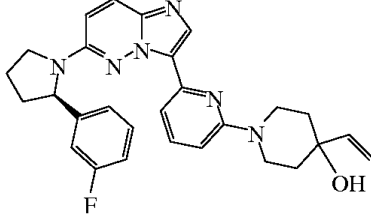
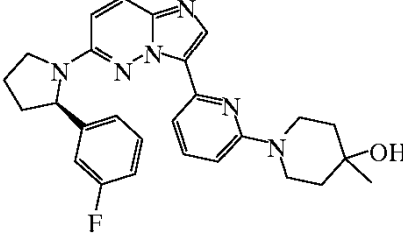
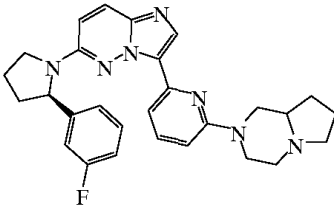
Compuesto número	Estructura	Datos físicos RMN 1H 400 MHz (DMSO-d6) y/o MS (m/z)
206		MS (m/z): 554.6
207		<p>RMN ¹H (400 MHz, D3 acetonitrilo) ppm: 8.32 (br s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.02 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.76 (br s, 1H), 7.38 (app t, J = 2.3 Hz, 1H), 7.26 (app q, J = 7.2 Hz, 1H), 7.04 - 6.97 (m, 2H), 6.92 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.52 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 5.15 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 4.78 (dt, J = 6.9, 1.9 Hz, 1H), 3.91 - 3.79 (m, 1H), 3.58 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 3.34 (app d, J = 8.2 Hz, 1H), 3.03 (br q, J = 4.5 Hz, 1H), 2.78 (s, 3H), 2.67 - 2.48 (m, 4H), 2.28 - 2.08 (m, 4H), 1.82 - 1.73 (m, 2H).</p> <p>MS (m/z): 472.6</p>
208		MS (m/z): 546.6
209		MS (m/z): 445.5
210		MS (m/z): 532.6
211		MS (m/z): 550.7

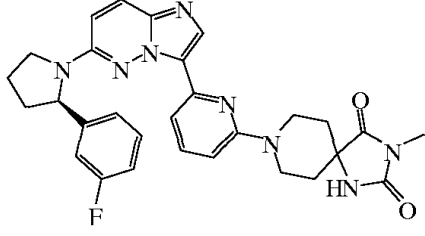
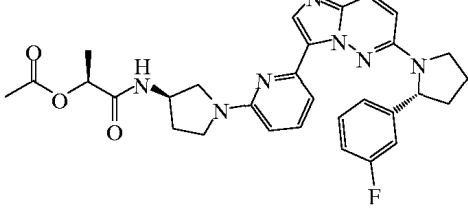
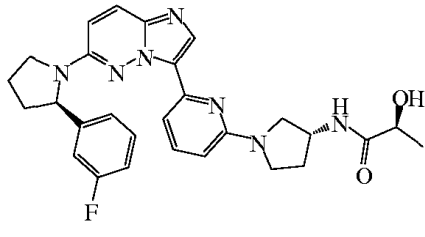
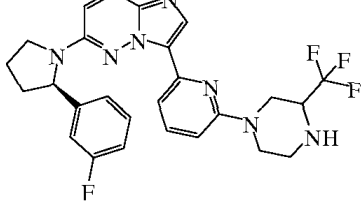
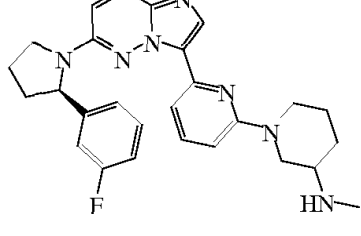
Compuesto número	Estructura	Datos físicos RMN 1H 400 MHz (DMSO-d6) y/o MS (m/z)
212		MS (m/z): 564.7
213		MS (m/z): 564.7
214		RMN ¹ H (400 MHz, D6 DMSO) ppm: 8.35 (s, 1H), 8.03 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.54 (br s, 2H), 7.39 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 7.21 - 7.14 (m, 2H), 7.06 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.00 (br s, 1H), 6.87 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.20 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.08 - 4.00 (m, 1H), 3.78 - 3.67 (m, 2H), 3.30 - 3.26 (m, 1H), 2.67 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 2.62 - 2.54 (m, 6H), 2.42 - 2.35 (m, 1H), 2.08 - 2.00 (m, 2H), 1.92 - 1.88 (m, 1H), 1.25 (t, J = 7.4 Hz, 3H). MS (m/z): 536.6
215		MS (m/z): 458.5
216		MS (m/z): 472.6
217		RMN ¹ H (400 MHz, D6 DMSO) ppm: 8.20 (br s, 1H), 8.04 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.48 (br s, 1H), 7.38(app q, J = 6.3 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 6.92 (dt, J = 7.6, 1.9 Hz, 1H), 6.42 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.25 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 4.18 - 4.04 (m, 3H), 3.92 (dd, 10.1, 6.7 Hz, 1H), 3.78 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 3.72 (q, J = 5.8 Hz, 1H), 3.48 (app d, J = 7.2 Hz, 1H), 2.92 (s, 2H), 2.72 - 2.64 (m, 1H), 2.58 - 2.53 (m, 2H), 2.21 - 2.17 (m, 2H), 2.05 - 1.98 (m, 1H). MS (m/z): 526.5

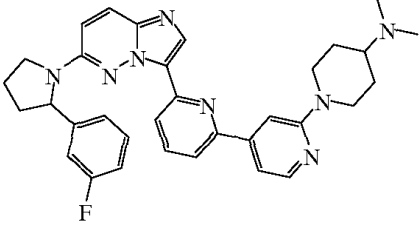
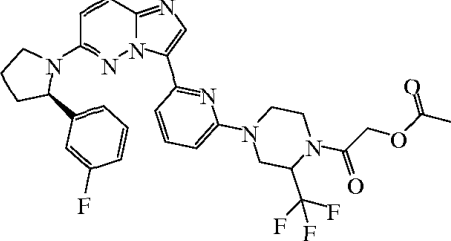
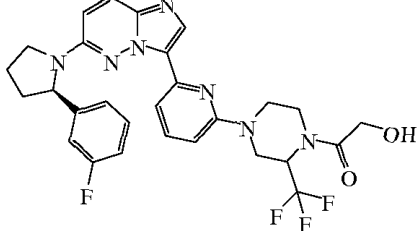
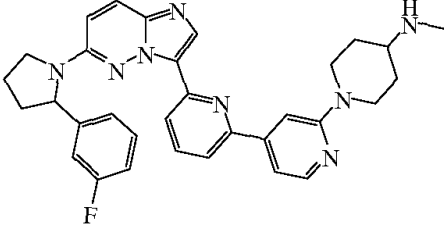
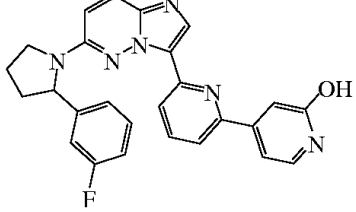
Compuesto número	Estructura	Datos físicos RMN 1H 400 MHz (DMSO-d6) y/o MS (m/z)
218		MS (m/z): 544.6
219		MS (m/z): 544.6
220		MS (m/z): 502.6
221		MS (m/z): 472.5
222		MS (m/z): 502.6
223		MS (m/z): 526.7

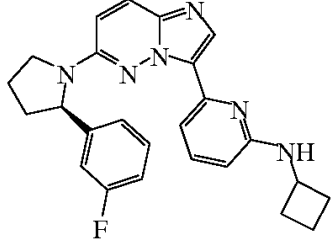
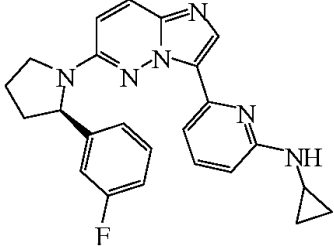
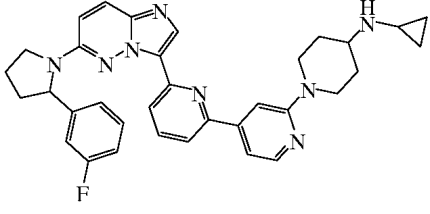
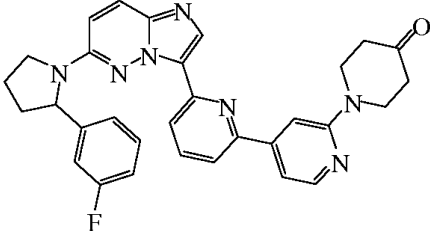
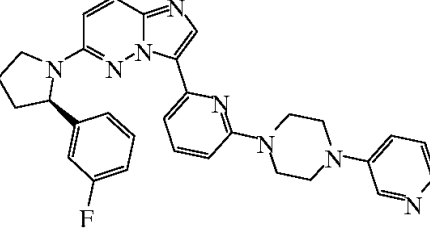
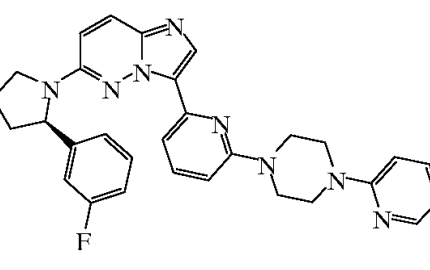
Compuesto número	Estructura	Datos físicos RMN 1H 400 MHz (DMSO-d6) y/o MS (m/z)
224		MS (m/z): 500.6
225		RMN ¹ H (400 MHz, D6 DMSO) ppm: 8.34 (s, 1H), 8.04 (br d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.46 (br s, 2H), 7.38 (q, J = 7.6 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.18 - 7.10 (m, 2H), 7.05 (t, J = 6.7 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 5.21 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 4.05 - 4.02 (m, 2H), 3.70 (q, J = 5.6 Hz, 1H), 3.56 (app q, J = 6.2 Hz, 1H), 2.82 - 2.72 (m, 2H), 2.54 - 2.44 (m, 1H), 2.08 - 2.04 (m, 2H), 1.90 - 1.82 (m, 1H), 1.38 - 1.35 (m, 4H), 0.95 (s, 6H). MS (m/z): 471.6
226		MS (m/z): 471.6
227		MS (m/z): 564.6
228		MS (m/z): 572.6
229		MS (m/z): 558.6

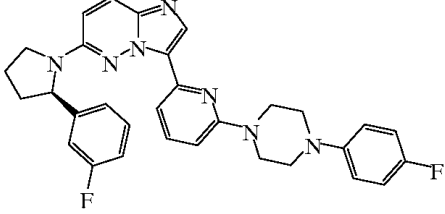
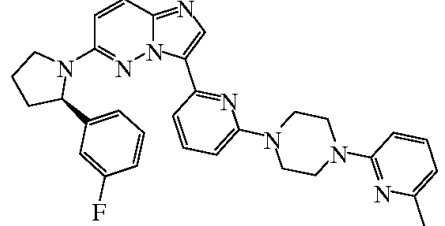
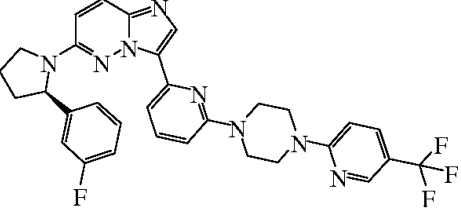
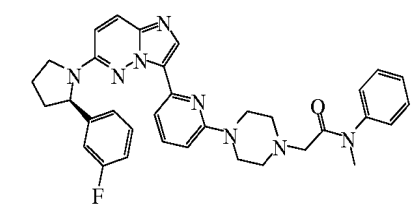
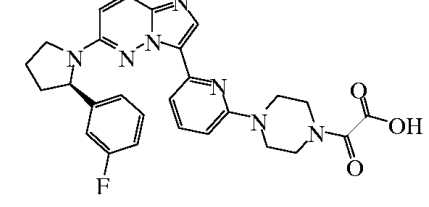
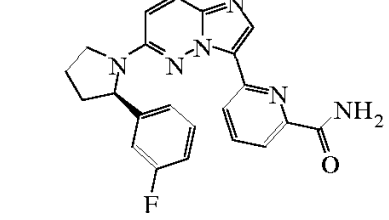
Compuesto número	Estructura	Datos físicos RMN 1H 400 MHz (DMSO-d6) y/o MS (m/z)
230		<p>RMN ¹H (400 MHz, D3 acetonitrilo) ppm: 8.20 (s, 1H), 8.00 (br d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.40 (br s, 2H), 7.30 (q, J = 7.6 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 6.95 (app d, J = 7.7 Hz, 2H), 6.92 (dt, J = 6.9, 1.2 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 5.03 (dd, J = 6.5, 1.2 Hz, 1H), 4.45 - 4.40 (m, 2H), 3.98 - 3.90 (m, 1H), 3.62 (app q, J = 6.9 Hz, 1H), 3.22 (app t, 1H), 2.80 (app t, J = 6.0 Hz, 1H), 2.62 - 2.52 (m, 2H), 2.48 - 2.38 (m, 3H), 2.05 - 1.99 (m, 3H), 1.69 - 1.67 (m, 1H).</p> <p>MS (m/z): 492.6</p>
231		<p>MS (m/z): 579.7</p>
232		<p>MS (m/z): 500.6</p>
233		<p>MS (m/z): 516.6</p>
234		<p>MS (m/z): 530.6</p>
235		<p>MS (m/z): 501.6</p>

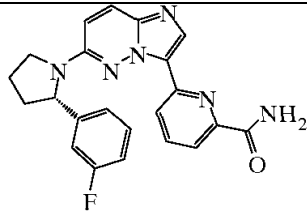
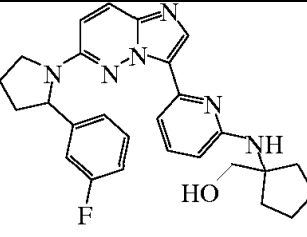
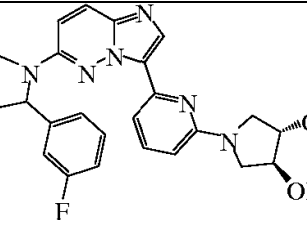
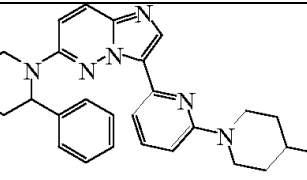
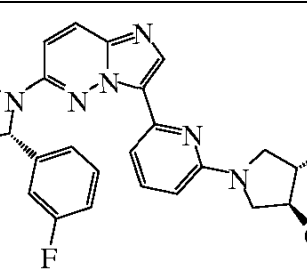
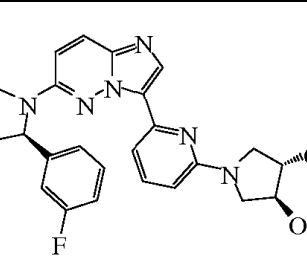
Compuesto número	Estructura	Datos físicos RMN 1H 400 MHz (DMSO-d6) y/o MS (m/z)
236		<p>RMN ¹H (400 MHz, D3 acetonitrilo) ppm: 8.18 (s, 1H), 7.92 (br s, 2H), 7.38 (br s, 2H), 7.28 (app q, J = 7.0 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.02 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.83 (app t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.08 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 3.95 - 3.81 (m, 3H), 3.62 (app q, J = 6.2 Hz, 1H), 3.52 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 3.22 (app t, J = 5.0 Hz, 2H), 2.55 - 2.43 (m, 1H), 2.09 - 1.99(m, 2H), 1.88 - 1.80 (m, 1H), 1.67 (br s, 1H), 1.50 - 1.45 (m, 2H), 1.38 (q, J = 5.9 Hz, 2H), 0.80 (t, J= 5.0 Hz, 3H).</p> <p>MS (m/z): 487.6</p>
237		<p>MS (m/z): 501.6</p>
238		<p>MS (m/z): 485.6</p>
239		<p>MS (m/z): 473.6</p>
240		<p>RMN ¹H (400 MHz, D6 acetona) ppm: 8.51 (br s, 1H), 8.41 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.68 - 7.52 (m, 2H), 7.48 (br s, 1H), 7.38 (app q, J = 7.5 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.94 (app dt, J = 7.8, 1.9 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 5.38 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 5.05 (dd, J = 5.4 Hz, 1.7 Hz, 1H), 4.72 (app t, J = 7.2 Hz, 1H), 4.22 (d, J = 4.2 Hz, 2H), 4.18 (app q, J = 6.0 Hz, 1H), 4.05 (br s, 1H), 3.98 - 3.62 (m, 3H), 3.48 - 3.40 (m, 2H), 3.28 - 3.22 (m, 1H), 3.18 - 3.00 (m, 1H), 2.65 - 2.59 (m, 1H), 2.39 - 1.99 (m, 5H).</p> <p>MS (m/z): 484.6</p>

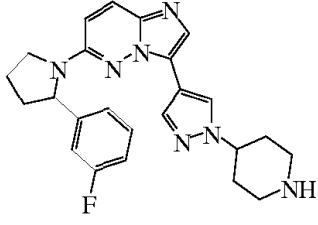
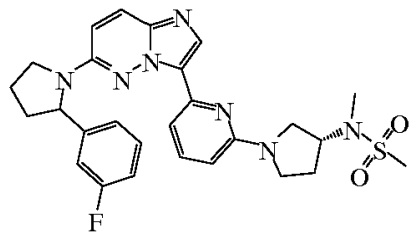
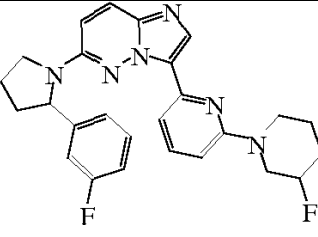
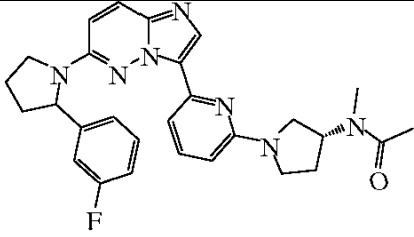
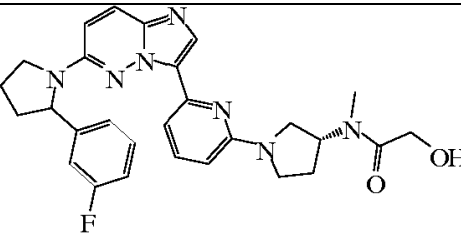
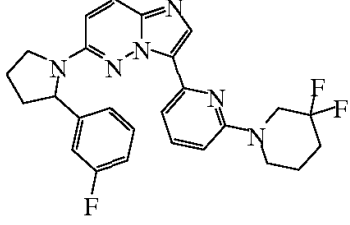
Compuesto número	Estructura	Datos físicos RMN 1H 400 MHz (DMSO-d6) y/o MS (m/z)
241		MS (m/z): 541.6
242		MS (m/z): 558.6
243		<p>RMN ¹H (400 MHz, D6 acetona) ppm: 8.21 (br s, 1H), 7.98 - 7.82 (m, 2H), 7.45 (app q, J = 6.5 Hz, 2H), 7.40 (app q, J = 6.2 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.15 (app d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.94 (dt, J = 8.6, 1.9 Hz, 1H), 6.90 (br s, 1H), 6.42 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 5.22 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 4.54 (app p, J = 6.2 Hz, 1H), 4.22 (app q, J = 5.6 Hz, 2H), 3.78 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 3.68 - 3.62 (m, 1H), 3.58 - 3.53 (m, 1H), 3.42 (dd, J = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 3.21 (app t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.62 - 2.56 (m, 1H), 2.31 - 2.25 (m, 1H), 2.18 - 1.99 (m, 3H), 1.42 (d, J = 5.4 Hz, 3H).</p> <p>MS (m/z): 516.6</p>
244		MS (m/z): 512.5
245		MS (m/z): 472.6

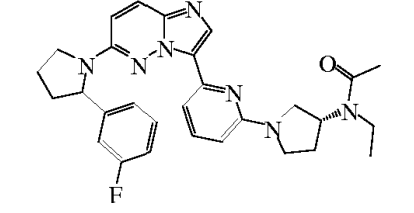
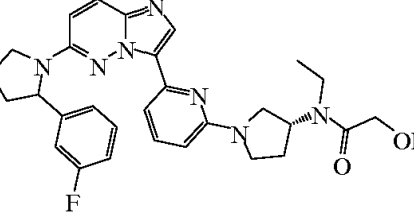
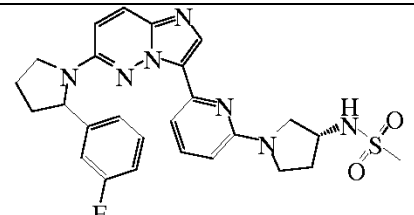
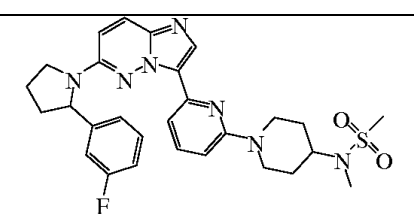
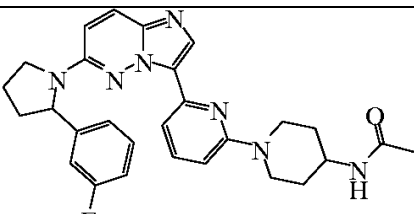
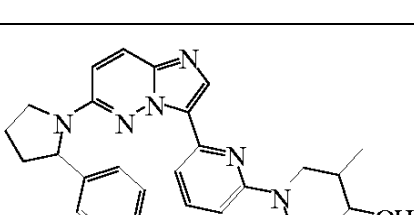
Compuesto número	Estructura	Datos físicos RMN 1H 400 MHz (DMSO-d6) y/o MS (m/z)
246		<p>RMN ¹H (400 MHz, D3 acetonitrilo) ppm: 8.56 (br s, 1H), 8.24 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.18 (app d, J = 6.5 Hz, 2H), 7.95 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 7.88 (br s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.52 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.38 (app q, J = 6.8 Hz, 1H), 7.28 (br s, 1H), 7.22 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.92 (dt, J = 8.6, 1.9 Hz, 1H), 5.22 (dd, J = 6.9, 1.9 Hz, 1H), 4.51 (app d, J = 10 Hz, 2H), 4.02 (app q, J = 3.6 Hz, 1H), 3.78 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 3.48 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 3.21 (app t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.82 (s, 6H), 2.37 - 2.25 (m, 2H), 2.18 - 2.03 (m, 2H), 1.97 - 1.86 (m, 4H)</p> <p>MS (m/z): 563.7</p>
247		<p>MS (m/z): 612.6</p>
248		<p>MS (m/z): 570.6</p>
249		<p>MS (m/z): 549.7</p>
250		<p>MS (m/z): 453.5</p>

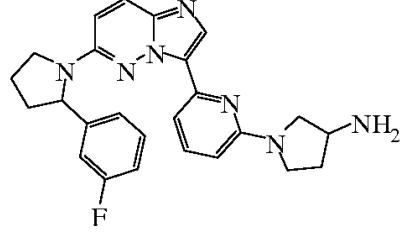
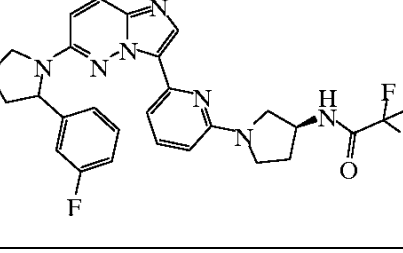
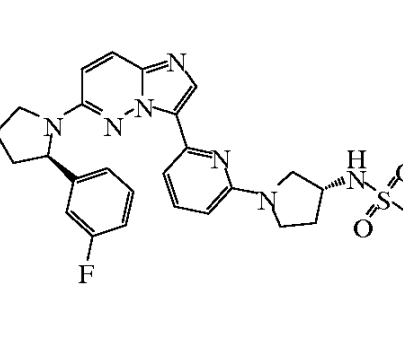
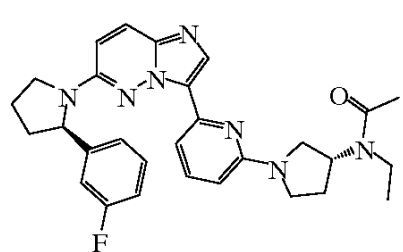
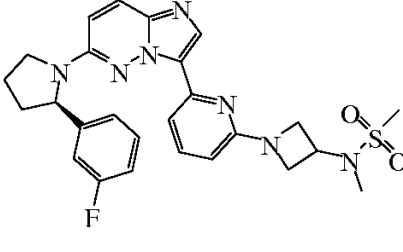
Compuesto número	Estructura	Datos físicos RMN 1H 400 MHz (DMSO-d6) y/o MS (m/z)
251		<p>RMN ¹H (400 MHz, D3 acetonitrilo) ppm: 8.61 (br s, 1H), 8.14 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.62 (br s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.42 (app q, J = 7.8 Hz, 1H), 7.34 - 7.29 (m, 1H), 7.26 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.02 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.27 (dd, J = 7.9, 1.9 Hz, 1H), 4.54 (p, J = 7.6 Hz, 1H), 4.17 (app q, J = 6.6 Hz, 1H), 3.82 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 2.77 - 2.67 (m, 1H), 2.48 - 2.35 (m, 2H), 2.38 - 2.06 (m, 5H), 1.97 - 1.82 (m, 2H)</p> <p>MS (m/z): 429.5</p>
252		<p>MS (m/z): 415.5</p>
253		<p>MS (m/z): 575.7</p>
254		<p>MS (m/z): 534.6</p>
255		<p>MS (m/z): 521.6</p>
256		<p>RMN ¹H (400 MHz, D3 acetonitrilo) ppm: 8.38 (br s, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.42 (q, J = 7.7 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 7.39 - 7.31 (m, 4H), 7.28 (br s, 1H), 7.22 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.98 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.27 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.22 - 4.15 (m, 1H), 4.12 - 4.00 (m, 4H), 3.82 (app q, J = 6.7 Hz, 1H), 3.71 - 3.59 (m, 4H), 2.67 - 2.59 (m, 1H), 2.28 - 2.19 (m, 2H), 2.08 - 2.00 (m, 1H).</p> <p>MS (m/z): 521.6</p>

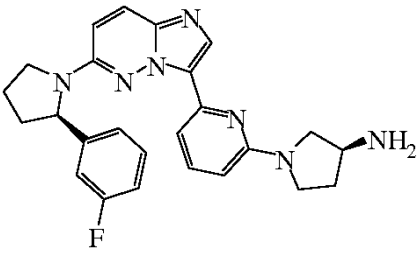
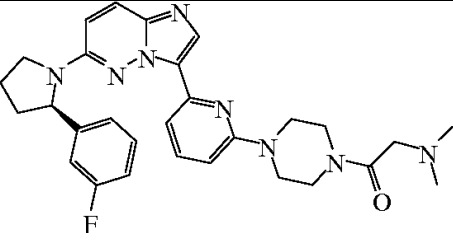
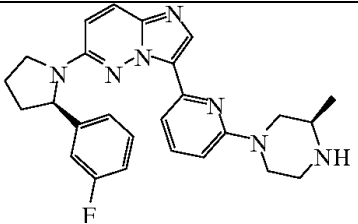
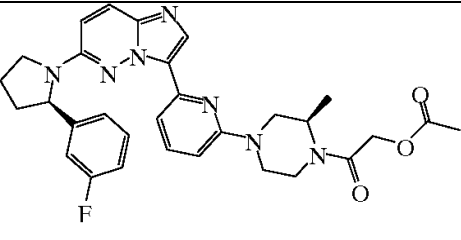
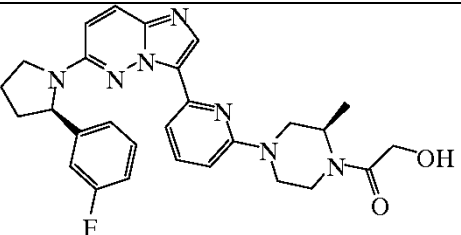
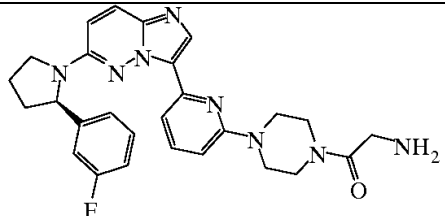
Compuesto número	Estructura	Datos físicos RMN 1H 400 MHz (DMSO-d6) y/o MS (m/z)
257		MS (m/z): 538.6
258		MS (m/z): 535.6
259		MS (m/z): 589.6
260		<p>RMN ¹H (400 MHz, D3 acetonitrilo) ppm: 8.35 (br s, 1H), 8.18 (app t, J = 4.5 Hz, 1H), 7.80 - 7.67 (m, 1H), 7.62 (app t, J = 6.7 Hz, 2H), 7.55 (q, J = 6.2 Hz, 1H), 7.35 (br s, 1H), 7.28 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.15 (app t, J = 8.2 Hz, 2H), 7.08 (dt, J = 7.2, 1.9 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 6.85 - 6.78 (m, 1H), 5.37 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 4.32 (br s, 2H), 4.25 - 4.11 (m, 4H), 3.82 (s, 3H), 3.62 - 3.43 (m, 4H), 2.62 - 2.54 (m, 1H), 2.25 - 2.14 (m, 2H), 2.08 - 2.00 (m, 1H). MS (m/z): 591.7</p>
261		MS (m/z): 516.5
262		MS (m/z): 403.4

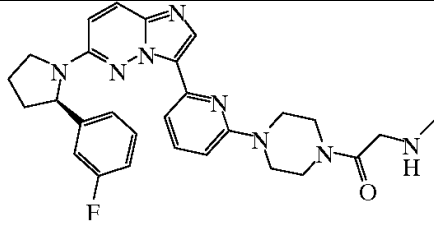
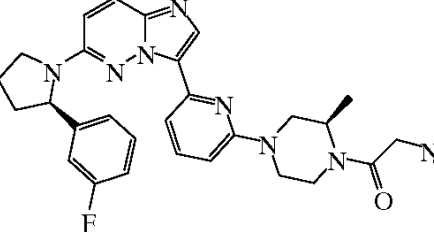
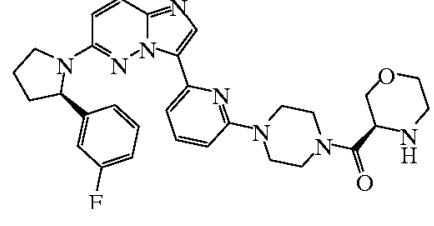
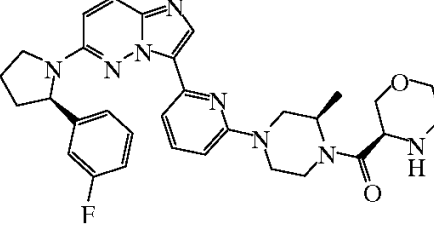
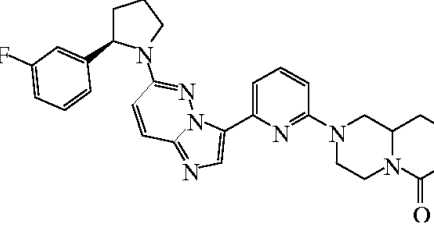
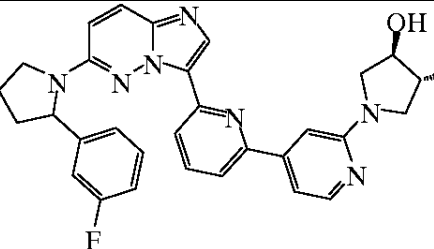
Compuesto número	Estructura	Datos físicos RMN 1H 400 MHz (DMSO-d6) y/o MS (m/z)
263		MS (m/z): 403.4
264		MS (m/z): 473.6
265		MS (m/z): 461.5
266		MS (m/z): 473.6
267		RMN ¹ H 400 MHz (DMSO - d6) 7.983 (s, 1H) 7.822 (d, J = 0.024, 1H) 7.459 - 7.281 (m, 3H) 7.101 - 7.081 (m, 2H), 6.966 (dt, J = 0.021, 0.005, 1H), 6.726 (brs, 1H) 6.272 (d, J = 0.021, 1H) 5.118 - 5.098 (m, 2H), 3.976 - 3.901 (m, 2H) 3.591 (q, J = 0.021, 1H), 3.522 (dd, J = 0.027, 0.009, 2H), 2.380 (m, 1H) 1.969 - 1.921 (m, 3H), 1.818 - 1.787 (m, 2H), 1.166 (m, 2H) MS (m/z): 461.5
268		RMN ¹ H 400 MHz (DMSO - d6) 7.981 (s, 1H), 7.823 (d, J = 0.025, 1H), 7.461 - 7.282 (m, 3H) 7.101 (m, 2H), 6.991 (dt, J = 0.022, 0.005, 1H), 6.725 (brs, 1H) 6.272 (d, J = 0.021, 1H), 5.119 (m, 2H), 3.977 - 3.901(m, 2H), 3.614 (q, J = 0.021, 1H), 3.516 (dd, J = 0.028, 0.009, 2H), 2.380 (m, 1H), 2.001 - 1.921 (m, 3H), 1.831 - 1.792 (m, 2H), 1.167 (m, 2H) MS (m/z): 461.5

Compuesto número	Estructura	Datos físicos RMN 1H 400 MHz (DMSO-d6) y/o MS (m/z)
269		MS (m/z): 432.5
270		RMN ¹ H 400 MHz (DMSO - d6) 8.019 (s, 1H), 7.828 (d, J = 0.025, 1H), 7.507 - 7.282 (m, 3H), 7.105 - 7.081 (m, 2H), 6.988 - 6.943 (m, 1H) 6.725 (brs, 1H) 6.356 (d, J = 0.021, 1H), 5.111 - 5.091 (m, 1H), 4.483 (p, J = 0.019, 1H), 3.952 - 3.900 (m, 1H), 3.649 - 3.572(m,1H), 3.441 - 3.400 (m, 1H), 3.359 - 3.305 (m, 2H), 2.921 (s, 3H), 2.714 (s, 3H), 2.170 - 2.041 (m, 2H) 2.002, 1.929(m, 2H), 1.832 - 1.771 (m, 1H) MS (m/z): 536.6
271		MS (m/z): 461.5
272		MS (m/z): 500.6
273		MS (m/z): 516.6
274		MS (m/z): 479.5

Compuesto número	Estructura	Datos físicos RMN 1H 400 MHz (DMSO-d6) y/o MS (m/z)
275		MS (m/z): 514.6
276		MS (m/z): 530.6
277		MS (m/z): 522.6
278		MS (m/z): 550.7
279		RMN ¹ H 400 MHz (DMSO - d6) 7.981 (s, 1H), 7.829 (d, J = 0.024, 1H), 7.741 (d, J = 0.02, 1H), 7.475 - 7.217 (m, 3H), 7.098 - 7.078 (m, 2H), 6.990 (dt, J = 0.022, 0.005, 1H), MS (m/z): 500.6
280		RMN ¹ H 400 MHz (DMSO - d6) 8.041 (s, 1H), 7.902 (d, J = 0.025, 1H), 7.476 - 7.265 (m, 3H), 7.169 (d, J = 0.02, 2H), 7.055, (t, J = 0.02, 1H), 6.824 (brs, 1H), 6.763 (d, J = 0.022, 1H), 5.177 (d, J = 0.20, 1H), 4.341 (d, J = 0.033, 1H), 4.248 (d, J = 0.031, 1H), 4.018 - 3.967 (m, 1H), 3.701 (q, J = 0.021, 1H), 3.207 - 3.133 (m, 1H), 2.878 (t, J = 0.021, 1H), 2.070 - 1.998 (m, 3H), 1.888 - 1.830(m, 2H), 1.477 - 1.292 (m, 3H), 0.988 (d, J = 0.016, 3H) MS (m/z): 473.6

Compuesto número	Estructura	Datos físicos RMN 1H 400 MHz (DMSO-d6) y/o MS (m/z)
281		MS (m/z): 444.5
282		MS (m/z): 540.5
283		RMN ¹ H 400 MHz (DMSO - d6) 8.061 (s, 1H), 7.871 d, J = 0.019, 1H), 7.386 - 7.287 (m, 3H), 7.102 - 7.081 (m, 2H), 6.992 (dt, J = 0.019, 0.004, 1H), 6.831 (brs, 1H), 6.343 (d, J = 0.023, 1H), 5.122 (dd, J = 0.02, 0.006, 1H), 4.108 - 3.908 (m, 2H), 3.713 (dd, J = 0.026, 0.010, 1H), 3.638 (q, J = 0.020, 1H), 3.536 - 3.478 (m, 1H), 3.375 (q, J = 0.018, 1H), 3.313 (dd, J = 0.027, 0.014, 1H), 2.409 - 2.359 (m, 1H), 2.223 (sexteto, J = 0.015, 1H), 2.009 - 1.776 (m, 4H) MS (m/z): 522.6
284		RMN ¹ H 400 MHz (DMSO - d6) 8.047 (d, J = 0.038, 1H), 7.893 (d, J = 0.025, 1H), 7.571 - 7.355 (m, 3H), 7.170 - 7.149 (m, 2H), 7.059 (dt, J = 0.019, 0.004, 1H), 6.802 (brs, 1H), 6.413 (t, J = 0.022, 1H), 5.182 (dd, J = 0.02, 0.006, 1H), 4.879 (p, J = 0.020, 1H), 4.622 (p, J = 0.020, 1H), 4.059 - 3.967 (m, 1H), 3.699 - 3.636 (m, 3H), 3.392 - 3.23 (m, 2H), 2.209 - 1.994 (m, 7H), 1.90 - 1.818 (m, 1H), 1.196 - 1.135(m, 2H), 1.079 (t, J = 0.017, 2H) MS (m/z): 514.6
285		MS (m/z): 522.6

Compuesto número	Estructura	Datos físicos RMN 1H 400 MHz (DMSO-d6) y/o MS (m/z)
286		<p>RMN ¹H 400 MHz (DMSO - d6) 7.969 (s, 1H),</p> <p>7.815 (d, J = 0.024, 1H), 7.397 - 7.279(m, 3H), 7.096 - 7.069 (m, 2H), 6.984 (dt, J = 0.022, 0.006, 1H), 6.738 (brs, 1H), 6.256 (d, J = 0.022, 1H), 5.111 (dd, J = 0.020, 0.006, 1H), 3.946 - 3.895 (m, 1H), 3.628 (q, J = 0.021, 1H), 3.515 - 3.439 (m, 3H), 3.374 - 3.314(m, 1H), 3.047 (q, J = 0.017, 1H), 2.405 - 2.355(m, 1H), 2.018 - 1.922 (m, 3H), 1.827 - 1.766 (m, 3H), 1.666 (sexteto, J = 0.016, 1H)</p> <p>MS (m/z): 444.5</p>
287		<p>MS (m/z): 529.6</p>
288		<p>MS (m/z): 458.5</p>
289		<p>MS (m/z): 558.6</p>
290		<p>MS (m/z): 516.6</p>
291		<p>MS (m/z): 501.6</p>

Compuesto número	Estructura	Datos físicos RMN 1H 400 MHz (DMSO-d6) y/o MS (m/z)
292		MS (m/z): 515.6
293		MS (m/z): 543.7
294		MS (m/z): 557.6
295		MS (m/z): 571.7
296		MS (m/z): 514.6
297		RMN ¹ H 400 MHz (DMSO - d6) 8.472 (s, 1H), 8.165 (d, J = 0.019, 1H), 8.003 - 7.976 (m, 2H), 7.888 (brs, 1H), 7.630 - 7.600 (m, 2H), 7.376 (q, J = 0.019, 1H), 7.148 (d, J = 0.019, 2H), 7.010 (t, J = 0.019, 2H), 5.496 (brs, 2H), 5.160 (d, J = 0.017, 1H), 4.148 (d, J = 0.007, 2H), 7.007 - 3.953 (m, 1H), 3.806 (d, J = 0.022, 3H), 3.674 - 3.582 (m, 4H), 2.031 - 1.958 (m, 2H), 1.854 - 1.819 (m, 1H) MS (m/z): 538.6

Preparación de diluciones de compuestos

5 Los compuestos de prueba se disolvieron en DMSO (10 mM), y se transfirieron a tubos Matrix de fondo plano o en forma de V de 1.4 mL, que portan un chip de matriz bidimensional único mediante ejes de los compuestos individuales. Los números de estos chips se relacionaron en forma diferente en relación con los números de identificación de los compuestos individuales. Las soluciones patrón se almacenaron a -20°C si no se iban a utilizar inmediatamente. Para el procedimiento de prueba, se descongelaron los viles y se identificaron mediante un escáner, en donde se generó una hoja de cálculo que guió las siguientes etapas de procesamiento.

10 Las diluciones de los compuestos se hicieron en placas de 384 pozos. Este formato hizo posible el ensayo de máximo 28 compuestos de prueba individuales en 12 concentraciones (puntos individuales), incluyendo 2 compuestos de referencia. El protocolo de dilución incluyó la producción de placas de dilución previa, placas patrón, y placas de ensayo:

15 Placas de compuestos: Se transfirieron 30 µL de la solución DMSO con el compuesto individual (10 mM), incluyendo el compuesto estándar, a las columnas 1 y 13 de una placa de 384 pozos. Se agregaron 20 µL de DMSO al resto de los pozos, y se diluyeron en forma serial los compuestos (1:3) mediante la transferencia de 10 µL desde un pozo de la columna 1 o 13 al siguiente pozo en la columna 2 o 13, respectivamente y sucesivamente con la ayuda de un robot Minitrack.

Placas de ensayo: Se prepararon luego placas de ensayo idénticas mediante la adición de 50 nL de cada una de las diluciones de los compuestos de las placas de compuestos a las "placas de ensayo" de 384 pozos. Luego, se mezclaron los compuestos con 50 µL de los componentes de ensayo (células o enzimas), y se probaron por determinar su actividad inhibitoria.

20 Los compuestos de la Fórmula (I) se ensayaron para medir su capacidad para inhibir las proteína quinasa TrkA, TrkB, y/o TrkC. Se ensayaron otros compuestos de la Fórmula (I) para medir su capacidad para inhibir un panel de quinasa, incluyendo, pero no limitándose a, las proteína quinasa Ros, KDR, FMS, c-FMS, FLT3, c-Kit, JAK2, JAK3, Aurora, PDGFR, Lck, TrkA, TrkB, TrkC, IGF-1R, ALK4, ALK5 y/o ALK.

Efecto sobre la proliferación de diferentes células dependientes de quinasa

25 Los compuestos de la Fórmula (I) se probaron para determinar su efecto antiproliferativo sobre las células Ba/F3 que expresaban cualquiera de las Tel-TrkA, Tel-TrkB, o Tel-TrkC, y un panel adicional de 34 quinasa diversas seleccionadas activadas mediante la fusión con los compañeros de dimerización Bcr o Tel (Abl, Aik, BMX, EphA3, EphB2, FGFR2, FGFR3, FGFR4, FGR, FLT1, FLT3, FLT4, FMS, IGF1 R, InsR, JAK1, JAK2, JAK3, KDR, Kit, Lck, Lyn, MER, MET, PDGFRb, RET, RON, Ros-1, Src, Aurora, TIE2, TYK2, Tie1, ZAP70). Se probó el efecto antiproliferativo de estos compuestos sobre las diferentes líneas celulares y sobre las células no transformadas, a 12 concentraciones diferentes de los compuestos diluidos en serie 3 veces, en placas de 384 pozos, como se describe más arriba (en un medio que carecía de IL3). Los valores de IC₅₀ de los compuestos de las diferentes líneas celulares se determinaron a partir de las curvas de respuesta a la dosis.

Upstate KinaseProfiler^{MR} - Ensayo de enlazamiento al filtro radioenzimático

35 Los compuestos de la Fórmula (I) se evaluaron para determinar su capacidad para inhibir a los miembros individuales de un panel de quinasa (una lista parcial no limitante de quinasa incluye: las quinasa Abl, Aurora, cSrc, TPR-Met, Tie2, MET, FGFR3, Axl, Bmx, BTK, c-kit, CHK2, FLT3, MST2, p7oS6K, PDGFR, PKB, PKCα, Raf, ROCK-II, Rsk1, SGK, TrkA, TrkB y TrkC, Ros, KDR, FMS, c-FMS, JAK2, JAK3, Lck, IGF-1R, ALK4, ALK5 y ALK). Los compuestos se probaron por duplicado con una concentración final de 10 µM siguiendo este protocolo genérico. Observe que la composición reguladora de quinasa y los sustratos varían para las diferentes quinasa incluidas en el panel "Upstate KinaseProfiler^{MR}". El regulador de quinasa (2.5 µL, 10x - que contenía MnCl₂ cuando se requirió), la quinasa activa (0.001-0.01 Unidades; 2.5 µL), el péptido específico o Poli(Glu4-Tyr) (5 - 500 µM o 0.01 mg/ml) en regulador de quinasa, y el regulador de quinasa (50 µM; 5 µL), se mezclaron en un Eppendorf sobre hielo. Se agregó una mezcla de Mg/ATP (10 µL; 67.5 mL (o 33.75) de MgCl₂, ATP 450 (o 225) µM, y 1 µCi/µl de [γ-³²P]-ATP (3000 Ci/mmol)), y se incubó la reacción aproximadamente a 30°C durante aproximadamente 10 minutos. La mezcla de reacción se coloca (20 µL) en un cuadrado de papel P81 de 2 cm x 2 cm (fosfocelulosa, para los sustratos peptídicos positivamente cargados) o Whatman No. 1 (para el sustrato peptídico Poli (Glu4-Tyr)). Los cuadrados del ensayo se lavaron 4 veces, durante 5 minutos cada uno, con ácido fosfórico al 0.75%, y se lavaron una vez con acetona durante 5 minutos. Los cuadrados del ensayo se transfirieron a un vial de centelleo, se agregaron 5 mL de cóctel de centelleo, y se cuantificó la incorporación de ³²P (cpm) al sustrato peptídico con un contador de centelleo Beckman. Se calculó el porcentaje de inhibición para cada reacción.

Inhibición de la proliferación celular dependiente de TrkA, TrkB y TrkC

Se ensayaron los compuestos de la Fórmula (I) para medir su capacidad para inhibir selectivamente la proliferación celular de las células Ba/F3 que expresaban TrkA, TrkB o TrkC activadas, a través de fusión con el dominio de dimerización del factor de transcripción Tel (ETV6), así como de las células Ba/F3 que coexpresaban rTrkA y mNGF de longitud completa, comparado con las células BaF3 progenitoras.

5 La línea celular utilizada es la línea de células progenitoras hematopoyéticas de murino Ba/F3 que expresa luciferasa, transformada con los ADNc humanos de Tel-TrkA, Tel-TrkB, o Tel-TrkC (Ba/F3 EN A/B/C). Estas células se mantuvieron en RPMI/suero fetal bovino al 10% (RPMI/FCS) complementado con 50 mg/mL de penicilina, 50 mg/mL de estreptomina, y L-glutamina 200 mM. Las células Ba/F3 no transformadas se mantuvieron de una manera similar con la adición de 5 ng/mL de IL3 recombinante de murino. Se sembraron en placa 50 µl de una suspensión de células Ba/F3 o Ba/F3 EN A/B/C en microplacas Greiner de 384 pozos (blancas), con una densidad de 2000 células por pozo. A cada pozo se le agregaron 50 nL del compuesto de prueba diluido en forma serial (10-0.0001 mM en solución de DMSO). Se incubaron las células durante 48 horas a 37°C, con 5% de CO₂. A cada pozo se le agregaron 25 µL de sustrato de luciferasa Bright glo® (Promega). La luminiscencia emitida se cuantificó utilizando el sistema de luminiscencia ACQUEST^{MR} (Molecular Devices). Los valores de IC₅₀ se calcularon mediante análisis de regresión lineal del porcentaje de inhibición de cada compuesto a 12 concentraciones.

Inhibición de la actividad quinasa celular de la quinasa de linfoma anaplásico (ALK)

20 La inhibición de la actividad tirosina quinasa de ALK se demuestra empleando métodos conocidos, por ejemplo utilizando el dominio quinasa recombinante de la ALK en analogía con el ensayo quinasa VEGF-R descrito en J. Wood y colaboradores, Cancer Res. 60, 2178 - 2189 (2000). En general, se llevaron a cabo ensayos enzimáticos *in vitro* utilizando la proteína tirosina quinasas GST-ALK en placas de 96 pozos, como un ensayo de enlace de filtro en Tris HCl 20 mM, pH = 7.5, MgCl₂ 3 mM, MnCl₂ 10 mM, DTT 1 mM, 0.1 µCi / ensayo (= 30 µL) de [γ-³³P]-ATP, ATP 2 µM, 3 µg/mL de poli(Glu, Tyr, 4:1) Poli-EY (Sigma P-0275), 1% de DMSO, 25 ng de enzima ALK. Los ensayos se incubaron durante 10 minutos a temperatura ambiente. Las reacciones se terminaron mediante la adición de 50 µL de EDTA 125 mM, y se transfirió la mezcla de reacción a una placa MAIP Multiscreen (Millipore, Bedford, MA, EE.UU.) previamente humedecida con metanol, y rehidratada durante 5 minutos con H₂O. Después del lavado (H₃PO₄ al 0.5%), se hizo recuento de las placas en un contador de centelleo de líquidos. Los valores de IC₅₀ se calcularon mediante análisis de regresión lineal del porcentaje de inhibición.

30 Los compuestos de la Fórmula (I) inhiben en forma potente el crecimiento de las células de murino BaF3 que sobreexpresan NPM-ALK humana. La expresión de NPM-ALK se logra mediante la transfección de la línea celular BaF3 con un vector de expresión pCleo^{MR} (Promega Corp., Madison WI, EE.UU.) que codifica para NPM-ALK, y la posterior selección de células resistentes a G418. Las células BaF3 no transfectadas dependen de IL-3 para la supervivencia celular. En contraste, las células BaF3 que expresan NPM-ALK (denominadas en lo sucesivo BaF3-NPM-ALK) pueden proliferar en ausencia de IL-3, debido a que obtienen la señal proliferativa a través de la quinasa NPM-ALK. Por consiguiente, los inhibidores putativos de la quinasa NPM-ALK suprimen la señal de crecimiento, y dan como resultado una actividad antiproliferativa. La actividad antiproliferativa de los inhibidores putativos de la quinasa NPM-ALK, sin embargo, puede ser superada mediante la adición de IL-3, que proporciona señales de crecimiento a través de un mecanismo independiente de NPM-ALK. También se ha descrito un sistema celular análogo que utiliza la quinasa FLT3 (véase, E. Weisberg y colaboradores, Cancer Cell; 1, 433 - 443 (2002)).

40 La actividad inhibidora de los compuestos de la Fórmula (I) se determina como sigue. En general, se transfirieron las células BaF3-NPM-ALK (15,000/microlitro por pozo de la placa) a las placas de microtitulación de 96 pozos. Se añadieron los compuestos de prueba disueltos en sulfóxido de dimetilo (DMSO) en una serie de concentraciones (diluciones seriales), de tal manera que la concentración final de DMSO no fuera mayor al 1% (v/v). Después de la adición, se incubaron las placas durante dos días, durante los cuales, los cultivos de control sin compuesto de prueba fueron capaces de experimentar dos ciclos de división celular. El crecimiento de las células BaF3-NPM-ALK se midió por medio de coloración con YOPRO^{MR} [T. Idziorek y colaboradores, J. Immunol. Methods; 185: 249 - 258 (1995)]: 25 µl de regulador de lisis, el cual comprende citrato de sodio 20 mM, pH de 4.0, cloruro de sodio 26.8 mM, NP40 al 0.4%, EDTA 20 mM, y se agregaron 20 mM a cada pozo. La lisis celular se completó en un lapso de 60 minutos a temperatura ambiente, y se determinó la cantidad total de YOPRO^{MR} enlazado al ADN, mediante medición utilizando el lector de 96 pozos Cytofluor II (PerSeptive Biosystems) con los siguientes ajustes: Excitación (nm) 485/20 y Emisión (nm) 530/25.

50 Los valores de IC₅₀ se determinaron mediante un sistema apoyado en ordenador utilizando la fórmula: $IC_{50} = \frac{[(ABS_{prueba} - ABS_{partida}) / (ABS_{control} - ABS_{partida})] \times 100}{(ABS = absorción)}$. El valor IC₅₀ es la concentración del compuesto de prueba en cuestión que dio como resultado un recuento de células que es 50% más bajo que el obtenido utilizando el control sin inhibidor.

55 La acción antiproliferativa de los compuestos de la Fórmula (I) se determinaron también en la línea celular de linfoma humano KARPAS-299 (DSMZ Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen GmbH, Braunschweig, Alemania, descrita en WG Dirks y colaboradores, Int. J. Cancer 100, 49 - 56 (2002)) utilizando la misma metodología descrita anteriormente para la línea celular BaF3-NPM-ALK. En algunas realizaciones, los compuestos de la Fórmula (I) exhiben una actividad inhibidora con una IC₅₀ en el intervalo de aproximadamente 0.01 a 1 µM. La acción de los

compuestos de la Fórmula (I) sobre la autofosforilación de la ALK se determinó en la línea celular de linfoma humano KARPAS-299 por medio de una inmunotransferencia, como se describe en WG Dirks y colaboradores, Int. J. Cancer 100, 49 - 56 (2002).

Inhibición de la proliferación celular dependiente de KDR

5 Los compuestos de la Fórmula (I) se ensayaron para medir su capacidad para inhibir selectivamente la proliferación celular de las células Ba/F3 que expresaban la KDR activada a través de su fusión con el dominio de dimerización del factor de transcripción Tel (ETV6), en comparación con las células BaF3 progenitoras.

10 Las células pro-B de murino Ba/F3 que expresaban luciferasa se transformaron con Tel-KDR. Se mantuvieron las células en RPMI/10% de suero fetal de ternera (RPMI/FCS) complementado con 50 µg/mL de penicilina, 50 µg/mL de estreptomina, y L-glutamina 200 mM. Las células Ba/F3 no transformadas se mantuvieron de una manera similar con la adición de IL3 recombinante de murino. Las células se dispensaron en una placa de formato de 384 pozos a razón de 5000 células / pozo en 50 µL de medio de cultivo. Los compuestos de la Fórmula (I) se disolvieron y diluyeron en sulfóxido de dimetilo (DMSO). Se hicieron diluciones seriales 1:3 de doce puntos en DMSO para crear un gradiente de concentraciones en el intervalo de 10 mM hasta 0.05 µM. Se añadió a las células 50 nL de los compuestos diluidos, y se incubaron durante 48 horas en una incubadora de cultivo celular. Se midió la señal luminiscente después de la adición del sustrato de luciferasa Bright glo® (Promega). Los valores de IC₅₀ se calcularon mediante análisis de regresión lineal del porcentaje de inhibición de cada compuesto en 12 concentraciones.

FLT-3 (ensayo enzimático)

20 El ensayo de la actividad quinasa con FLT-3 purificada (Upstate) se llevó a cabo en un volumen final de 10 µL conteniendo 0.25 µg/mL de enzima en regulador de quinasa (Tris-HCl 30 mM, pH de 7.5, MgCl₂ 15 mM, MnCl₂ 4.5 mM, Na₃VO₄ 15 µM, y 50 µg/mL de BSA), y los sustratos (5 µg/mL de biotina-poli-EY(Glu, Tyr) (CIS-US, Inc.) y ATP 3 µM). Se elaboraron dos soluciones: se dispensa primero la primera solución de 5 µL que contenía la enzima FLT-3 en regulador de quinasa en una placa ProxiPlate® en formato de 384 pozos (Perkin-Elmer), seguido por la adición de 50 nL de los compuestos disueltos en DMSO, luego se agregaron a cada pozo 5 µL de la segunda solución que contenía el sustrato (poli-EY) y ATP en regulador de quinasa. Se incubaron las reacciones a temperatura ambiente durante una hora, se interrumpieron mediante la adición de 10 µL de la mezcla de detección HTRF, la cual contenía Tris-HCl 30 mM, pH 7.5, KF 0.5 M, ETDA 50 mM, 0.2 mg/mL de BSA, 15 µg/mL de estreptavidina-XL665 (CIS-US, Inc.), y 150 ng/mL de anticuerpo anti-fosfotirosina conjugado con criptato (CIS-US, Inc.). Después de una hora de incubación a temperatura ambiente para permitir la interacción estreptavidina-biotina, se leyeron las señales fluorescentes resueltas en el tiempo en el Analyst GT (Molecular Devices Corp.). Los valores de IC₅₀ se calcularon mediante análisis de regresión lineal del porcentaje de inhibición de cada compuesto en 12 concentraciones (dilución de 1:3, desde 50 µM hasta 0.28 nM). En este ensayo, los compuestos de la Fórmula (I) tienen una IC₅₀ en el intervalo de 10 nM a 2 µM.

FLT-3 (ensayo celular)

35 Se probaron los compuestos de la Fórmula (I) con el fin de determinar su capacidad para inhibir la proliferación de las células Ba/F3-FLT3-ITD transformadas, que depende de la actividad quinasa celular de FLT-3. Las células Ba/F3-FLT3-ITD se desarrollaron hasta 800,000 células/mL en suspensión, con RPMI 1640 complementado con suero bovino fetal al 10% como medio de cultivo. Se dispensaron las células en una placa de formato de 384 pozos a razón de 5,000 células/pozo en 50 µL del medio de cultivo. Los compuestos de la Fórmula (I) se disolvieron y se diluyeron en sulfóxido de dimetilo (DMSO). Se hicieron diluciones seriales 1:3 de doce puntos en DMSO, para crear un gradiente de concentraciones en el intervalo típicamente de 10 mM a 0.05 µM. Se les añadió a las células 50 nL de los compuestos diluidos, y se incubaron durante 48 horas en una incubadora de cultivo celular. Se agregó a las células AlamarBlue® (TREK Diagnostic Systems), el cual se puede utilizar para controlar el medio ambiente reductor creado por las células en proliferación, hasta una concentración final del 10%. Después de cuatro horas adicionales de incubación en una incubadora de cultivo celular a 37°C, se cuantificaron las señales de fluorescencia a partir del AlamarBlue® reducido (Excitación a 530 nm, Emisión a 580 nm) en el Analyst GT (Molecular Devices Corp.). Los valores de IC₅₀ se calcularon mediante análisis de regresión lineal del porcentaje de inhibición de cada compuesto en 12 concentraciones.

c-Kit - Ensayo de proliferación

50 Se probaron los compuestos con el fin de determinar su capacidad para inhibir la proliferación de las células Ba/F3 de tipo silvestre, y de las células Ba/F3 transformadas con las tirosina quinasas fusionadas con Tel c-Kit. Las células Ba/F3 no transformadas se mantuvieron en un medio que contenía IL3 recombinante. Se sembraron en placa las células en placas TC de 384 pozos a razón de 5,000 células en 50 µL del medio por pozo, y se agregó el compuesto de prueba de 0.06 nM a 10 µM. Se incubaron luego las células durante 48 horas a 37 °C, con 5% de CO₂. Después de incubar las células, se agregaron 25 µg de BRIGHT GLO® (Promega) a cada pozo, siguiendo las instrucciones del fabricante, y se leyeron las placas utilizando el Analyst GT - en modo Luminiscencia - tiempo de integración 50000 en RLU. Los valores

de IC₅₀, la concentración del compuesto requerida para la inhibición del 50%, se determinaron a partir de una curva de respuesta a la dosis.

cKit - Ensayo Mo7e

5 Los compuestos descritos en la presente invención se probaron para determinar la inhibición de la proliferación dependiente de SCF, utilizando células Mo7e, las cuales expresaban endógenamente c-kit, en un formato de 96 pozos. En resumen, se evaluaron los compuestos de prueba diluidos en serie dos veces (C_{max} = 10 µM), para determinar su actividad antiproliferativa de las células Mo7e estimuladas con SCF humano recombinante. Después de 48 horas de incubación a 37°C, se midió la viabilidad de las células utilizando un ensayo colorimétrico MTT de Promega.

Descripción del ensayo bioquímico para ADN-PK:

10 El ensayo se realiza utilizando el kit V7870 de Promega (SignaTECT® Sistema de proteína quinasas dependiente del ADN, que comprende ADNA-PK, ingredientes adicionales finales del sustrato peptídico biotinilado, Promega, Madison, Wisconsin, EE.UU.), que cuantifica la actividad de proteína quinasas que depende del ADN, tanto en preparaciones enzimáticas purificadas como en extractos nucleares celulares. ADN-PK es una proteína serina/treonina quinasa que requiere del ADN bicatenario (ADNbc) para su actividad. El enlace del ADNbc con la enzima da como resultado la formación de la enzima activa, y también pone al sustrato más cerca de la enzima, permitiendo que proceda la reacción de fosforilación.

15 El regulador de reacción ADN-PK X5 (HEPES 250 mM, KCl 500 mM, MgCl₂ 50 mM, EGTA 1 mM, EDTA 0.5 mM, DTT 5 mM, pH hasta 7.5 con KOH) se diluye 1/5 en agua desionizada, y se agrega BSA (patrón = 10 mg/ml) hasta una concentración final de 0.1 mg/ml.

20 El regulador de activación se elabora a partir de 100 µg/ml de ADN de timo de ternera en regulador de control (Tris-HCl 10 mM (pH 7.4), EDTA 1 mM (pH de 8.0)). Por cada tubo, la mezcla de reacción se compone de: 2.5 µl de reguladores de activación o de control, 5 µl de regulador de reacción X5, 2.5 µl de sustrato peptídico biotinilado derivado de p53 (patrón = 4 mM), 0.2 µl de BSA (patrón de 10 mg/ml), y 5 µl de [γ-³²P] ATP (5 µl de 0.5 ml ATP frío + 0.05 µl de Redivue γ-³²P] ATP = Amersham AA0068-250 µCi, 3000 Ci/mmol, 10 µCi/µl (ahora GE Healthcare Biosciences AB, Uppsala, Suecia).

25 La enzima ADN-PK (Promega V5811, concentración = 100 U/µL) se diluye 1/10 en regulador de reacción X1, y se mantiene sobre hielo hasta su uso inminente. Se incuban 10.8 µl de la enzima diluida con 1.2 µl de los compuestos 100 µM (diluidos 1/100 en agua a partir de un patrón 10 mM en DMSO puro) durante 10 minutos, a temperatura ambiente. Durante ese tiempo, se agregan 15.2 µl de la mezcla de reacción en tubos con tapa rosca detrás de un vidrio Perspex. 30 Luego se transfieren 9.8 µl de la enzima a los tubos que contienen la mezcla de reacción, y después de 5 minutos de incubación, a 30°C, se detiene la reacción mediante la adición de 12.5 µl de regulador de terminación (clorhidrato de guanidina 7.5 M).

35 Después de mezclar bien, se aplica una alícuota de 10 µl de cada tubo a una membrana de captura de biotina SAM2® (Promega, Madison, Wisconsin, EE.UU.), que se deja secar durante unos cuantos minutos. Se lava luego la membrana extensamente para remover el exceso de [γ-³²P] ATP libre y proteínas no biotiniladas: una vez durante 30 segundos en 200 mL de NaCl 2 M, 3 veces durante 2 minutos cada vez, en 200 mL de NaCl 2 M, 4 veces durante 2 minutos cada vez, en NaCl 2 M en H₃PO₄ al 1%, y dos veces durante 30 segundos cada vez, en 100 mL de agua desionizada. Se dejó posteriormente secar la membrana al aire a temperatura ambiente durante 30 a 60 minutos.

40 Se separa cada cuadrado de membrana utilizando fórceps y tijeras, y se coloca en un vial de centelleo, después de lo cual, se agregan 8 mL de líquido de centelleo (Flo-Scint 6013547 de Perkin-Elmer). Luego se determina la cantidad de ³²P incorporado en el sustrato peptídico biotinilado de ADN-PK mediante conteo de centelleo de líquidos.

Protocolo para la detección de fosfo-PKB en células U87MG mediante ELISA:

45 La eficacia de los compuestos de la Fórmula (I) para bloquear la activación de la ruta de PI3K/PKB se puede demostrar en ajustes celulares como sigue: se tripsinizaron las células U87MG (glioblastoma humano, ATCC No. HTB-14), se hizo el recuento en un contador de células CASY (Sistemas Schärffe, Göttingen, Alemania), se diluyeron en un medio DMEM fresco completo, alto en glucosa, para cargar, por pozo, 150 µL de suspensión celular que contenía 4 x 10⁴ células, y se incubaron las placas de prueba durante 18 horas. En paralelo, se cargaron 50 µL de anticuerpo de recubrimiento, a la concentración deseada en PBS/O en cada pozo de las placas de ELISA, y se mantuvieron las placas durante 2 horas a temperatura ambiente. Estos ensayos ELISA se llevaron a cabo en placas negras fondo plano de 96 pozos (Microtest^{MR}, Falcon Becton-Dickinson, Ref.: 353941) selladas con Selladores de Placas (Costar-Corning, Ref.: 3095). Se desechó el medio de las placas y fue reemplazado por medio alto DMEM completo alto en glucosa que contenía ya sea DMSO al 0.1%, o bien el inhibidor al 0.1%, con títulos (7) entre 10 mM y 0.156 mM en DMSO. Después de 30 minutos de contacto, se removió rápidamente el medio mediante aspiración, y se colocaron luego las placas sobre hielo, e

5 inmediatamente se lisaron las células con 70 μ L de regulador de lisis. En paralelo, se lavaron las placas de 96 pozos preparadas con el anticuerpo de recubrimiento (diluido 1/250 (en PBS/O) Anti-Akt1 C-20, cabra, Santa-Cruz-1618, Santa Cruz Biotechnology, Inc., Santa Cruz, California, EE.UU.), 3 veces durante 1 minuto con PBS/O que contenía Tween 20 al 0.05% y Top-Block® al 0.1% (derivado de gelatina que bloquea los sitios de enlace no específicos sobre las superficies; Sigma-Aldrich, Fluka, Buchs, Suiza, Ref.: 37766), y los sitios de enlace de proteína restantes se bloquearon para impedir las interacciones no específicas, con 200 μ L de PBS que contenía Top Block® al 3%, durante 2 horas a temperatura ambiente. El contenido del pozo se reemplaza con 50 μ L de muestras de células tratadas, y se incubaron las placas durante 3 horas a 4°C. Los ensayos ELISA se hicieron siempre en paralelo con los siguientes controles, en 6 réplicas: U87MG (control no tratado) o regulador de lisis solo (LB). Después de 3 lavados de 15 minutos, todos los pozos recibieron 50 μ L del anticuerpo secundario (diluido 1/250 (en Top Block al 3%) anti-S473P-PKB, conejo, Cell Signaling-9271, Cell Signaling Technologies, Inc., Danvers, Massachusetts, EE.UAU.), y se incubaron durante 16 horas a 4°C. Después de tres lavados, las placas se incubaron con el tercer anticuerpo conjugado (diluido 1/1000 (en Top Block al 3%) anticonejo (HRP) Jackson Immuno Research 111-035-144) durante 2 horas a temperatura ambiente. Finalmente, se lavaron los inmunocomplejos 2 veces durante 15 segundos con PBS/O/ Tween 20 /Top Block, 1 vez con 200 μ L de agua, y finalmente se dejaron 200 μ L de agua en cada pozo de prueba antes de una incubación durante 45 minutos en la oscuridad. Las placas se ensayaron luego con (sustrato quimioluminiscente ELISA pico SuperSignal®, Pierce, Ref.: 27070, Pierce Biotechnology, Inc., Rockford, Illinois, EE.UU.). Se agregaron 100 μ L de sustrato, y se agitaron las placas durante 1 minuto. La luminiscencia se lee inmediatamente en un luminómetro Top-Count NXT (Packard Bioscience).

20 También hubo experimentos que demostraron la actividad antitumoral de los compuestos de la Fórmula (I) *in vivo*. Por ejemplo, los ratones nu/nu atímicos Harlan hembra (Indianápolis, Indiana, EEE.UU.) con tumores U87MG de glioblastomas humanos trasplantados en forma subcutánea, se pueden utilizar para determinar la actividad antitumoral de los inhibidores de quinasa PI3. En el día 0, con los animales narcotizados con Forene® peroral (1-cloro-2,2,2-trifluoroetilidifluorometiléter, Abbott, Wiesbaden, Alemania), se coloca un fragmento de tumor de aproximadamente 25 mg bajo la piel del flanco izquierdo de los animales, y se cierra la pequeña incisión por medio de clips de sutura. Cuando los tumores alcanzan un volumen de 100 mm³, se dividieron los ratones en grupos aleatorios de 6 - 8 animales, y se inicia el tratamiento. El tratamiento se lleva a cabo durante un período de 2 a 3 semanas con la administración intravenosa o intraperitoneal de peroral una vez al día (o con menos frecuencia) de un compuesto de la Fórmula (I) en un vehículo adecuado, con dosis definidas. Los tumores se midieron dos veces a la semana con un calibrador de corredera, y se calculó el volumen de los tumores.

35 Como una alternativa a la línea celular U87MG, también se pueden utilizar otras líneas celulares de la misma forma, por ejemplo, la línea celular de adenocarcinoma de mama MDA-MB 468 (ATCC No. HTB 132; véase también *In vitro* 14, 911-15 [1978]); la línea celular de carcinoma de mama MDA-MB 231 (ATCC No. HTB-26; véase también *In vitro* 12, 331 [1976]); la línea celular de carcinoma de mama MDA-MB 453 (ATCC No.HTB-131); la línea celular de carcinoma de colon Colo 205 (ATCC No. CCL 222; véase también *Cancer Res.* 38, 1345 - 55 [1978]); la línea celular de carcinoma de próstata DU145 (ATCC No. HTB 81; véase también *Cancer Res.* 37, 4049 - 58 [1978]), la línea celular de carcinoma de próstata PC-3 (preferida especialmente; ATCC No. CRL 1435; véase también *Cancer Res.* 40, 524 - 34 [1980]), y la línea celular de carcinoma de próstata PC-3M; el adenocarcinoma de pulmón humano A549 (ATCC No. CCL 185; véase también *Int. J. Cancer* 17, 62 - 70 [1976]); la línea celular NCI-H596 (ATCC No. HTB 178; véase también *Science* 246, 491 - 4 [1989]), y la línea celular de cáncer pancreático SUIT-2 (véase Tomioka y colaboradores, *Cancer Res.* 61, 7518 - 24 [2001]).

Actividad quinasa de ALK5

45 La actividad quinasa de ALK5 se evalúa midiendo la incorporación de fosfato marcado en forma radioactiva [³³P] en el sustrato genérico, caseína. El dominio quinasa de la ALK5 humana (aminoácidos 200-503) se fusiona con una etiqueta de histidina del terminal N. La actividad quinasa de ALK5 se vuelve constitutiva por medio de una mutación puntual en el aminoácido 204 (modificación de treonina en aspartato, ALK5 T204D), y se modifica mediante ingeniería genética el constructo de quinasa para ser expresado a partir de un constructo de expresión de baculovirus en células de insecto. La proteína ALK5 T204D purificada, marcada con histidina, expresada en forma recombinante, se disuelve hasta 5.4 mg/mL en Tris-HCl 50 mM, pH de 8.0, NaCl 150 mM, DTT 5 mM. La ALK5 T204D se disuelve hasta 2.5 μ g/mL en regulador de ensayo (regulador de ensayo: Tris-HCl 20 mM, pH de 7.4, MgCl₂ 10 mM, MnCl₂ 2 mM), en el día del uso.

55 Los compuestos de prueba y los compuestos de referencia se disolvieron en el regulador de ensayo sin DTT, conteniendo DMSO al 5% (v/v). Las soluciones patrón de los compuestos de prueba y de referencia se diluyeron en regulador de ensayo con DTT (1.25 mM) conteniendo DMSO al 4.5% (v/v). Se agregaron 10 μ L del compuesto de prueba o de referencia a los pozos apropiados de una placa de fondo en U de 96 pozos. La actividad total de la enzima se determina midiendo la actividad de ALK5 T204D en ausencia de los compuestos de referencia inhibidores de quinasa ALK5. El enlazamiento no específico (NSB) se determina midiendo la actividad de ALK5 T204D en presencia de los compuestos de referencia inhibidores de quinasa ALK5. Se agregan 10 μ L de solución patrón de caseína desfosforilada (la caseína desfosforilada se disuelve en ddH₂O a razón de 20 mg/ml) por pozo (concentración final de ensayo de 200 μ g/pozo). Se agregan 20 μ L de ALK5 T204D (solución de 2.5 μ g/ml) por pozo (concentración final de ensayo de 50 mg/pozo). Las placas se dejaron incubándose a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se agregan 10 μ L de mezcla

de ATP al pozo para iniciar la reacción ($[^{33}\text{P}]\text{ATP}$ 0.66 nM / ATP no marcado 1 μM /concentración final de ensayo por pozo). La mezcla de ATP se prepara como sigue: se disuelve ATP no marcada (3 mM) en ddH₂O, y se ajusta el pH en 7.4. La concentración patrón de $[^{33}\text{P}]\text{ATP}$ es de 10 $\mu\text{Ci}/\mu\text{l}$. Se agrega el volumen apropiado de $[^{33}\text{P}]\text{ATP}$ a la solución de ATP no marcada, de tal manera que la concentración final del ensayo por pozo es de 0.1 μCi . Después de la adición de la mezcla de ATP, se incubaron las placas a temperatura ambiente durante 50 minutos. La reacción quinasa se termina mediante la adición de 50 μL de regulador de inactivación (Tris-HCl 20 mM, pH 7.4, EDTA 10 mM). Se transfirieron 75 μL /pozo de la placa de reacción a una placa MultiScreen-IP (las placas MultiScreen-IP se prepararon agregando 50 μL de etanol al 70% (v/v) por pozo, y se incubó durante 5 minutos a temperatura ambiente. Se removió el etanol mediante aspiración a través de una unidad múltiple de vacío MultiScreen HTS (Millipore, Cat. No. MSVMHT500). Las placas se lavaron dos veces agregando 200 μL /pozo de ddH₂O). Las placas MultiScreen-IP se incubaron a temperatura ambiente durante 30 minutos para permitir el enlazamiento de la caseína a la placa. Las placas MultiScreen-IP se lavaron tres veces agregando 200 μL /pozo de solución de ácido fosfórico 100 mM, y se removió cuidadosamente el empaque de la parte posterior de las placas MultiScreen-IP, y se secaron las placas en el horno durante 30 minutos. Las placas MultiScreen-IP se volvieron a sellar, y se agregaron 50 μL de Microscint^{MR} 20, luego se sellaron las placas en la parte superior, y se detectó y se cuantificó la caseína marcada en forma radioactiva en un lector de placas TopCount^{MR} utilizando el protocolo de centelleo de ^{33}P .

Ensayos de perfilado de la familia de quinasa JAK/TYK

La eficacia de los compuestos de la Fórmula (I) como inhibidores de la actividad quinasa de JAK/TYK se puede demostrar como sigue: Se utilizaron todas las cuatro quinasas de la familia de quinasas JAK/TYK como proteínas de fusión con GST recombinantes purificadas, que contenían los dominios activos quinasa. Se expresaron GST-JAK1 (866-1154), GST-JAK3 (811-1124), y GST-TYK2 (888-1187), y se purificaron mediante cromatografía de afinidad. GST-JAK2 (808-1132) se adquirió a través de Invitrogen (Carlsbad, EE.UU., #4288). Los ensayos de quinasa se basaron en el ensayo de cambio de movilidad de Caliper utilizando los sistemas LabChip 3000. Esta tecnología es similar a la electroforesis capilar y utiliza separación controlada por la carga del sustrato y el producto en un chip de microfluído. Todas las reacciones de quinasa se llevaron a cabo en placas de microtitulación de 384 pozos en un volumen de reacción total de 18 μL . Las placas de ensayo se prepararon con 0.1 μl por pozo del compuesto de prueba en la concentración de prueba apropiada, como se describe bajo la sección "preparación de diluciones de compuestos". Las reacciones se iniciaron mediante la combinación de 9 μl de mezcla de sustrato (consistente en péptido y ATP) con 9 μl de dilución de quinasa. Las reacciones se incubaron durante 60 minutos a 30°C y se detuvieron mediante la adición de 70 μl de regulador de inactivación (Hepes 100 mM, DMSO al 5%, reactivo de recubrimiento al 0.1%, EDTA 10 mM, Brij 35 al 0.015%). Se utilizaron péptidos sintéticos marcados en forma fluorescente como sustratos en todas las reacciones. Se utilizó un péptido derivado de la secuencia de IRS-1 (péptido IRS-1, FITC-Ahx-KKSRGDYMTMQIG-NH₂) para JAK1 y TYK2, y un péptido denominado JAK3tide (FITC-GGEEEEYFELVKKKK-NH₂) para JAK2 y JAK3. Las condiciones específicas del ensayo se describen en la Tabla A:

Tabla A. Condiciones de ensayo de los ensayos de las quinasas individuales

Quinasa	JAK1	JAK2	JAK3	TYK2
Buffer	Hepes 50 mM pH 7.5, 0.02% de Tween 20, DTT 1 mM, 0.02% de BSA, MgCl ₂ 12 mM	Hepes 50 mM pH 7.5, 0.02% de Tween 20, DTT 1 mM, 0.02% de BSA, MgCl ₂ 9 mM	Hepes 50 mM pH 7.5, 0.02% de Tween 20, DTT 1 mM, 0.02% de BSA, MgCl ₂ 1,5 mM	Hepes 50 mM pH 7.5, 0.02% de Tween 20, DTT 1 mM, 0.02% de BSA, MgCl ₂ 9 mM
DMSO	0.6 %	0.6 %	0.6 %	0.6 %
Concentración de la quinasa	50 nM	1.8 nM	6nM	40 nM
Concentración del péptido sustrato	5 μM	2 μM	2 μM	5 μM
Concentración de ATP	40 μM	20 μM	80 μM	30 μM

Las reacciones terminadas se transfirieron al lector Caliper LabChip 3000, y se midió el cambio de cada reacción mediante la determinación de la proporción de sustrato/producto.

Ensayos de perfilado de la quinasa PI3

La eficacia de los compuestos de la Fórmula (I) como inhibidores de la quinasa PI3 se demuestra como sigue: La reacción de la quinasa se lleva a cabo en un volumen final de 50 μL por pozo de una placa de 96 pozos COSTAR de la mitad del área. Las concentraciones finales de ATP y de fosfatidil inositol en el ensayo fueron de 5 μM y 6 $\mu\text{g}/\text{mL}$, respectivamente. La reacción se inició mediante la adición de quinasa PI3, p110 β . Los componentes del ensayo se agregaron por pozo como sigue:

- 10 μL del compuesto de prueba en DMSO al 5% por pozo en las columnas 2-1.
- La actividad total se determinó mediante la adición de 10 μL del 5% v/v de DMSO a los primeros 4 pozos de la columna 1 y a los últimos 4 pozos de la columna 12.
- 10 • El fondo se determinó mediante la adición de 10 μL del compuesto de control a los últimos 4 pozos de la columna 1 y a los primeros 4 pozos de la columna 12.
- Se prepararon 2 mL de "Mezcla de ensayo" por placa:
 - 1.912 mL de regulador de ensayo HEPES;
 - 8.33 μL del patrón 3 mM de ATP, para una concentración final de 5 μM por pozo;
 - 15 • 1 μL de [^{33}P]ATP en la fecha de actividad, produciendo 0.05 μCi por pozo;
 - 30 μL de 1 mg/mL de patrón de PI, para una concentración final de 6 $\mu\text{g}/\text{mL}$ por pozo;
 - 5 μL de MgCl_2 patrón 1 M, para una concentración final de 1 mM por pozo;
- Se agregaron 20 μL de la mezcla de ensayo por pozo.
- 20 • Se prepararon 2 mL de la 'Mezcla enzimática' por placa (x μL de quinasa PI3 p110 β en 2 mL de regulador de quinasa). La 'Mezcla enzimática' se mantuvo sobre hielo durante la adición a las placas de ensayo.
- Se agregaron 20 μL de la 'Mezcla enzimática' / pozo para iniciar la reacción.
- Se incubó luego la placa a temperatura ambiente durante 90 minutos.
- La reacción se terminó mediante la adición de 50 μL de una suspensión de perlas WGA-SPA (perlas de ensayo de proximidad de centelleo recubiertas con aglutinina de germen de trigo) por pozo.
- 25 • La placa de ensayo se selló utilizando un sello térmico TopSeal-S para microplacas de poliestireno, Perkin-Elmer LAS (Alemania) GmbH, Rodgau, Alemania), y se incubó a temperatura ambiente durante al menos 60 minutos.
- Se centrifugó luego la placa de ensayo a 1,500 rpm durante 2 minutos, utilizando la centrifuga de mesa Jouan (Jouan Inc., Nantes, Francia).
- 30 • Se hizo el recuento de la placa de ensayo utilizando un TopCount Packard, haciendo el recuento de cada pozo durante 20 segundos.
- El volumen de enzima depende de la actividad enzimática del lote en uso.

Algunos de los compuestos muestran cierto nivel de selectividad contra los diferentes parálogos de PI3K alfa, beta, gamma y delta.

Resultados de ciertos ensayos

- 35 Diferentes compuestos de la Fórmula (I) en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, exhiben propiedades farmacológicas, por ejemplo, como se indica mediante las pruebas *in vitro* e *in vivo* descritas en esta solicitud. El valor IC_{50} en estos experimentos se presenta como la concentración del compuesto de prueba en cuestión que da como resultado un conteo celular que es 50% más bajo que el obtenido utilizando el control sin inhibidor. En ciertos ejemplos, los compuestos de la Fórmula (I) tienen valores de IC_{50} de 1 nM a 200 μM . En algunos ejemplos, los

5 compuestos de la Fórmula (I) tienen valores de IC₅₀ de 0.001 µM a 100 µM. En otros ejemplos, los compuestos de la Fórmula (I) tienen valores de IC₅₀ de 0.001 µM a 50 µM. En otros ejemplos, los compuestos de la Fórmula (I) tienen valores de IC₅₀ de 0.001 µM a 25 µM. En otros ejemplos, los compuestos de la Fórmula (I) tienen valores de IC₅₀ de 0.001 µM a 20 µM. En otros ejemplos, los compuestos de la Fórmula (I) tienen valores de IC₅₀ de 0.001 µM a 15 µM. En otros ejemplos, los compuestos de la Fórmula (I) tienen valores de IC₅₀ de 0.001 µM a 10 µM. En otros ejemplos, los compuestos de la Fórmula (I) tienen valores de IC₅₀ de 0.001 µM a 5 µM. En otros ejemplos, los compuestos de la Fórmula (I) tienen valores de IC₅₀ de 0.001 µM a 2 µM. En otros ejemplos, los compuestos de la Fórmula (I) tienen valores de IC₅₀ de 0.001 µM a 1 µM. En otros ejemplos, los compuestos de la Fórmula (I) tienen valores de IC₅₀ de 0.001 µM a 0.8 µM. En otros ejemplos, los compuestos de la Fórmula (I) tienen valores de IC₅₀ de 0.001 µM a 0.6 µM. En otros ejemplos, los compuestos de la Fórmula (I) tienen valores de IC₅₀ de 0.001 µM a 0.4 µM. En otros ejemplos, los compuestos de la Fórmula (I) tienen valores de IC₅₀ de 0.001 µM a 0.2 µM. En otros ejemplos, los compuestos de la Fórmula (I) tienen valores de IC₅₀ de 0.001 µM a 0.1 µM. En otros ejemplos, los compuestos de la Fórmula (I) tienen valores de IC₅₀ de 0.001 µM a 0.08 µM. En otros ejemplos, los compuestos de la Fórmula (I) tienen valores de IC₅₀ de 0.001 µM a 0.06 µM. En otros ejemplos, los compuestos de la Fórmula (I) tienen valores de IC₅₀ de 0.001 µM a 0.04 µM. En otros ejemplos, los compuestos de la Fórmula (I) tienen valores de IC₅₀ de 0.001 µM a 0.02 µM. En otros ejemplos, los compuestos de la Fórmula (I) tienen valores de IC₅₀ de 0.001 µM a 0.01 µM.

20 En algunos ejemplos, los compuestos de la Fórmula (I) tienen valores de IC₅₀ de 0.01 µM a 5 µM. En otros ejemplos, los compuestos de la Fórmula (I) tienen valores de IC₅₀ de 0.01 µM a 1 µM. En aún otros ejemplos, los compuestos de la Fórmula (I) tienen valores de IC₅₀ de menos de 1 nM. En ciertas realizaciones, los compuestos de la Fórmula (I) exhiben un porcentaje de inhibición mayor del 50%, o en otras realizaciones, los compuestos de la Fórmula (I) exhiben un porcentaje de inhibición mayor aproximadamente al 70%, contra una o más de las siguientes quinasas a 10 µM: las quinasas Ros, KDR, FMS, c-FMS, FLT3, c-Kit, JAK2, JAK3, Aurora, PDGFR, Lck, TrkA, TrkB, TrkC, IGF-1R, ALK4, ALK5 y/o ALK.

25 A manera de ejemplo solamente, el compuesto (R)-1-(6-(6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-2,4'-bipiridin-2'-il)piperidin-4-ol (véase el Ejemplo 16-4) tiene una IC₅₀ de 4.41 µM, 0.0052 µM, 0.012 µM, 0.013 µM, en los ensayos celulares de BaF3, BaF3/Tel-TrkA, BaF3/Tel-TrkB y BaF3/TrkA-NFG CTG, respectivamente.

A manera de ejemplo solamente, el compuesto (R)-1-(4-(6-(6-((R)-2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)piridin-2-il)-pirimidin-2-il)pirrolidin-3-ol (véase el Ejemplo 14-4) tiene una IC₅₀ de 4.07 µM, 0.0022 µM, 0.0033 µM, 0.0042 µM, en los ensayos celulares de BaF3, BaF3/Tel-TrkA, BaF3/Tel-TrkB y BaF3/TrkA-NFG CTG, respectivamente.

30 A manera de ejemplo solamente, la IC₅₀ para la inhibición de TrkA, TrkB, TrkC mediante ciertos compuestos de la Fórmula (I) se enlistan en la Tabla 8 siguiente. La identificación de cada compuesto de la Tabla 8 corresponde al Número de Tabla en donde se enlistó anteriormente el compuesto, y el número de compuesto respectivo.

Tabla 8

Tabla No. / Compuesto No.	Ba/F3 IC 50 (µM)	Ba/F3 Tel- TrkA IC 50 (µM)	Ba/F3 Tel- TrkB IC 50 (µM)	Ba/F3 Tel- TrkC IC 50 (µM)	BaF3 TRKA- NGF CTG IC 50 (µM)	KM12 luc IC 50 (µM)
Tabla 1 - Compuesto 1	15.95	0.21	0.15	0.069	0.68	0.23
Tabla 1 - Compuesto 3	>10	0.028	0.022	0.018	0.45	0.037
Tabla 1 - Compuesto 4	---	1.60	0.79	---	---	---
Tabla 1 - Compuesto 5	>10	5.67	4.17	2.61	3.58	2.29
Tabla 2 - Compuesto 1	>9.69	0.013	0.0055	---	0.029	0.0070
Tabla 2 - Compuesto 4	>10	0.0086	0.0058	---	0.017	0.0083
Tabla 2 - Compuesto 6	>10	0.058	0.044	---	0.078	0.056

ES 2 548 135 T3

Tabla No. / Compuesto No.	Ba/F3 IC 50 (µM)	Ba/F3 Tel- TrkA IC 50 (µM)	Ba/F3 Tel- TrkB IC 50 (µM)	Ba/F3 Tel- TrkC IC 50 (µM)	BaF3 TRKA- NGF CTG IC 50 (µM)	KM12 luc IC 50 (µM)
Tabla 2 - Compuesto 7	>10	0.083	0.23	---	0.55	0.14
Tabla 2 - Compuesto 8	>10	0.0016	0.0022	---	0.029	0.0052
Tabla 2 - Compuesto 10	>10	0.0069	0.0062	---	0.0088	---
Tabla 2 - Compuesto 16	>7.67	0.10	0.12	---	0.14	---
Tabla 2 - Compuesto 18	>10	0.036	0.036	---	0.056	0.022
Tabla 2 - Compuesto 19	5.05	2.17	1.70	---	1.42	---
Tabla 2 - Compuesto 20	>10	0.39	0.39	---	0.28	---
Tabla 2 - Compuesto 23	>10	0.01	0.024	---	0.012	---
Tabla 3 - Compuesto 1	>10	2.31	0.47	0.24	1.73	0.19
Tabla 3 - Compuesto	>10	1.33	0.95	0.21	0.62	0.90
Tabla 3 - Compuesto 6	>10	0.36	0.76	0.18	0.54	0.38
Tabla 3 - Compuesto 7	5.03	0.035	0.052	0.020	0.027	0.023
Tabla 3 - Compuesto 10	>10	0.20	0.10	0.040	0.18	0.094
Tabla 3 - Compuesto 11	>10	0.087	0.056	0.017	0.074	0.036
Tabla 3 - Compuesto 18	7.23	0.013	0.010	0.0014	0.020	0.024
Tabla 3 - Compuesto 19	>10	1.02	0.54	---	0.37	---
Tabla 3 - Compuesto 26	>10	1.02	0.54	---	0.37	---
Tabla 3 - Compuesto 27	>10	0.14	0.093	---	0.32	---
Tabla 3 - Compuesto 30	>10	1.10	1.06	---	1.34	---
Tabla 3 - Compuesto 34	>10	1.20	0.40	0.13	0.50	0.010
Tabla 3 - Compuesto 41	0.2	0.20	0.21	---	0.11	---
Tabla 3 - Compuesto 44	>10	1.12	1.14	---	1.20	---
Tabla 3 - Compuesto 45	8.059	1.02	0.79	---	1.02	---
Tabla 3 - Compuesto 52	>10	0.012	0.0077	0.004	0.022	0.0065
Tabla 3 - Compuesto 54	>10	0.086	0.041	0.017	0.111	0.094
Tabla 3 - Compuesto 58	7.65	0.044	0.049	0.014	0.108	0.034

ES 2 548 135 T3

Tabla No. / Compuesto No.	Ba/F3 IC 50 (µM)	Ba/F3 Tel- TrkA IC 50 (µM)	Ba/F3 Tel- TrkB IC 50 (µM)	Ba/F3 Tel- TrkC IC 50 (µM)	BaF3 TRKA- NGF CTG IC 50 (µM)	KM12 luc IC 50 (µM)
Tabla 3 – Compuesto 91	8.409	0.298	0.129	0.033	0.72	0.084
Tabla 4 – Compuesto 5	>10	0.0007	0.0004	---	0.0022	0.0012
Tabla 4 – Compuesto 14	5.716	0.021	0.0149	---	0.0452	0.0308
Tabla 4 – Compuesto 16	>10	0.0068	0.0015	---	0.0052	0.0022
Tabla 4 – Compuesto 25	7.502	0.010	0.0071	---	0.028	---
Tabla 4 – Compuesto 32	4.989	0.0014	0.0015	---	0.0026	---
Tabla 5 – Compuesto 1	7.658	0.051	0.038	0.021	0.043	0.0092
Tabla 5 – Compuesto 2	6.174	0.026	0.015	0.0084	0.049	0.029
Tabla 5 – Compuesto 4	5.36	0.166	0.060	0.032	0.203	0.089
Tabla 5 – Compuesto 13	4.837	0.0035	0.035	0.0017	0.0053	0.0075
Tabla 5 – Compuesto 17	>10	0.0064	0.015	0.0031	0.034	0.0088
Tabla 5 – Compuesto 22	2.249	0.132	0.088	0.027	0.316	0.099
Tabla 5 – Compuesto 23	3.713	0.136	0.074	0.016	0.111	0.109
Tabla 6 – Compuesto 1	4.129	1.63	1.175	0.334	1.496	1.377
Tabla 6 – Compuesto 3	>10	0.0015	0.0018	---	0.018	0.0072
Tabla 7 – Compuesto 1	>10	0.017	0.017	---	0.030	0.0076
Tabla 7 – Compuesto 2	>10	0.018	0.013	---	0.031	0.026
Tabla 7 – Compuesto 3	3.866	0.0069	0.0066	---	0.019	0.017
Tabla 7 – Compuesto 5	4.82	0.0038	0.0062	---	0.0064	---
Tabla 7 – Compuesto 6	>10	0.023	0.039	---	0.062	---
Tabla 7 – Compuesto 8	1.57	0.0082	0.0088	---	0.0061	---
Tabla 7 – Compuesto 9	>10	0.059	0.063	---	0.053	0.014
Tabla 7 – Compuesto 10	>10	0.061	0.071	---	0.077	---
Tabla 7 – Compuesto 12	>10	0.0061	0.0067	---	0.0081	0.0012
Tabla 7 – Compuesto 17	>10	0.081	0.044	---	0.093	---
Tabla 7 – Compuesto 18	>10	0.047	0.0048	---	0.064	---

ES 2 548 135 T3

Tabla No. / Compuesto No.	Ba/F3 IC 50 (µM)	Ba/F3 Tel- TrkA IC 50 (µM)	Ba/F3 Tel- TrkB IC 50 (µM)	Ba/F3 Tel- TrkC IC 50 (µM)	BaF3 TRKA- NGF CTG IC 50 (µM)	KM12 luc IC 50 (µM)
Tabla 7 – Compuesto 20	>10	0.0018	0.0016	---	0.0036	---
Tabla 7 – Compuesto 21	>10	0.090	0.067	---	0.121	---
Tabla 7 – Compuesto 22	>10	0.043	0.023	---	0.035	---
Tabla 7 – Compuesto 26	>10	0.0077	0.0075	---	0.012	---
Tabla 7 – Compuesto 54	>10	0.028	0.037	---	0.041	---
Tabla 7 – Compuesto 57	6.895	0.020	0.020	---	0.020	---
Tabla 7 – Compuesto 58	>10	0.115	0.15	---	0.21	---
Tabla 7 – Compuesto 61	>10	0.0081	0.0079	---	0.0098	0.0040
Tabla 7 – Compuesto 82	0.397	0.0089	0.010	---	0.00512	---
Tabla 7 – Compuesto 96	5.989	0.001	0.002		0.003	
Tabla 7 – Compuesto 98	>11	0.006	0.009		0.013	
Tabla 7 - Compuesto 100	4.378	0.002	0.002		0.003	
Tabla 7 - Compuesto 115	4.842	0.014	0.014		0.016	
Tabla 7 - Compuesto 116	>9.10	0.003	0.003		0.008	0.003
Tabla 7 - Compuesto 119	>11	0.003	0.003		0.004	0.002
Tabla 7 - Compuesto 121	>10	0.00334	0.00302	---	0.00488	---
Tabla 7 - Compuesto 132	>11	0.002	0.002		0.004	
Tabla 7 - Compuesto 136	4.324	0.013	0.024		0.039	
Tabla 7 - Compuesto 143	>11	0.034	0.053		0.031	
Tabla 7 - Compuesto 153	>11	0.346	0.244		0.698	
Tabla 7 - Compuesto 158	>11	0.065	0.052		0.087	0.019
Tabla 7 - Compuesto 171	>11	0.224	0.129		0.238	
Tabla 7 - Compuesto 176	2.753	1.119	0.971		0.886	
Tabla 7 - Compuesto 181	>11	0.007	0.008		0.014	
Tabla 7 - Compuesto 185	>11	0.064	0.07		0.119	
Tabla 7 - Compuesto 191	>9.56	0.014	0.012		0.016	

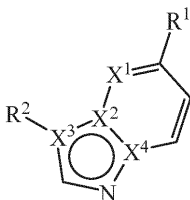
Tabla No. / Compuesto No.	Ba/F3 IC 50 (µM)	Ba/F3 Tel- TrkA IC 50 (µM)	Ba/F3 Tel- TrkB IC 50 (µM)	Ba/F3 Tel- TrkC IC 50 (µM)	BaF3 TRKA- NGF CTG IC 50 (µM)	KM12 luc IC 50 (µM)
Tabla 7 - Compuesto 201	>11	0.013	0.015		0.02	0.01
Tabla 7 - Compuesto 217	>11	0.027	0.03		0.06	
Tabla 7 - Compuesto 230	2.687	0.006	0.009		0.029	
Tabla 7 - Compuesto 231	>11	0.023	0.028		0.054	
Tabla 7 - Compuesto 238	>11	0.017	0.025		0.035	
Tabla 7 - Compuesto 249	6.385	0.144	0.147		0.13	
Tabla 7 - Compuesto 255	>11	0.009	0.017	0.003	0.009	0.006
Tabla 7 - Compuesto 257	>11	0.13	0.289		0.101	

Se entiende que los Ejemplos y realizaciones descritas en la presente invención son para propósitos ilustrativos solamente, y que se sugerirán diferentes modificaciones o cambios a la luz de las mismas para las personas ordinariamente capacitadas en la técnica, y se deben incluir dentro del alcance de esta invención como se define en las reivindicaciones adjuntas.

5

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (I), una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo:

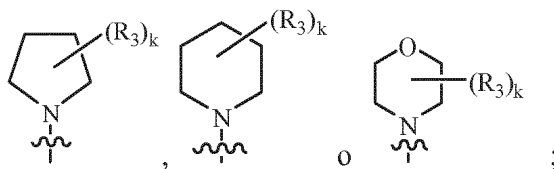


Fórmula (I)

5

en donde:

R¹ es



en donde,

10 X¹ y X² son ambos N y X³ y X⁴ son ambos C

k es 1, 2, o 3;

cada R³ es fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono y alquilo de 1 a 8 átomos de carbono sustituido con halógeno;

15 R² es arilo de 6 a 14 átomos de carbono, heteroarilo de 2 a 13 átomos de carbono o heterocicloalquilo de 2 a 14 átomos de carbono, en donde el arilo de 6 a 14 átomos de carbono, heteroarilo de 2 a 13 átomos de carbono o heterocicloalquilo de 2 a 14 átomos de carbono de R² están opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, heterocicloalquilo de 2 a 14 átomos de carbono, heteroarilo de 2 a 13 átomos de carbono, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, -CN, -C(O)N(R⁴)₂, -N(R⁴)C(O)OR⁴, -N(R⁴)C(O)R⁴, -C(O)R⁹, -OR⁹, -C(O)OR⁹, -N(R⁴)₂, -R⁶, -OR⁶, -L¹R⁵, -L¹R⁶, -Y¹R⁵, -Y¹R⁶, -S(O)₂R⁹, -S(O)₂N(R⁴)₂, -NR⁴S(O)₂R⁴, -OC(O)R⁹, alcoxi de 1 a 8 átomos de carbono, hidroxilalquilo de 1 a 8 átomos de carbono, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono sustituido con halógeno y alcoxi de 1 a 8 átomos de carbono sustituido con halógeno;

25 cada R⁴ es independientemente seleccionado de H, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, -L¹R⁵, -L¹R⁶, -L¹R⁸, heteroarilo de 2 a 13 átomos de carbono, arilo de 6 a 14 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 2 a 14 átomos de carbono y cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, en donde el alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, heteroarilo de 2 a 13 átomos de carbono y cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono están opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, deuterio, -CD₃, -S(O)₂R⁹, -CN, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, -OR⁹, -N(R⁹)₂ y -(CH₂)_pOR⁹;

30 L¹ es un enlace, alquileno de 1 a 8 átomos de carbono, alquenileno de 2 a 8 átomos de carbono, -O(CH₂)_p-, -C(O)-, -N(R⁹)-, (CH₂)_pC(O)-, -C(O)(CH₂)_pO(CH₂)_p- o -C(O)O-;

35 Y¹ es arileno de 6 a 14 átomos de carbono, heteroarileno de 2 a 13 átomos de carbono, cicloalquileno de 3 a 8 átomos de carbono, heterocicloalquileno de 2 a 14 átomos de carbono o alcoxileno de 1 a 8 átomos de carbono, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, heterocicloalquilo de 2 a 14 átomos de carbono, heteroarilo de 2 a 13 átomos de carbono, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, -CN, -C(O)N(R⁴)₂, -N(R⁴)C(O)OR⁴, -N(R⁴)C(O)R⁴, -C(O)R⁹, -OR⁹, -C(O)OR⁹, -N(R⁴)₂, -R⁶, -OR⁶, -L¹R⁵, -L¹R⁶, -Y¹R⁵, -Y¹R⁶, -S(O)₂R⁹, -S(O)₂N(R⁴)₂, -NR⁴S(O)₂R⁴, -OC(O)R⁹, alcoxi de 1 a 8 átomos de carbono, hidroxilalquilo de 1 a 8 átomos de carbono, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono sustituido con halógeno y alcoxi de 1 a 8 átomos de carbono sustituido con halógeno;

R⁵ es arilo de 6 a 14 átomos de carbono, heteroarilo de 2 a 13 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 2 a 14 átomos de carbono, -N(R⁹)₂, -N(R⁹)C(O)R⁹, -C(O)N(R⁹)₂, -(CH₂)_pOR⁹ o -OR⁹.

5 R⁶ es arilo de 6 a 14 átomos de carbono, heteroarilo de 2 a 13 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 2 a 14 átomos de carbono, -OCH(R⁷)₂, -C(O)R⁷, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, o cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, en donde el alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, arilo de 6 a 14 átomos de carbono, heteroarilo de 2 a 13 átomos de carbono, y heterocicloalquilo de 2 a 14 átomos de carbono de R⁶ están opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, -CN, -OR⁹, -(CH₂)_pOR⁹, -L¹C(O)R⁸, -L¹R⁸, -L¹R⁵, -C(O)R⁹, -OC(O)R⁹, -C(O)OR⁹, -C(O)R⁸, OC(O)N(R⁴)₂, -N(R⁹)₂, -C(O)C(O)OR⁹, -(CH₂)_pN(R⁹)₂, -N(R⁴)₂, -C(O)N(R⁴)₂, -N(R⁴)C(O)R⁴, N(R⁴)C(O)OR⁴, -(CH₂)_pS(O)₂R⁹, -S(O)₂R⁹, -S(O)₂N(R⁴)₂, -NR⁴S(O)₂R⁴, -NR⁴S(O)₂R⁹, heterocicloalquilo de 2 a 14 átomos de carbono, heteroarilo de 2 a 13 átomos de carbono, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, alqueno de 2 a 8 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 8 átomos de carbono, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono sustituido con hidroxilo, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono sustituido con halógeno y alcoxi de 1 a 8 átomos de carbono sustituido con halógeno;

15 o R⁶ es arilo de 6 a 14 átomos de carbono, heteroarilo de 1 a 13 átomos de carbono o, heterocicloalquilo de 2 a 14 átomos de carbono o cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono que tiene un puente alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

20 o R⁶ es a heterocicloalquilo de 2 a 14 átomos de carbono opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, =O, -CN, -OR⁹, -(CH₂)_pOR⁹, -L¹C(O)R⁸, -L¹R⁸, -L¹R⁵, -C(O)R⁹, -OC(O)R⁹, -C(O)OR⁹, -C(O)R⁸, OC(O)N(R⁴)₂, -N(R⁹)₂, -C(O)C(O)OR⁹, -(CH₂)_pN(R⁹)₂, -N(R⁴)₂, -C(O)N(R⁴)₂, -N(R⁴)C(O)R⁴, -N(R⁴)C(O)OR⁴, -(CH₂)_pS(O)₂R⁹, -S(O)₂R⁹, -S(O)₂N(R⁴)₂, -NR⁴S(O)₂R⁴, NR⁴S(O)₂R⁹, heterocicloalquilo de 2 a 14 átomos de carbono, heteroarilo de 1 a 13 átomos de carbono, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, alqueno de 2 a 8 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 8 átomos de carbono, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono sustituido con hidroxilo, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono sustituido con halógeno y alcoxi de 1 a 8 átomos de carbono sustituido con halógeno;

cada R⁷ es independientemente seleccionado de H, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono y -L¹R⁸;

25 R⁸ es H, -N(R⁹)₂, -N(R⁴)₂, -SR⁹, -CN, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono y heterocicloalquilo de 2 a 14 átomos de carbono, en donde el alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono y heterocicloalquilo de 2 a 14 átomos de carbono de R⁸ están opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -CN, -OR⁹, -(CH₂)_pOR⁹, -L¹C(O)R⁸, -C(O)R⁹, -OC(O)R⁹, -C(O)OR⁹, -N(R⁹)₂, -N(R⁴)₂, -C(O)N(R⁴)₂, -N(R⁴)C(O)R⁴, -N(R⁴)C(O)OR⁴, -S(O)₂R⁹, -S(O)₂N(R⁴)₂, y -NR⁴S(O)₂;

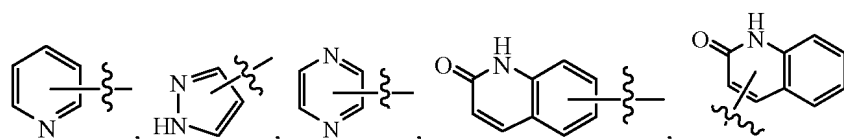
30 cada R⁹ es independientemente seleccionado de H, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono y alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, y

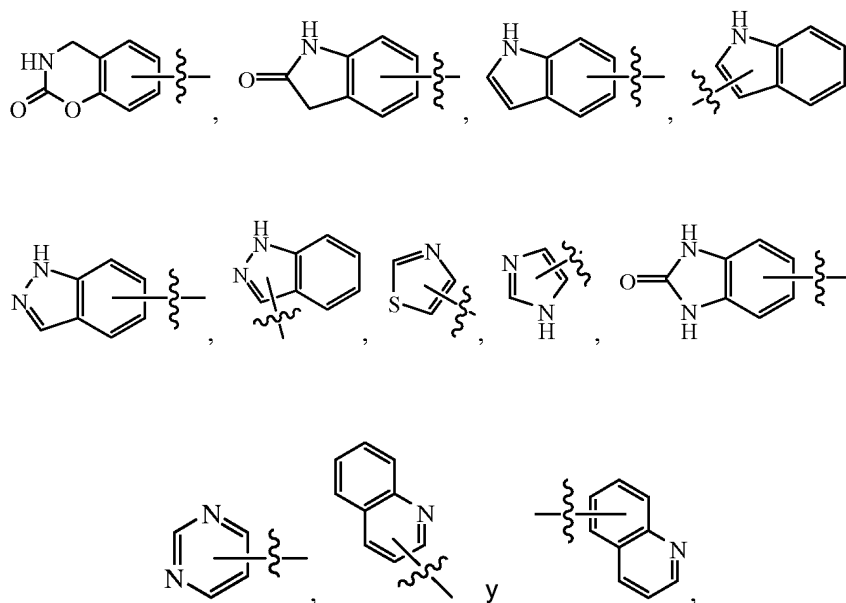
cada p es independientemente 1, 2, 3, 4, 5 o 6.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R³ es fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de flúor y alquilo de 1 a 8 átomos de carbono.

35 3. El compuesto de cualquiera de la reivindicaciones 1 o 2, en donde R² es arilo de 6 a 14 átomos de carbono o heteroarilo de 2 a 13 átomos de carbono, en donde el arilo de 6 a 14 átomos de carbono y heteroarilo de 2 a 13 átomos de carbono de R² están opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, heterocicloalquilo de 2 a 14 átomos de carbono, heteroarilo de 2 a 13 átomos de carbono, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, -CN, -C(O)N(R⁴)₂, -N(R⁴)C(O)OR⁴, -N(R⁴)C(O)R⁴, -C(O)R⁹, -OR⁹, -C(O)OR⁹, -N(R⁴)₂, -R⁶, -OR⁶, -L¹R⁵, -L¹R⁶, -Y¹R⁵, -Y¹R⁶, -S(O)₂R⁹, -S(O)₂N(R⁴)₂, -NR⁴S(O)₂R⁴, -OC(O)R⁹, alcoxi de 1 a 8 átomos de carbono, hidroxialquilo de 1 a 8 átomos de carbono, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono sustituido con halógeno y alcoxi de 1 a 8 átomos de carbono sustituido con halógeno.

40 4. El compuesto de cualquiera de la reivindicaciones 1 - 3, en donde el heteroarilo de 2 a 13 átomos de carbono de R² se selecciona de



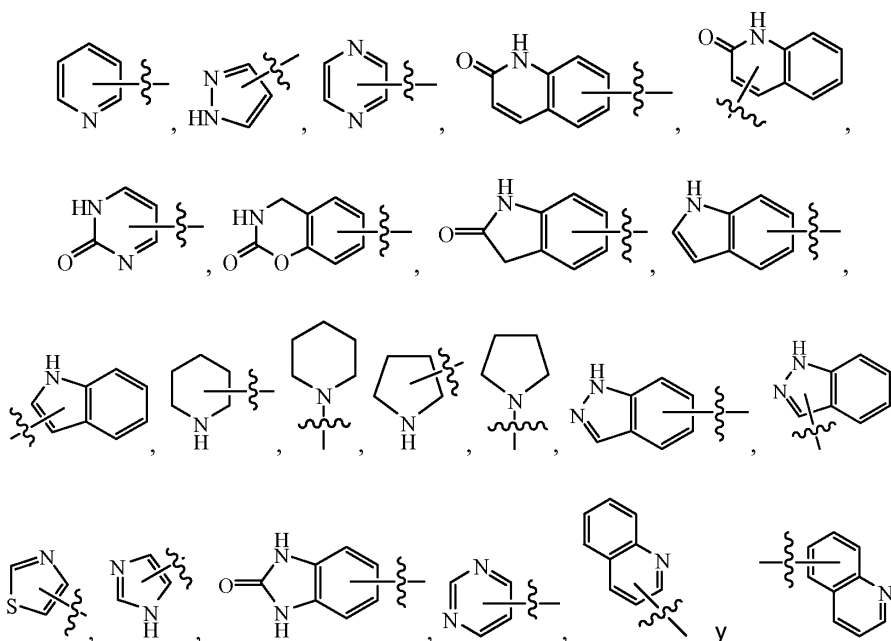


en donde cada uno está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, heterocicloalquilo de 2 a 14 átomos de carbono, heteroarilo de 1 a 13 átomos de carbono, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, -CN, -C(O)N(R⁴)₂, -N(R⁴)C(O)OR⁴, -N(R⁴)C(O)R⁴, -C(O)R⁹, -OR⁹, -C(O)OR⁹, -N(R⁴)₂, -R⁶, -OR⁶, -L¹R⁵, -L¹R⁶, -Y¹R⁵, -Y¹R⁶ y -S(O)₂R⁹.

10 5. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 - 4, en donde R⁶ es heteroarilo de 2 a 13 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 2 a 14 átomos de carbono, -OCH(R⁷)₂, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, o cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, en donde el alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, heteroarilo de 1 a 13 átomos de carbono, y heterocicloalquilo de 2 a 14 átomos de carbono de R⁶ están opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, -CN, -OR⁹, -(CH₂)_pOR⁹, -L¹C(O)R⁸, -L¹R⁸, -L¹R⁵, -C(O)OR⁹, -C(O)R⁹, -N(R⁹)₂, -C(O)N(R⁴)₂, -N(R⁴)C(O)OR⁴, -N(R⁴)C(O)R⁴, -N(R⁴)₂, -S(O)₂R⁹, heterocicloalquilo de 2 a 14 átomos de carbono, heteroarilo de 2 a 13 átomos de carbono, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, alqueno de 2 a 8 átomos de carbono, y alquilo de 1 a 8 átomos de carbono sustituido con hidroxilo.

15

6. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 - 5, en donde R⁶ se selecciona de



en donde cada uno está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -CN, -OR⁹, -(CH₂)_pOR⁹, -L¹C(O)R⁸, -L¹R⁸, -L¹R⁵, -C(O)OR⁹, -C(O)R⁹, -N(R⁹)₂, -C(O)N(R⁴)₂, -N(R⁴)C(O)OR⁴, -

$N(R^4)C(O)R^4$, $-N(R^4)_2$, $-S(O)_2R^9$, heterocicloalquilo de 2 a 14 átomos de carbono, heteroarilo de 1 a 13 átomos de carbono, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, alqueno de 2 a 8 átomos de carbono, y alquilo de 1 a 8 átomos de carbono sustituido con hidroxilo.

- 5 7. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 - 6, en donde Y^1 es arileno de 6 a 14 átomos de carbono o heteroarileno de 2 a 13 átomos de carbono.
- 10 8. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 - 7, en donde cada R^4 se selecciona independientemente entre H, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, arilo de 6 a 14 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 2 a 14 átomos de carbono, $-L^1R^5$, $-L^1R^6$, $-L^1R^8$ y cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, en donde el alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, arilo de 6 a 14 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 2 a 14 átomos de carbono, y cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono están opcionalmente sustituidos con $-(CH_2)_pOR^9$.
9. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 - 7, en donde R^5 es arilo de 6 a 14 átomos de carbono, heteroarilo de 2 a 13 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 2 a 14 átomos de carbono, $-N(R^9)_2$, $-N(R^9)C(O)R^9$, $-(CH_2)_pOR^9$, o $-OR^9$.
10. El compuesto de la reivindicación 1 seleccionado de
- 15 (R)-1-(4-(6-(6-((R)-2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)piridin-2-il)pirimidin-2-il)pirrolidin-3-ol;
 (R)-1-(6-(6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-2,4'-bipiridin-2'-il)piperidin-4-ol;
 6-(6-(3-(3-fluorofenil) morfolino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)indolin-2-ona;
 3-(6-((3S)-2-(3-fluorofenil)-3-hidroxipirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)benzoniitrilo;
 5-(6-(2-(2,5-dimetilfenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-2-fluorobenzoniitrilo;
- 20 (R)-4-(6-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)benzoniitrilo;
 4-(5-(6-(2-(3-fluorofenil)piperidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)piridin-2-il)morfolina;
 4-(5-(6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)piridin-2-il) morfolina;
 5-(6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-N-metilpicolinamida;
 4-(6-(2-(3-fluorofenil) pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)benzoniitrilo;
- 25 5-(6-(2-(3-fluorofenil)piperidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-N-metilpicolinamida;
 (S)-4-(6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)benzoniitrilo;
 (R)-4-(6-(2-(3-fluorofenil) pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)benzoniitrilo;
 4-(6-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il) benzoniitrilo;
 4-(5-(6-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)piridin-2-il)morfolina;
- 30 4-(6-(2-fenilazetidín -1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)benzoniitrilo;
 (R)-4-(6-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il) benzoniitrilo;
 (S)-4-(6-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)benzoniitrilo;
 4-(6-(2-(3-fluorofenil)-2-metilpirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)benzoniitrilo;
 6-(6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,3]oxazin-2-ona;
- 35 6-(6-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,3]oxazin-2-ona;
 5-(6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)indolin-2-ona;

- 6-(6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)indolin-2-ona;
- 4-(6-(2-(2,5-difluorofenil)-5-metilpirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)benzonnitrilo;
- 4-(2-(4-(6-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-1H-pirazol-1-il)etil)morfolina;
- N-(2-(4-(6-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-1H-pirazol-1-il)etil)acetamida;
- 5 (Z)-3-((1H-pirrol-2-il)metilen)-6-(6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)indolin-2-ona;
- 5-(6-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-2-fluorobenzonnitrilo;
- 5-(6-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-2-morfolinobenzonnitrilo;
- 4-(6-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-2-fluorobenzonnitrilo;
- 5-(6-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-2-(dimetilamino)benzonnitrilo;
- 10 5-(6-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-2-(4-metilpiperazin-1-il)benzonnitrilo;
- 5-(6-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-2-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)benzonnitrilo;
- 5-(6-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-2-(2-morfolinoetilamino)benzonnitrilo;
- 4-(6-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-2-(dimetilamino)benzonnitrilo;
- 4-(6-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-2-(4-metilpiperazin-1-il)benzonnitrilo;
- 15 4-(6-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-2-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)benzonnitrilo;
- 4-(6-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-2-(2-morfolinoetilamino)benzonnitrilo;
- 4-(6-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-2-morfolinobenzonnitrilo;
- 3-(6-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)benzonnitrilo;
- 4-(6-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-2-(4-morfolinopiperidin-1-il)benzonnitrilo;
- 20 4-(6-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-2-(pirrolidin-1-il)benzonnitrilo;
- 4-(6-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-2-(3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)benzonnitrilo;
- 4-(6-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-2-(2,6-dimetilmorfolino)benzonnitrilo;
- 4-(6-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-2-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)benzonnitrilo;
- 5-(6-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)nicotinonitrilo;
- 25 6-(6-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)picolinonitrilo;
- 4-(4-(6-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)tiazol-2-il)morfolina;
- 4-(6-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-2-(3-morfolinopropilamino)benzonnitrilo;
- 4-(6-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-2-(3-morfolinopirrolidin-1-il)benzonnitrilo;
- 4-(6-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-2-(1-metilpirrolidin-3-iloxi)benzonnitrilo;
- 30 4-(6-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-2-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)benzonnitrilo;
- 4-(6-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-2-((1-metilpirrolidin-3-il)metoxi)benzonnitrilo;

- 4-(6-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-2-(3-mofolinopropoxi)benzoniitrilo;
- 5-(6-(3-(3-fluorofenil)morfolino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-2-(4-hidroxipiperidin-1-il)benzoniitrilo;
- 2-(1,3-bis(dimetilamino)propan-2-iloxi)-4-(6-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo [1,2-b]piridazin-3-il)benzoniitrilo;
- 4-(6-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-2-(1-(dimetilamino) propan-2-iloxi)benzoniitrilo;
- 5 4-(6-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-2-(2-(1-metilpirrolidin-2-il) etoxi)benzoniitrilo;
- 4-(6-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-2-(3-(dimetilamino)-2-hidroxipropoxi) benzoniitrilo;
- 4-(6-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-2-((1-metilpirrolidin-2-il)metoxi) benzoniitrilo;
- 4-(6-(2-(3-fluorofenil)piperidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)benzoniitrilo;
- 3-(6-(2-(3-fluorofenil)piperidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)benzoniitrilo;
- 10 2-(2-(dietilamino)etilamino)-4-(6-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b] piridazin-3-il)benzoniitrilo;
- 7-(6-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carbonitrilo;
- 5-(6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-2-morfolinobenzoniitrilo;
- 5-(6-(2-(3-fluorofenil) pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-2-(4-metilpiperazin-1-il)benzoniitrilo;
- 5-(6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo [1,2-b]piridazin-3-il)-2-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)benzoniitrilo;
- 15 5-(6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b] piridazin-3-il)-2-(2-morfolinoetilamino)benzoniitrilo;
- 5-(6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-2-(4-morfolinopiperidin-1-il)benzoniitrilo;
- 5-(6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-2-(2-(pirrolidin-1-il) etoxi)benzoniitrilo;
- 5-(6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-2-(2-(1-metilpirrolidin-2-il)etoxi) benzoniitrilo;
- 4-(6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-2-(4-metilpiperazin-1-il)benzoniitrilo;
- 20 4-(6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-2-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)benzoniitrilo;
- 4-(6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin -1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-2-(2-morfolinoetoxi)benzoniitrilo;
- (R)-3-(6-(2-(3-fluorofenil)piperidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)benzoniitrilo;
- (S)-3-(6-(2-(3-fluorofenil)piperidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)benzoniitrilo;
- 4-(6-(3-(3-fluorofenil)morfolino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)benzoniitrilo;
- 25 (R)-4-(6-(2-(3-fluorofenil)piperidin-1-il)imidazo[1,2-b] piridazin-3-il)benzoniitrilo;
- (S)-4-(6-(2-(3-fluorofenil)piperidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)benzoniitrilo;
- ácido 6-(6-(2-(2,5-dimetilfenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)picolínico;
- 3-(6-((2R,4S)-3,3-difluoro-4-metil-2-fenilpirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)benzoniitrilo;
- 3-(6-(2-fenilpirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)benzoniitrilo;
- 30 6-(6-(2-fenilpirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,3]oxazin-2-ona;
- 4-(6-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin -1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-2-((R)pirrolidin-2-ilmetoxi)benzoniitrilo;

- 4-(6-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo [1,2-b]piridazin-3-il)-2-((S)pirrolidin-2-ilmetoxi)benzonitrilo;
- 5-(6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-2-(4-(2-morfolino-2-oxoetil)piperazin-1-il)benzonitrilo;
- 2-(4-(2-ciano-4-(6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b] piridazin-3-il)fenil)piperazin-1-il)-N,N-dimetilacetamida;
- 2-(4-(3-(dimetilamino)propil)piperazin-1-il)-5-(6-(2-(3-fluorofenil) pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)benzonitrilo;
- 5 5-(6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-2-(4-hidroxipiperidin-1-il)benzonitrilo;
- 5-(6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-2-(2-(4-isopropilpiperazin-1-il)etoxi)benzonitrilo;
- 5-(6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-2-(2-(4-(2-hidroxietyl)piperazin-1-il) etoxi)benzonitrilo;
- 5-(6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-2-(((R)-5-oxopirrolidin-2-il)metoxi) benzonitrilo;
- 3-(6-((2R,4S)-3,3-difluoro-2-(3-fluorofenil)-4-metilpirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)benzonitrilo;
- 10 6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-(1H-indol-4-il)imidazo[1,2-b]piridazina;
- 6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-(1-metil-1H-indol-2-il)imidazo[1,2-b]piridazina;
- 6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-(1H-indol-5-il)imidazo[1,2-b]piridazina;
- 6-(2-(3-fluorofenil) pirrolidin-1-il)-3-(5-(4-metilpiperazin-1-il)pirazin-2-il)imidazo[1,2-b]piridazina;
- 4-(6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo [1,2-b]piridazin-3-il)-2-(piperidin-1-il)tiazol;
- 15 6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-(5-(pirrolidin-1-il)pirazin-2-il)imidazo[1,2-b]piridazina;
- 4-(6-(6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)piridin-2-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo;
- 3-(6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)benzonitrilo;
- 5-(6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il) imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-2-metilfenilcarbamato de terc-butilo;
- 6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-(piridin-2-il) imidazo[1,2-b]piridazina;
- 20 3-(6-cloropirazin-2-il)-6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazina;
- 3-(6-(1H-imidazol -1-il)pirazin-2-il)-6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazina;
- 2-cloro-5-(6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il) imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)tiazol;
- 5-(6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-N,N-dimetilpirazin-2-amina;
- 6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-(6-(piperazin-1-il)piridin-2-il)imidazo[1,2-b]piridazina;
- 25 4-(6-(6-(2-(3-fluorofenil) pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)piridin-2-il)morfolina;
- (S)-6-(6-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b] piridazin-3-il)picolinonitrilo;
- (R)-6-(6-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)picolinonitrilo;
- 3-(6-(3-(3-fluorofenil)morfolino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)benzonitrilo;
- 6-(6-(3-(3-fluorofenil)morfolino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il) indolin-2-ona;
- 30 6-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-(1H-indol-4-il)imidazo[1,2-b]piridazina;
- 4-(6-(6-(2-(2,5-difluorofenil) pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)piridin-2-il)morfolina;

- 6-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-(1H-indol-5-il)imidazo [1,2-b]piridazina;
 (R)-4-(6-(3-(3-fluorofenil)morfolino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)benzoniitrilo;
 (S)-4-(6-(3-(3-fluorofenil) morfolino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)benzoniitrilo;
 6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-(1H-indazol-5-il)imidazo[1,2-b] piridazina;
- 5 3-(5-fluoro-6-metilpiridin-2-il)-6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazina;
 3-(3-fluorofenil)-4-(3-(piridin-2-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)morfolina;
 6-(6-(3-(3-fluorofenil)morfolino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)nicotinonitrilo;
 2-fluoro-5-(6-(3-(3-fluorofenil)morfolino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)benzoniitrilo;
 6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-(6-metoxipiridin-2-il)imidazo[1,2-b]piridazina;
- 10 6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-(6-fluoropiridin-2-il)imidazo[1,2-b]piridazina;
 5-(6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-N-(2-idroxietyl)picolinamida;
 5-(6-(2-(3-fluorofenil) pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)picolinamida;
 6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-b]piridazina;
 6-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-b]piridazina;
- 15 6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)imidazo[1,2-b]piridazina;
 2-(4-(2-ciano-4-(6-(3-(3-fluorofenil)morfolino)imidazo[1,2-b] piridazin-3-il)fenil)piperazin-1-il)-N,N-dimetilacetamida;
 2-(6-(6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)piridin-2-ilamino)etanol;
 1-(6-(6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)piridin-2-il)piperidin-4-ol;
 6-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-(6-fluoropiridin-2-il)imidazo[1,2-b]piridazina;
- 20 4-(6-(6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il) imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)piridin-2-il)piperazin-2-ona;
 7-(6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-2-oxo-1,2-didroquinolina-3-carbonitrilo;
 4-(6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-2-(piperazin-1-ilmetil)benzoniitrilo;
 N1,N1-dietil-N2-(6-(6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)piridin-2-il)etano-1,2-diamina;
 6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-(6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-il)imidazo[1,2-b]piridazina;
- 25 (2S)-3-(6-(6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)piridin-2-ilamino)propano-1,2-diol;
 6-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)imidazo[1,2-b]piridazina;
 6-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-(6-(piperazin-1-il)piridin-2-il)imidazo[1,2-b]piridazina;
 6-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-(6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-il)imidazo[1,2-b] piridazina;
 4-(6-(6-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)piridin-2-il)piperazin-2-ona;
- 30 (3S)-1-(6-(6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)piridin-2-il)pirrolidin-3-ol;
 (3R)-1-(6-(6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)piridin-2-il)pirrolidin-3-ol;

- (3S,4S)-1-(6-(6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b] piridazin-3-il)piridin-2-il)pirrolidin-3,4-diol;
- 3-(3-fluorofenil)-4-(3-(5-(morfolinometil)piridin-2-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il) morfolina;
- 4-((6-(6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)piridin-3-il)metil)morfolina;
- 4-(6-(3-(3-fluorofenil)morfolino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-2-((4-metilpiperazin-1-il)metil)benzonitrilo;
- 5 1-(6-(6-(2-(2,5-difluorofenil) pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)piridin-2-il)piperidin-4-ol;
- 3-(3-fluorofenil)-4-(3-(6-fluoropiridin-2-il)imidazo[1,2-b] piridazin-6-il)morfolina;
- (5-(6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)piridin-2-il)(4-hidroxipiperidin-1-il) metanona;
- 3-(3-fluorofenil)-4-(3-(6-morfolinopiridin-2-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)morfolina;
- 3-(3-fluorofenil)-4-(3-(6-(piperazin-1-il)piridin-2-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)morfolina;
- 10 4-(6-(2-(2-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)benzonitrilo;
- 3-(6-(2-(2-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)benzonitrilo;
- 4-(4-(6-(2-(2-fluorofenil) pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)tiazol-2-il)morfolina;
- 5-(6-(3-(3-fluorofenil)morfolino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-2-(4-metilpiperazin-1-il)benzonitrilo;
- 2-(4-acetilpiperazin-1-il)-5-(6-(3-(3-fluorofenil)morfolino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il) benzonitrilo;
- 15 5-(6-(2-(2-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-2-(4-hidroxipiperidin-1-il)benzonitrilo;
- 1-(6-(6-(3-(3-fluorofenil)morfolino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)piridin-2-il)piperidin-4-ol;
- N-(5-(6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il) imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)pirazin-2-il)ciclopropano-carboxamida;
- 4-(6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b] piridazin-3-il)-2-((4-metilpiperazin-1-il)metil)benzonitrilo;
- (2S)-4-(6-(6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b] piridazin-3-il)piridin-2-il)-2-metilmorfolina;
- 20 ácido 1-(6-(6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)piridin-2-il)piperidin-4-carboxílico;
- 5-(6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-2-metoxitiazol;
- ácido 4-(6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)tiazol-2-carboxílico;
- (4-(6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)tiazol-2-il)metanol;
- 1-(6-(6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)piridin-2-il)piperidin-3-ol;
- 25 (3R)-1-(6-(6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)piridin-2-il)-N,Ndimetilpirrolidin-3-amina;
- 6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)imidazo[1,2-b]piridazina;
- 5-(6-(3-(3-fluorofenil)morfolino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-2-(piperazin-1-il)benzonitrilo;
- 4-(6-(6-(3-(3-fluorofenil)morfolino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)piridin-2-il) piperazina-1-carboxilato de terc-butilo;
- 3-(3-fluorofenil)-4-(3-(6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)morfolina;
- 30 4-(6-(6-(3-(3-fluorofenil)morfolino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)piridin-2-il)-2,6-dimetilmorfolina;
- 3-(3-fluorofenil)-4-(3-(6-(piperidin-4-iloxi)piridin-2-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)morfolina;

- 4-(6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-2-(piperazin-1-ilmetil)tiazol;
- 2,2'-(6-(6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)piridin-2-ilazanedil)dietanol;
- 4-(2-(6-(6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)piridin-2-iloxi)etil) morfolina;
- 6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-(6-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)piridin-2-il)imidazo[1,2-b]piridazina;
- 5 4-((6-(6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)piridin-2-il)metil)morfolina;
- 4-((6-(6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)piridin-2-il)metil)-2,6-dimetilmorfolina;
- 1-((6-(6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)piridin-2-il)metil)pirrolidin-3-ol;
- 4-(6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-2-metoxitiazol;
- 10 4-(5-(6-(3-(3-fluorofenil)morfolino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de etilo;
- 6-(6-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)nicotinonitrilo;
- 5-(6-(3-(3-fluorofenil)morfolino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-1-(piperidin-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona;
- 2-(4-(6-(6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)piridin-2-il)piperazin-1-il)-N,N-dimetilacetamida;
- 6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-(6-(4-isopropilpiperazin-1-il)piridin-2-il)imidazo[1,2-b]piridazina;
- 15 2-(1-(6-(6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)piridin-2-il)piperidin-4-il)propan-2-ol;
- 4-(1-(6-(6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)piridin-2-il)piperidin-4-il)morfolina;
- 3-(4-(6-(6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)piridin-2-il)piperazin-1-il)propanonitrilo;
- 1-(6-(6-(2-(3-fluorofenil)piperidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)piridin-2-il)piperidin-4-ol;
- 2-(4-(6-(6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)piridin-2-il)piperazin-1-il)-N-isopropil-acetamida;
- 20 (1-(6-(6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)piridin-2-il)piperidin-4-il)metanol;
- (1-(6-(6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)piridin-2-il)piperidin-3-il)metanol;
- 1-(6-(6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)piridin-2-il)piperidin-4-carbonitrilo;
- 2-(4-(6-(6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)piridin-2-il)piperazin-1-il)etanol;
- (6-(6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)piridin-2-il)metanol;
- 25 6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-(6-(5-metil-1H-imidazol-2-il)piridin-2-il)imidazo[1,2-b]piridazina;
- 6-(6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)picolinamida;
- (R)-6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-(6-fluoropiridin-2-il)imidazo[1,2-b]piridazina;
- (R)-1-(6-(6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)piridin-2-il)piperidin-4-ol;
- (1-(6-(6-(3-(3-fluorofenil)morfolino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)piridin-2-il)piperidin-4-il)metanol;
- 30 2-(1-(6-(6-(3-(3-fluorofenil)morfolino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)piridin-2-il)piperidin-4-il)etanol;
- 1-(6-(6-(3-(3-fluorofenil)morfolino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)piridin-2-il)piperidin-3-carboxamida;

- 1-(6-(6-(3-(3-fluorofenil)morfolino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)piridin-2-il)piperidin-4-carboxamida;
 6-(6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)piridin-2-ol;
 ácido 6-(6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)picolínico;
 2-fluoro-3-(6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)quinolina;
 5 3-(6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)quinolin-2(1H)-ona;
 5-(6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)quinolina;
 6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-(4-(metilsulfonyl)fenil)imidazo[1,2-b]piridazina;
 6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-(6-(piperidin-4-iloxi)piridin-2-il)imidazo[1,2-b]piridazina;
 (1-(6-(6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)piridin-2-ilamino)ciclopentil)metanol;
 10 3-(3-fluorofenil)-4-(3-(6-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-il)piridin-2-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)morfolina;
 3-(6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)quinolina;
 (6-(6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)piridin-2-il)(4-hidroxipiperidin-1-il)metanona;
 6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-(2-fluoropiridin-4-il)imidazo[1,2-b]piridazina;
 1-(4-(6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)piridin-2-il)piperidin-4-ol;
 15 N1,N1-dietil-N2-(6-(6-(2-(3-fluorofenil)piperidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)piridin-2-il)etano-1,2-diamina;
 6-(2-(3-fluorofenil)piperidin-1-il)-3-(6-(4-isopropilpiperazin-1-il)piridin-2-il)imidazo[1,2-b]piridazina;
 (3S)-1-(6-(6-(2-(3-fluorofenil)piperidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)piridin-2-il)-N,N-dimetilpirrolidin-3-amina;
 4-(3-(6-(2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)piridin-2-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)-3-(3-fluorofenil)morfolina;
 6-(6-(3-(3-fluorofenil)morfolino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-N-(2-(piperazin-1-il)etil)piridin-2-amina;
 20 6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-(6-(1-(metilsulfonyl)piperidin-4-iloxi)piridin-2-il)imidazo[1,2-b]piridazina;
 5-(6-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2-fluorobenzonitrilo;
 ácido 4-(6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)picolínico;
 ácido 5-(6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)picolínico;
 (2S,6R)-4-(6-(6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)piridin-2-il)-2,6-dimetilmofolina;
 25 6-(6-(2-(3-fluorofenil)piperidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-N-metilpiridin-2-amina;
 6-(6-(2-(3-fluorofenil)piperidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-N-isopropilpiridin-2-amina;
 N-(6-(6-(2-(3-fluorofenil)piperidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)piridin-2-il)metanosulfonamida;
 6-(6-(2-(3-fluorofenil)piperidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-N,N-dimetilpiridin-2-amina;
 6-(2-(3-fluorofenil)piperidin-1-il)-3-(6-(piperidin-4-iloxi)piridin-2-il)imidazo[1,2-b]piridazina;
 30 ácido 1-(6-(6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)piridin-2-il)azetidín-3-carboxílico;
 1-(6-(6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)piridin-2-il)azetidín-3-ol;

- 1-(6-(6-(3-(3-fluorofenil)morfolino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)piridin-2-il)piperidin-4-ol;
 (6-(6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)piridin-2-il)metanol;
 6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-(6-(5-metil-1H-imidazol-2-il)piridin-2-il)imidazo[1,2-b]piridazina;
 (1-(6-(6-(3-(3-fluorofenil)morfolino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)piridin-2-il)piperidin-4-il)metanol;
- 5 2-(4-(6-(6-(3-(3-fluorofenil)morfolino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)piridin-2-il)piperazin-1-il)etanol;
 1-(6-(6-(3-(3-fluorofenil)morfolino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)piridin-2-il)piperidin-3-carboxamida;
 1-(6-(6-(3-(3-fluorofenil)morfolino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)piridin-2-il)piperidine-4-carboxamida;
 3-(3-fluorofenil)-4-(3-(6-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-il)piridin-2-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)morfolina;
 4-(3-(6-(2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)piridin-2-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)-3-(3-fluorofenil)morfolina;
- 10 6-(6-(3-(3-fluorofenil)morfolino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-N-(2-(piperazin-1-il)etil)piridin-2-amina;
 1-(6-(6-(3-(3-fluorofenil)morfolino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)piridin-2-il)-N-metilpiperidin-4-carboxamida;
 1-(6-(6-(3-(3-fluorofenil)morfolino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)piridin-2-il)-N-(2-hidroxi)etil)piperidine-4-carboxamida;
 (S)-6-(6-(3-(3-fluorofenil)morfolino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)indolin-2-ona;
 (R)-6-(6-(3-(3-fluorofenil)morfolino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)indolin-2-ona;
- 15 (S)-1-(6-(6-(3-(3-fluorofenil)morfolino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)piridin-2-il)piperidin-4-ol;
 (R)-1-(6-(6-(3-(3-fluorofenil)morfolino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)piridin-2-il)piperidin-4-ol;
 1-(6-(6-(3-(3-fluorofenil)morfolino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)piridin-2-il)piperidin-4-carboxilato de etilo;
 3-(6-(1,3-dioxolan-2-il)piridin-2-il)-6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazina;
 ácido 1-(6-(6-(3-(3-fluorofenil)morfolino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)piridin-2-il)piperidin-4-carboxílico;
- 20 5-(6-(6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)piridin-2-il)oxazol;
 3-(3-fluorofenil)-4-(3-(6-(4-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-il)piridin-2-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)morfolina;
 N-(ciclopropil-metoxi)-1-(6-(6-(3-(3-fluorofenil)morfolino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)piridin-2-il)piperidin-4-carboxamida;
 1-(6-(6-(3-(3-fluorofenil)morfolino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)piridin-2-il)-N-isopropil-piperidin-4-carboxamida;
 N-ciclopropil-1-(6-(6-(3-(3-fluorofenil)morfolino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)piridin-2-il)piperidin-4-carboxamida;
- 25 1-(6-(6-(3-(3-fluorofenil)morfolino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)piridin-2-il)-N-(isoxazol-3-il)piperidin-4-carboxamida;
 (1-(6-(6-(3-(3-fluorofenil)morfolino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)piridin-2-il)piperidin-4-il)(3-hidroxipirrolidin-1-il)metanona;
 N-(cianometil)-1-(6-(6-(3-(3-fluorofenil)morfolino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)piridin-2-il)piperidin-4-carboxamida;
 2-(1-(6-(6-(3-(3-fluorofenil)morfolino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)piridin-2-il)piperidin-4-il)etanol;
 3-(6-(1H-pirazol-5-il)piridin-2-il)-6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazina;
- 30 5-(6-(6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)piridin-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-2-carbonitrilo;
 6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-(6-(2-metil-pirimidin-4-il)piridin-2-il)imidazo[1,2-b]piridazina;

- 4-(6-(6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)piridin-2-il)pirimidin-2-amina;
- 3-(6-((2R,5S)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b] piridazina;
- 3-(6-((3S,5R)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazina;
- 6-(6-(6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)piridin-2-il)pirimidin-2(1H)-ona;
- 5 6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-(6-(4-(pirazin-2-il)piperazin-1-il)piridin-2-il)imidazo[1,2-b]piridazina;
- 6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-(6-(4-(pirimidin-2-il)piperazin-1-il)piridin-2-il)imidazo[1,2-b]piridazina;
- 6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-(6-(3-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-5-il)piridin-2-il)imidazo[1,2-b]piridazina;
- 4-(4-(6-(6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)piridin-2-il)pirimidin-2-il)morfolina;
- 6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-(6-(4-(2-(metilsulfonil)etil)piperazin-1-il)piridin-2-il)imidazo [1,2-b]piridazina;
- 10 2-(4-(6-(6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)piridin-2-il)pirimidin-2-ilamino)etanol;
- 6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-(6-(6-(piperidin-4-il)pirimidin-4-il)piridin-2-il)imidazo[1,2-b]piridazina;
- 2-(4-(6-(6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)piridin-2-il)piperazin-1-il)-N,N-dimetil-etanamina;
- 6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-(6-(pirimidin-4-il)piridin-2-il)imidazo[1,2-b]piridazina;
- 4-(1-(6-(6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)piridin-2-il)pirrolidin-3-il)morfolina;
- 15 3-(6-(4-(ciclopropil-sulfonil)piperazin-1-il)piridin-2-il)-6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazina;
- 1-(4-(6-(6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)piridin-2-il)piperazin-1-il)-2-idroxi-etanona;
- (4-(6-(6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)piridin-2-il)piperazin-1-il)(1-idroxiciclopropil)metanona;
- (R)-6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-(6-(2-metilpirimidin-4-il)piridin-2-il)imidazo[1,2-b]piridazina;
- 20 (4-(6-(6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)piridin-2-il)piperazin-1-il)(tetrahidro-2H-piran-4-il)metanona;
- (4-(6-(6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)piridin-2-il)piperazin-1-il)(tetrahidrofuran-2-il)metanona;
- 4-(6-(6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-2,3'-bipiridin-6'-il)morfolina;
- 6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-(6-(5-(pirrolidin-1-il)pirazin-2-il)piridin-2-il)imidazo[1,2-b]piridazina;
- 4-(5-(6-(6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)piridin-2-il)pirimidin-2-il)morfolina;
- 25 1-(6-(6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-2,4'-bipiridin-2'-il)piperidin-4-ol;
- N1-(4-(6-(6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)piridin-2-il)pirimidin-2-il)-N2,N2-dimetiletano-1,2-diamina;
- 1-(4-(6-(6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)piridin-2-il)pirimidin-2-il)piperidin-4-ol;
- 4-(6-(6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)piridin-2-il)-N,N-dimetilpirimidin-2-amina;
- 30 3-(6-(1H-indazol-5-il)piridin-2-il)-6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazina;
- 2-(6-(6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-2,3'-bipiridin-6'-ilamino)etanol;
- 1-(6-(6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-2,3'-bipiridin-6'-il)piperidin-4-ol;
- (R)-2-(4-(6-(6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)piridin-2-il)pirimidin-2-ilamino)etanol;

- 4-((S)-1-(6-(6-((R)-2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo [1,2-b]piridazin-3-il)piridin-2-il)pirrolidin-3-il)morfolina;
- (2S, 6R) -4- ((S)-1-(6- (6- ((R)-2- (3-fluorofenil) pirrolidin-1-il) imidazo [1,2-b] piridazin-3-il) piridin- 2-il) pirrolidin- 3-il) -2,6-dimetilmorfolina;
- (R)-1-(4-(6-(6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)piridin-2-il)pirinidin-2-il)azetid-3-ol;
- 5 (R)-N-(4-(6-(6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)piridin-2-il)pirinidin-2-il)metanosulfonamida;
- (R)-4-((S)-1-(6-(6-((R)-2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)piridin-2-il)pirrolidin-3-il)-2-metilmorfolina;
- (R)-2-(6-(6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-2,4'-bipiridin-2'-ilamino)etanol;
- (R)-1-(6-(6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-2,4'-bipiridin-2'-il)azetid-3-ol;
- (R)-1-(6-(6-((R)-2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-2,4'-bipiridin-2'-il)pirrolidin-3-ol;
- 10 (R)-N-(6-(6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-2,4'-bipiridin-2'-il)metanosulfonamida;
- (R)-4-(6-(6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)piridin-2-il)-N-(piridin-3-ilmetil)pirimidin-2-amina;
- (S)-1-(6-(6-((R)-2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-2,4'-bipiridin-2'-il)-N-metilpirrolidin-3-amina;
- (R)-4-(6-(6-(2-(3-fluorofenil) pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)piridin-2-il)-N-(2-(metilsulfonyl)etil)pirimidin-2-amina;
- (R)-N-(6-(6-(2-(3-fluorofenil) pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-2,3'-bipiridin-6'-il)metanosulfonamida;
- 15 (R)-3-(6-(1H-indazol-6-il)piridin-2-il)-6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazina;
- (R)-1-(6-(6-((R)-2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-2,4'-bipiridin-2'-il)-N-metilpirrolidin-3-amina;
- (R)-1-(6'-6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-2,2'-bipiridin-6-il)piperidin-4-ol;
- (R)-2-(6'-6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-2,2'-bipiridin-6-il-amino)etanol;
- (R)-1-(6'-6-((R)-2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-2,2'-bipiridin-6-il)-N-metilpirrolidin-3-amina;
- 20 (R)-1- (4-(6-(6-((R)-2- (3-fluorofenil) pirrolidin-1-il) imidazo [1,2-b]piridazin-3-il)piridin-2-il)pirimidin-2-il)-N-metil-pirrolidin-3-amina;
- (R)-2-(4-(4-(6-(6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)piridin-2-il)pirimidin-2-il) piperazin-1-il)etanol;
- (R)-2-(4-(6-(6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-2,4'-bipiridin-2'-il)piperazin-1-il)etanol;
- 25 1-((2S,6R)-4-(6-(6- ((R)-2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il) imidazo [1,2-b]piridazin-3-il) piridin-2-il)-2,6-dimetil-piperazin-1-il)-2-idroietanona;
- (R)-1-(6'-6-((R)-2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-2,2'-bipiridin-6-il)pirrolidin-3-ol;
- (R)-2-(4-(6'-6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-2,2'-bipiridin-6-il)piperazin-1-il) etanol;
- (R)-4-(6-(6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)piridin-2-il)bencenosulfonamida;
- (R)-3-(6-(6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)piridin-2-il)bencenosulfonamida;
- 30 (R)-N-(6'-6-(2-(3-fluorofenil) pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-2,2'-bipiridin-6-il)metanosulfonamida;
- (R)-6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-(2'-(piperazin-1-il)-2,4'-bipiridin-6-il)imidazo[1,2-b]piridazina;
- (R)-6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-(6-(4-(metilsulfonyl)fenil) piridin-2-il)imidazo[1,2-b]piridazina;
- (R)-4-(2-(4-(6-(6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)piridin-2-il)-1H-pirazol-1-il)etil)morfolina;

- (R)-6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-(2'-(4-isopropilpiperazin-1-il)-2,4'-bipiridin-6-il)imidazo [1,2-b]piridazina;
- (R)-4-(6-(6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)piridin-2-il)-N-metilbenceno-sulfonamida;
- (S)-1-(6-(6-((R)-2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-2,4'-bipiridin-2'-il)pirrolidin-3-ol;
- 2-(6-[2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-6-(piperidin-4-il)piridina;
- 5 {1-[(6-[2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)piridin-2-il]amino]ciclopentil}metanol;
- (3S,4S)-1-(6-[2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)piridin-2-il)pirrolidin-3,4-diol;
- 2-(6-[2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-6-[(1-metanosulfonilpiperidin-4-il)oxi]piridina;
- (3S,4S)-1-(6-[2-(2S)-2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)piridin-2-il)pirrolidin-3,4-diol;
- (3S,4S)-1-(6-[2-(2R)-2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)piridin-2-il)pirrolidin-3,4-diol;
- 10 4-(4-[2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-1H-pirazol-1-il)piperidina;
- N- [(3R)-1-(6-[2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)piridin-2-il)pirrolidin-3-il]-N-etil-metano-sulfonamida;
- 2-(6-[2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-6-(3-fluoropiperidin-1-il)piridina;
- N-[(3R)-1-(6-[2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)piridin-2-il)pirrolidin-3-il]-N-metil-acetamida;
- 15 N- [(3R)-1-(6-[2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)piridin-2-il)pirrolidin-3-il]-2-hidroxi-N-metilacetamida;
- 2-(3,3-difluoropiperidin-1-il)-6-[2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)piridina;
- N-etil-N-[(3R)-1-(6-[2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)piridin-2-il)pirrolidin-3-il]acetamida;
- 20 N-etil-N-[(3R)-1-(6-[2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)piridin-2-il)pirrolidin-3-il]-2-hidroxiacetamida;
- N-[(3R)-1-(6-[2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)piridin-2-il)pirrolidin-3-il]metanosulfonamida;
- N-[1-(6-[2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)piridin-2-il)piperidin-4-il]-N-metilmetanosulfonamida;
- N-[1-(6-[2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)piridin-2-il)piperidin-4-il]acetamida;
- 1-(6-[2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)piridin-2-il)-3-metilpiperidin-4-ol;
- 25 1-(6-[2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)piridin-2-il)pirrolidin-3-amina;
- 2,2,2-trifluoro-N-[(3S)-1-(6-[2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)piridin-2-il)pirrolidin-3-il]acetamida;
- N-[(3R)-1-(6-[2-(2R)-2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)piridin-2-il)pirrolidin-3-il]metanosulfonamida;
- N-etil-N-[(3R)-1-(6-[2-(2R)-2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)piridin-2-il)pirrolidin-3-il]acetamida;
- 30 N-[1-(6-[2-(2R)-2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)piridin-2-il]azetidina-3-il]-N-metil-metano-sulfonamida;
- (3S)-1-(6-[2-(2R)-2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)piridin-2-il)pirrolidin-3-amina;
- 2-(dimetilamino)-1-[4-(6-[2-(2R)-2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)piridin-2-il)piperazin-1-il]etan-1-ona;

- (3R)-1-(6-{6-[(2R)-2-(3-fluorofenil)]pirrolidin-1-il}imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}piridin-2-il)-3-metilpiperazina;
- 2- [(2R)-4-(6-{6-[(2R)-2-(3-fluorofenil)]pirrolidin-1-il}imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}piridin-2-il)-2-metilpiperazin-1-il]-2-oxoetilacetato;
- 5 1- [(2R)-4-(6-{6-[(2R)-2-(3-fluorofenil)]pirrolidin-1-il}imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}piridin-2-il)-2-metilpiperazin-1-il]-2-hidroxi-
etan-1-ona;
- 2-amino-1-[4-(6-{6-[(2R)-2-(3-fluorofenil)]pirrolidin-1-il}imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}piridin-2-il)piperazin-1-il]etan-1-ona;
- 1-[4-(6-{6-[(2R)-2-(3-fluorofenil)]pirrolidin-1-il}imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}piridin-2-il)piperazin-1-il]-2-(metilamino)etan-1-ona;
- 10 2-(dimetil-amino)-1- [(2R)-4-(6-{6-[(2R)-2-(3-fluorofenil)]pirrolidin-1-il}imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}piridin-2-il)-2-metilpiperazin-1-il]etan-1-ona;
- (3R)-3-[[4-(6-{6-[(2R)-2-(3-fluorofenil)]pirrolidin-1-il}imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}piridin-2-il)piperazin-1-il]carbonil] morfolina;
- (3R)-3-[[2-(2R)-4-(6-{6-[(2R)-2-(3-fluorofenil)]pirrolidin-1-il}imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}piridin-2-il)-2-metilpiperazin-1-il]carbonil]morfolina;
- 8-(6-{6-[(2R)-2-(3-fluorofenil)]pirrolidin-1-il}imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}piridin-2-il)-octahidro-piperazin[2,1-c]morfolin-4-ona;
- 15 (3R,4R)-1-[4-(6-{6-[(2R)-2-(3-fluorofenil)]pirrolidin-1-il}imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}piridin-2-il)piridin-2-il]pirrolidin-3,4-diol;
- 1-(6-{6-[2-(3-fluorofenil)]piperidin-1-il}imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}piridin-2-il)piperidin-4-ol;
- 6-{6-[2-(3-fluorofenil)]pirrolidin-1-il}imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}piridin-2-carboxamida;
- 6-{6-[2-(3-fluorofenil)]pirrolidin-1-il}imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}piridin-2-ol;
- ácido 6-{6-[2-(3-fluorofenil)]pirrolidin-1-il}imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}piridin-2-carboxílico;
- 20 2-fluoro-3-{6-[2-(3-fluorofenil)]pirrolidin-1-il}imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}quinolina;
- 3-{6-[2-(3-fluorofenil)]pirrolidin-1-il}imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-1,2-dihidroquinolin-2-ona;
- 5-{6-[2-(3-fluorofenil)]pirrolidin-1-il}imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}quinolina;
- 2-(3-fluorofenil)-1-[3-(4-metanosulfonilfenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]pirrolidina;
- 3-{6-[2-(3-fluorofenil)]pirrolidin-1-il}imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}quinolina;
- 25 1-[(6-{6-[2-(3-fluorofenil)]pirrolidin-1-il}imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}piridin-2-il)carbonil]piperidin-4-ol;
- 2-fluoro-4-{6-[2-(3-fluorofenil)]pirrolidin-1-il}imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}piridina;
- 1-(4-{6-[2-(3-fluorofenil)]pirrolidin-1-il}imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}piridin-2-il)piperidin-4-ol;
- 1-(4-{6-[2-(3-fluorofenil)]pirrolidin-1-il}imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}piridin-2-il)-4-metilpiperazina;
- 2-[(4-{6-[2-(3-fluorofenil)]pirrolidin-1-il}imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}piridin-2-il)amino]etan-1-ol;
- 30 (3R)-1-[(6-{6-[2-(3-fluorofenil)]pirrolidin-1-il}imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}piridin-2-il)carbonil]-N,N-dimetilpirrolidin-3-amina;
- 1-(5-{6-[2-(3-fluorofenil)]pirrolidin-1-il}imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}pirimidin-2-il)piperidin-4-ol;
- 6-{6-[2-(3-fluorofenil)]pirrolidin-1-il}imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-metilpiridine-2-carboxamida;
- 4-[(6-{6-[2-(3-fluorofenil)]pirrolidin-1-il}imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}piridin-2-il)carbonil]morfolina;
- (3R)-1-(4-{6-[2-(3-fluorofenil)]pirrolidin-1-il}imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}piridin-2-il)pirrolidin-3-ol;

- (3S)-1-(4-{6-[2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}piridin-2-il)pirrolidin-3-ol;
- (3R,4R)-1-(4-{6-[2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}piridin-2-il)pirrolidine-3,4-diol;
- 1-(6-{6-[2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}piridin-2-il)-N,N-dimetilpiperidin-4-amina;
- 2-[(5-{6-[2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}pirimidin-2-il)amino]etan-1-ol;
- 5 5-{6-[2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-metilpirimidin-2-amina;
- 5-{6-[2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N,N-dimetilpirimidin-2-amina;
- 1-(4-{6-[2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}piridin-2-il)-N,N-dimetilpiperidin-4-amina;
- 2-cloro-5-{6-[2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}pirimidina;
- 4-[(5-{6-[2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}pirimidin-2-il)oxi]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo;
- 10 5-{6-[2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-(piperidin-4-iloxi)pirimidina;
- 1-(6-{6-[(2R)-2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}piridin-2-il)-N,N-dimetilpiperidin-4-amina;
- 5-{6-[2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}pirimidina;
- 5-{6-[2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-1,2-dihidropirimidina;
- 1-(6-{6-[(2R)-2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}piridin-2-il)piperidin-4-ona;
- 15 1-(6-{6-[(2R)-2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}piridin-2-il)piperazina;
- 6-{6-[2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-[1-(propan-2-il)piperidin-4-il]piridin-2-amina;
- [1-(6-{6-[(2R)-2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}piridin-2-il)piperidin-4-il] carbamato;
- 1-(6-{6-[(2R)-2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}piridin-2-il)piperidin-4-il N-metil-carbamato;
- 1-(6-{6-[(2R)-2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}piridin-2-il)piperidin-4-il-N-terc-butil-carbamato;
- 20 1-[4-(6-{6-[(2R)-2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}piridin-2-il)piperazin-1-il]etan-1-ona;
- N,N-dietil-1-(6-{6-[(2R)-2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}piridin-2-il)piperidin-4-amina;
- 2,2,2-trifluoro-1-[4-(6-{6-[(2R)-2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}piridin-2-il)piperazin-1-il]etan-1-ona;
- 1-(6-{6-[(2R)-2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}piridin-2-il)-4-metanosulfonilpiperazina;
- 25 2-(benciloxi)-1-[4-(6-{6-[(2R)-2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}piridin-2-il)piperazin-1-il]etan-1-ona;
- 1-[4-(6-{6-[(2R)-2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}piridin-2-il)piperazin-1-il]-2-hidroxi-1-ona;
- 2-[[1-(6-{6-[(2R)-2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}piridin-2-il)piperidin-4-il]amino]etan-1-ol;
- 2-{6-[(2R)-2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-6-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il)piridina;
- N,N-dietil-1-(6-{6-[2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}piridin-2-il)pirrolidin-3-amina;
- 30 N-ciclopropil-1-(6-{6-[(2R)-2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}piridin-2-il)piperidin-4-amina;
- (3R)-1-(6-{6-[2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}piridin-2-il)-N-metilpirrolidin-3-amina;

- (3R)-1-(6-{6-[(2R)-2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}piridin-2-il)-N-metilpirrolidin-3-amina;
- 1-(6-{6-[(2R)-2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}piridin-2-il)-N-metilpiperidin-4-amina;
- 2-fluoro-N- [1-(6-{6-2-(3-fluorofenil) pirrolidin-1-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}piridin-2-il)pirrolidin-3-il]-N,2-dimetilpropanamida;
- 5 2-fluoro-N- [1-(6-{6-2-(3-fluorofenil) pirrolidin-1-il] imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}piridin-2-il)pirrolidin-3-il]-N-metil-propanamida;
- 1-terc-butil-4-(6-{6-[(2R)-2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il} piridin-2-il)piperazina;
- ácido 1-(6-{6-[(2R)-2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}piridin-2-il)azetidín-3-carboxílico;
- 2-{6-[(2R)-2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-6-[4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il]piridina;
- 10 2-fluoro-N- [1-(6-{6- [(2R)-2-(3-fluorofenil) pirrolidin-1-il]imidazo [1,2-b] piridazin-3-il} piridin-2-il) piperidin-4-il] -N,2-dimetilpropanamida;
- 2,2,2-trifluoro-N- [(3R)-1- (6-{6-[(2R)-2-(3-fluorofenil) pirrolidin-1-il]imidazo [1,2-b]piridazin-3-il}piridin-2-il) pirrolidin-3-il]-N-metil-acetamida;
- 6-{6-[(2R)-2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-metil-N-(piperidin-4-il)piridin-2-amina;
- 15 2-fluoro-N- [(3R)-1-(6-{6- [(2R)-2-(3-fluorofenil) pirrolidin-1-il] imidazo [1,2-b]piridazin-3-il} piridin-2-il) pirrolidin-3-il] -N,2-dimetilpropanamida;
- [1-(6-{6-[(2R)-2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}piridin-2-il) azetidín-3-il]metanol;
- (3R)-N- (2-fluoro-2-metilpropil)-1-(6-{6-[(2R)-2-(3-fluorofenil) pirrolidin-1-il]imidazo [1,2-b]piridazin-3-il} piridin-2-il)-N-metilpirrolidin-3-amina;
- 20 1-(6-{6-[(2R)-2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}piridin-2-il)-4-(propano-2-sulfonil)piperazina;
- 1-(6-{6-[(2R)-2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}piridin-2-il)-4-[(2-metilpropano)sulfonil]piperazina;
- 1-(butano-2-sulfonil)-4-(6-{6-[(2R)-2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}piridin-2-il)piperazina;
- 1-(etanosulfonil)-4-(6-{6-[(2R)-2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}piridin-2-il)piperazina;
- (3S)-1-(6-{6-[(2R)-2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}piridin-2-il)-N-metilpirrolidin-3-amina;
- 25 (3S)-N-etil-1-(6-{6-[(2R)-2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}piridin-2-il)pirrolidin-3-amina;
- (3R)-1- (6-{6- [(2R)-2-(3-fluorofenil) pirrolidin-1-il] imidazo [1,2-b]piridazin-3-il} piridin-2-il) -N-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-3-amina;
- acetato de 2-[4-(6-{6-[(2R)-2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}piridin-2-il)piperazin-1-il]-2-oxoetilo;
- 30 acetato de {(3R)-1-(6-{6-[(2R)-2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}piridin-2-il)pirrolidin-3-il}carbamoil]metilo;
- N- [(3R)-1-(6-{6- [(2R)-2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}piridin-2-il)pirrolidin-3-il]-2-hidroxi-acetamida;
- 4-(6-{6-[(2R)-2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}piridin-2-il)-1-metilpiperazin-2-ona;
- 4-(6-{6-[(2R)-2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}piridin-2-il)-1-(2-hidroxietil)piperazin-2-ona;
- 35 2-{6-[(2R)-2-(3-fluorofenil) pirrolidin-1-il] imidazo[1,2-b] piridazin-3-il} -6-[4-(piperidin-1-il) piperidin-1-il]piridina;
- {[1-(6-{6-[(2R)-2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}piridin-2-il)piperidin-4-il]metil]dimetilamina;

- 2-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-6-{6-[(2R)-2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}piridina;
- 2-(3,3-dimetilpiperidin-1-il)-6-{6-[(2R)-2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}piridina;
- ácido 4-[4-(6-{6-[(2R)-2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}piridin-2-il)piperazin-1-il]benzoico;
- 5 acetato de 1-[4-(6-{6-[(2R)-2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}piridin-2-il)piperazin-1-il]-2-metil-1-oxopropan-2-ilo;
- acetato de (2S)-1-[4-(6-{6-[(2R)-2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}piridin-2-il)piperazin-1-il]-1-oxopropan-2-ilo;
- 1-(6-{6-[(2R)-2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}piridin-2-il)-N,N-dimetilpiperidin-4-amina;
- N,N-dietil-4-(6-{6-[(2R)-2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}piridin-2-il)piperazina-1-sulfonamida;
- 10 N-etil-1-(6-{6-[(2R)-2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}piridin-2-il)-N-metilpiperidin-4-amina;
- (2S)-1-[4-(6-{6-[(2R)-2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}piridin-2-il)piperazin-1-il]-2-hidroxiopropan-1-ona;
- 1-[4-(6-{6-[(2R)-2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}piridin-2-il)piperazin-1-il]-2-hidroxi-2-metilpropan-1-ona;
- 15 8-(6-{6-[(2R)-2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}piridin-2-il)-1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]decano;
- 4-etil-1-(6-{6-[(2R)-2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}piridin-2-il)piperidin-4-ol;
- 1-(6-{6-[(2R)-2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}piridin-2-il)-4-(propan-2-il)piperidin-4-ol;
- 4-etenil-1-(6-{6-[(2R)-2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}piridin-2-il)piperidin-4-ol;
- 1-(6-{6-[(2R)-2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}piridin-2-il)-4-metilpiperidin-4-ol;
- 20 2-(6-[(2R)-2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-6-(octahidropirrol[1,2-b]piperazin-2-il)piridina;
- 8-(6-{6-[(2R)-2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}piridin-2-il)-3-metil-1,3,8-triazaespiro[4.5]decano-2,4-diona;
- acetato de (1S)-1-[(3R)-1-(6-{6-[(2R)-2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}piridin-2-il)pirrolidin-3-il]carbamoil)etilo;
- 25 (2S)-N-[(3R)-1-(6-{6-[(2R)-2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}piridin-2-il)pirrolidin-3-il]-2-hidroxi-propanamida;
- 1-(6-{6-[(2R)-2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}piridin-2-il)-3-(trifluorometil)piperazina;
- 1-(6-{6-[(2R)-2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}piridin-2-il)-N-metilpiperidin-3-amina;
- 30 1-[4-(6-{6-[(2R)-2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}piridin-2-il)piridin-2-il]-N,N-dimetilpiperidin-4-amina;
- acetato de 2-[4-(6-{6-[(2R)-2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}piridin-2-il)-2-(trifluorometil)piperazin-1-il]-2-oxoetilo;
- 1-[4-(6-{6-[(2R)-2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}piridin-2-il)-2-(trifluorometil)piperazin-1-il]-2-hidroxietan-1-ona;
- 35 1-[4-(6-{6-[(2R)-2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}piridin-2-il)piridin-2-il]-N-metilpiperidin-4-amina;
- 4-(6-{6-[(2R)-2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}piridin-2-il)piridin-2-ol;

- N-ciclobutil-6-{6-[(2R)-2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}piridin-2-amina;
- N-ciclopropil-6-{6-[(2R)-2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}piridin-2-amina;
- N-ciclopropil-1-[4-(6-{6-[(2R)-2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}piridin-2-il)piridin-2-il]piperidin-4-amina;
- 5 1-[4-(6-{6-[(2R)-2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}piridin-2-il)piridin-2-il]piperidin-4-ona;
- 1-(6-{6-[(2R)-2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}piridin-2-il)-4-(piridin-3-il)piperazina;
- 1-(6-{6-[(2R)-2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}piridin-2-il)-4-(piridin-2-il)piperazina;
- 1-(4-fluorofenil)-4-(6-{6-[(2R)-2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}piridin-2-il)piperazina;
- 1-(6-{6-[(2R)-2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}piridin-2-il)-4-(6-metilpiridin-2-il)piperazina;
- 10 1-(6-{6-[(2R)-2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}piridin-2-il)-4-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]piperazina;
- 2-[4-(6-{6-[(2R)-2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}piridin-2-il)piperazin-1-il]-N-metil-N-fenilacetamida;
- ácido 2-[4-(6-{6-[(2R)-2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}piridin-2-il)piperazin-1-il]-2-oxoacético;
- 6-{6-[(2R)-2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}piridine-2-carboxamida;
- 15 6-{6-[(2S)-2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}piridin-2-carboxamida;
- 2-[4-(6-{6-[(2R)-2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}piridin-2-il)piperazin-1-il]etan-1-ol;
- 2-[4-(6-{6-[(2S)-2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}piridin-2-il)piperazin-1-il]-N-(propan-2-il)acetamida;
- [1-(6-{6-[(2S)-2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}piridin-2-il)piperidin-4-il]metanol;
- [1-(6-{6-[(2S)-2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}piridin-2-il)piperidin-3-il]metanol;
- 20 1-(6-{6-[(2S)-2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}piridin-2-il)piperidin-4-carbonitrilo;
- 2-[4-(6-{6-[(2S)-2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}piridin-2-il)piperazin-1-il]etan-1-ol;
- 1-(6-{6-[(2R)-2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}piridin-2-il)piperidin-4-ol;
- 2-fluoro-6-{6-[(2S)-2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}piridina;
- 2-fluoro-6-{6-[(2R)-2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}piridina;
- 25 dietil({2-[(6-{6-[(2S)-2-(3-fluorofenil)piperidin-1-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}piridin-2-il)amino]etil})amina;
- 1-(6-{6-[(2S)-2-(3-fluorofenil)piperidin-1-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}piridin-2-il)-4-(propan-2-il)piperazina;
- (3S)-1-(6-{6-[(2S)-2-(3-fluorofenil)piperidin-1-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}piridin-2-il)-N,N-dimetilpirrolidin-3-amina;
- 6-{6-[(2S)-2-(3-fluorofenil)piperidin-1-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-metilpiridin-2-amina;
- 6-{6-[(2S)-2-(3-fluorofenil)piperidin-1-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-(propan-2-il)piridin-2-amina;
- 30 N-(6-{6-[(2S)-2-(3-fluorofenil)piperidin-1-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}piridin-2-il)metanosulfonamida;
- 6-{6-[(2S)-2-(3-fluorofenil)piperidin-1-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N,N-dimetilpiridin-2-amina;
- 2-(6-{6-[(2S)-2-(3-fluorofenil)piperidin-1-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-6-(piperidin-4-iloxi)piridina);

- 1-(6-{6-[2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}piridin-2-il)azetidín-3-ol;
- (3R)-1-(6-{6-[2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}piridin-2-il)-N,N-dimetilpirrolidin-3-amina;
- 1-(6-{6-[2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}piridin-2-il)-N-(2-hidroxietyl) piperidin-4-carboxamida;
- 5 N-[2-(dimetilamino)etyl]-1-(6-{6-[2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}piridin-2-il)piperidin-4-carboxamida;
- ácido 1-(6-{6-[2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}piridin-2-il)azetidín-3-carboxílico;
- N-(cianometil)-1-(6-{6-[2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}piridin-2-il)piperidin-4-carboxamida;
- 2-(6-[2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)pirazina;
- N-[(3R)-1-(6-{6-[2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}piridin-2-il)pirrolidin-3-il]acetamida;
- 10 1-(6-[2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-1H-pirazol;
- 1-(6-{6-[2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}pirazin-2-il)piperidin-4-ol;
- (3S)-1-(6-{6-[2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}pirazin-2-il)-N,N-dimetilpirrolidin-3-amina;
- 2-(6-[2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-6-(piperazin-1-il)pirazina;
- 2-[4-(6-{6-[2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}pirazin-2-il)piperazin-1-il]etan-1-ol;
- 15 (3R)-1-(6-{6-[2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}pirazin-2-il)-N,N-dimetilpirrolidin-3-amina;
- N-[1-(6-{6-[2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}piridin-2-il)azetidín-3-il]acetamida;
- 1-(6-{6-[2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}piridin-2-il)azetidín-3-amina;
- N-[1-(6-{6-[2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}piridin-2-il)azetidín-3-il]metanosulfonamida;
- N-etyl-1-(6-{6-[2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}piridin-2-il)azetidín-3-amina;
- 20 N,N-dietil-1-(6-{6-[2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}piridin-2-il)azetidín-3-amina;
- 3-(6-[2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-1H-pirrol;
- N-[1-(6-{6-[2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}piridin-2-il)azetidín-3-il]-2-hidroxiacetamida;
- N-etyl-N-[1-(6-{6-[2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}piridin-2-il)azetidín-3-il]metanosulfonamida;
- 1-(6-{6-[2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}piridin-2-il)piperidin-4-ol;
- 25 6-(6-{6-[2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}piridin-2-il)-2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptano;
- 6-[4-(6-{6-[2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}piridin-2-il)pirimidín-2-il]-2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptano;
- 6-(6-[2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-2,3-dihidro-1H-indol-2-ona;
- 6-(6-[3-(3-fluorofenil)morfolin-4-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-2,3-dihidro-1H-indol-2-ona;
- 30 3-(3-fluorofenil)-4-[3-(6-(piperazin-1-il)piridin-2-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]morfolina;
- 1-(6-{6-[2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}piridin-2-il)piperidin-4-ol;
- 1-(6-{6-[3-(3-fluorofenil)morfolin-4-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}piridin-2-il)piperidin-4-carbaldehído;

- 3-(3-fluorofenil)-4-(3-{6-[4-(4-metil-1H-imidazol-2-il)]piperidin-1-il} piridin-2-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)morfolina;
- 6-{6-[3-(3-fluorofenil)morfolin-4-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N,N-dimetilpiridin-2-amina;
- 3-(3-fluorofenil)-4-[3-(6-{4-[2-(metil-sulfanil)etil]piperazin-1-il}piridin-2-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]morfolina;
- 3-(3-fluorofenil)-4-(3-{6-[4-(2-metanosulfoniletil)piperazin-1-il]piridin-2-il}imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)morfolina;
- 5 (N-ciclopropil-1-(6-(6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-2,4'-bipiridin-2'-il)piperidin-4-amina);
- 3-(3-fluorofenil)-4-(3-{6-[4-(1H-1,2,4-triazol-5-il)]piperidin-1-il}piridin-2-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)morfolina, y
- 3-(3-fluorofenil) -4-(3-{6-[4-(1,2,4-oxadiazol-5-il)]piperidin-1-il}piridin-2-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)morfolina.
11. Un compuesto de la reivindicación 10 que es (R)-1-(6-(6-(2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-2,4'-bipiridina-2 'il) piperidin-4-ol.
- 10 12. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 - 11 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
13. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 12, que comprende además un agente quimioterapéutico.
- 15 14. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-13 para uso en el tratamiento de una enfermedad seleccionada de cáncer, enfermedades proliferativas, un trastorno de dolor, una enfermedad dermatológica, una enfermedad metabólica, una enfermedad muscular, un enfermedad neurodegenerativa, una enfermedad neurológica, una enfermedad de inmunodeficiencia, una enfermedad mediada inmunológicamente, una enfermedad autoinmune, una enfermedad mediada autoinmune, una enfermedad de los huesos, una enfermedad inflamatoria, fibrosis, una enfermedad oftálmica, una enfermedad infecciosa, una enfermedad viral, reparación de heridas, una enfermedad respiratoria, una enfermedad pulmonar, una enfermedad renal, una enfermedad del riñón, una enfermedad hepática, una enfermedad cardiovascular, una enfermedad vascular, una enfermedad cardíaca, muerte celular y enfermedad inflamatoria hiperplásica.
- 20 15. El compuesto de la reivindicación 14, en donde la enfermedad es asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), síndrome de insuficiencia respiratoria de adultos (ARDS), colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn, bronquitis, dermatitis, rinitis alérgica, soriasis, esclerodermia, urticaria, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, linfoma, metástasis, linfoma anaplásico de células grandes, osteosarcoma, fibrosarcoma, melanoma, cáncer de mama, cáncer renal, cáncer cerebral, cáncer de próstata, cáncer colorrectal, cáncer de tiroides, cáncer de ovario, cáncer pancreático, cáncer neuronal, neuroblastoma, cáncer de pulmón, cáncer uterino, cáncer gastrointestinal, VIH, o lupus, carcinoma papilar de tiroides, o caquexia.
- 25