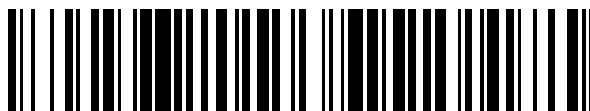


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 558 780**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/5025 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.04.2012** **E 12713963 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.10.2015** **EP 2694510**

54 Título: **Imidazopiridazinas como inhibidores de la cinasa Akt**

30 Prioridad:

07.04.2011 US 201161472732 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
08.02.2016

73 Titular/es:

BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH
(50.0%)
Alfred-Nobel-Strasse 10
40789 Monheim am Rhein, DE y
BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT
(50.0%)

72 Inventor/es:

BÄRFACKER, LARS;
SCOTT, WILLIAM JOHNSTON;
HÄGEBARTH, ANDREA;
INCE, STUART;
REHWINKEL, HARTMUT;
POLITZ, OLIVER;
NEUHAUS, ROLAND;
BRIEM, HANS y
BÖMER, ULF

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 558 780 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

Imidazopiridazinas como inhibidores de la cinasa Akt

Campo de aplicación de la invención

La invención se refiere a imidazopiridazinas sustituidas, a un procedimiento para su producción, y a su uso.

5 Antecedentes técnicos conocidos

El cáncer es la segunda causa más prevalente de muerte en los Estados Unidos de América, provocando 450.000 muertes por año. Aunque se han realizado progresos sustanciales en la identificación de algunas de las causas ambientales y hereditarias más probables de cáncer, existe la necesidad de modalidades terapéuticas adicionales dirigidas contra el cáncer y enfermedades relacionadas. En particular, existe la necesidad de métodos terapéuticos para tratar enfermedades asociadas con el crecimiento/la proliferación desregulada.

El cáncer es una enfermedad compleja que surge tras un proceso de selección de células con capacidades funcionales adquiridas como supervivencia/resistencia potenciada frente a la apoptosis y un potencial de proliferación ilimitado. De este modo, se prefiere desarrollar fármacos para la terapia contra el cáncer abordando características distintas de tumores establecidos. Una ruta que se ha demostrado que media señales de supervivencia importantes para células de mamífero comprende tirosina cinasas receptoras como el receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF-R), el receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2/3 (HER2/3) o el receptor del factor 1 de crecimiento similar a la insulina (IGF-1R). Tras la activación de los mismos por ligando, estos receptores activan la ruta de fosfatidilinositol-3-cinasa (Pi3K)/Akt. La ruta de fosfatidilinositol-3-cinasa (Pi3K)/Akt proteína cinasa es fundamental para el control del crecimiento, proliferación y supervivencia celulares, conduciendo la progresión de tumores. Por lo tanto, dentro de la clase de las cinasas de señalización específicas de serina-treonina, Akt (proteína cinasa B; PKB) con las isoenzimas Akt1 (PKB α), Akt2 (PKB β) y Akt3 (PKB γ) es de gran interés para la intervención terapéutica. Akt se activa principalmente de un modo dependiente de Pi3-cinasa, y la activación se regula mediante el supresor tumoral PTEN (homólogo de fosfatasa y tensina), que actúa esencialmente como el antagonista funcional de Pi3K. La ruta de Pi3K/Akt regula funciones celulares fundamentales (por ejemplo, transcripción, traducción, crecimiento y supervivencia), y está implicada en enfermedades humanas que incluyen la diabetes y el cáncer. La ruta está frecuentemente sobreactivada en un amplio intervalo de entidades tumorales como carcinomas de mama y de próstata. El aumento de regulación puede ser debido a la sobreexpresión o activación constitutiva de tirosina cinasas receptoras (por ejemplo, EGFR, HER2/3), que se encuentran en etapas anteriores de la ruta y que están implicadas en su activación directa, o mutantes de ganancia o de pérdida de función de algunos de los componentes, como pérdida de PTEN. La ruta es seleccionada como diana por alteraciones genómicas que incluyen mutación, amplificación y reordenamiento más frecuentemente que cualquier otra ruta en el cáncer humano, con la posible excepción de las rutas de p53 y de retinoblastoma. Las alteraciones de la ruta de Pi3K/Akt desencadenan una cascada de sucesos biológicos, que conducen a la progresión, supervivencia, angiogénesis y metástasis tumoral.

La activación de cinasas Akt promueve una mayor absorción de nutrientes, convirtiendo a las células a un metabolismo dependiente de glucosa que redirige precursores de lípidos y aminoácidos a procesos anabólicos que contribuyen al crecimiento y proliferación celulares. Este fenotipo metabólico con Akt sobreactivada conduce a tumores malignos que presentan una conversión metabólica a glicólisis aeróbica (el efecto Warburg). A ese respecto, se discute si la ruta Pi3K/Akt es fundamental para la supervivencia a pesar de condiciones de crecimiento desfavorables tales como agotamiento de glucosa o hipoxia.

Otro aspecto de la ruta de Pi3K/Akt activada es proteger células de la muerte celular programada ("apoptosis"), y por lo tanto se considera que transduce una señal de supervivencia. Actuando como modulador de la señalización antiapoptótica en células tumorales, la ruta de Pi3K/Akt, la propia Akt en particular, es una diana para la terapia contra el cáncer. La Akt activada fosforila y regula diversas dianas, por ejemplo BAD, GSK3 o FKHL1, que afectan a diferentes rutas de señalización como supervivencia celular, síntesis de proteínas o movimiento celular. Esta ruta de Pi3K/Akt también tiene un papel importante en la resistencia de células tumorales a terapias contra el cáncer convencionales. El bloqueo de la ruta de Pi3K/Akt, por lo tanto, podría inhibir simultáneamente la proliferación de células tumorales (por ejemplo, mediante la inhibición del efecto metabólico) y sensibilizarlas frente a agentes proapoptóticos.

La inhibición de Akt sensibilizó selectivamente células tumorales a estímulos apoptóticos como Trail, camptotecina y doxorubicina. Dependiendo de los antecedentes genéticos/factores moleculares de tumores, los inhibidores de Akt también pueden inducir la muerte celular apoptótica en monoterapia.

De este modo, Akt parece ser una diana adecuada para el tratamiento del cáncer.

Existen diversas publicaciones relacionadas con los compuestos que inhiben Akt, tales como, por ejemplo, WO 2009/148887, WO 2009/148916, WO2010104933, WO2010114780, WO2011033265.

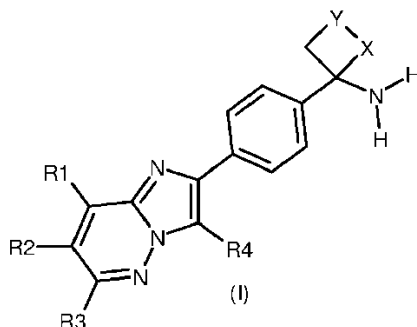
Además, en una descripción reciente, Y. Li et al (Bioorg. Med. Chem. Lett. 2009, 19, 834-836 y referencias citadas

en la misma), detallan la dificultad para encontrar inhibidores óptimos de Akt. La aplicación potencial de inhibidores de Akt en múltiples marcos de enfermedad, tales como, por ejemplo, cáncer, hace muy deseable la provisión de nuevos inhibidores de Akt a los actualmente disponibles.

Descripción de la invención

- 5 Una solución al problema anterior consiste en proporcionar inhibidores de Akt mejorados. Se ha encontrado ahora que los nuevos compuestos de imidazopiridazinas, que se describen con detalle más abajo, son inhibidores de Akt adecuados para el tratamiento del cáncer.

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



10 en la que

- R1 es hidrógeno, hidroxilo, NR5R6, halógeno, ciano, CO(NR8R9), C(O)OR8, C(O)(alquilo de C1-6), NHC(O)(alquilo de C1-6), NHS(O)₂R11, NHC(O)NHR11, -S(O)_n-alquilo de C1-6, -S(O)₂NR5R6 o un grupo seleccionado de alquilo de C1-6, alcoxi de C1-6, cicloalquilo de C3-7, arilo, heteroarilo, -(alquilo de C1-6)-arilo, -(alquilo de C1-6)-heteroarilo, -O-(cicloalquilo de C3-7), -O-arilo, -O-(heterociclilo de C3-7), -O-heteroarilo, -O-(alquilo de C1-6)-heteroarilo, -O-(alquilo de C1-6)-(heterociclilo de C3-7), -O-(alquilo de C1-6)-arilo, alqueno de C2-6, alquino de C2-6,

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

hidroxilo, halógeno, alquilo de C1-6, haloalquilo de C1-4, alcoxi de C1-6, -NR8R9, ciano, -C(O)NR8R9, -C(O)OR10, -NHC(O)R11, -NHC(O)NHR11, -NHS(O)₂R11, cicloalquilo de C3-7, heterociclilo de C3-7, arilo,

- R2 es hidrógeno, hidroxilo, NR5R6, halógeno, ciano, CO(NR8R9), C(O)OR8, C(O)(alquilo de C1-6), NHC(O)(alquilo de C1-6), NHS(O)₂R11, NHC(O)NHR11, -S(O)_n-alquilo de C1-6, -S(O)₂NR5R6 o un grupo seleccionado de alquilo de C1-6, alcoxi de C1-6, cicloalquilo de C3-7, arilo, heteroarilo, -(alquilo de C1-6)-arilo, -(alquilo de C1-6)-heteroarilo, -O-(cicloalquilo de C3-7), -O-arilo, -O-(heterociclilo de C3-7), -O-heteroarilo, -O-(alquilo de C1-6)-heteroarilo, -O-(alquilo de C1-6)-(heterociclilo de C3-7), -O-(alquilo de C1-6)-arilo, alqueno de C2-6, alquino de C2-6,

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

hidroxilo, halógeno, alquilo de C1-6, haloalquilo de C1-4, alcoxi de C1-6, -NR8R9, ciano, -C(O)NR8R9, -C(O)OR10, -NHC(O)R11, -NHC(O)NHR11, -NHS(O)₂R11, heterociclilo de C3-7, arilo,

- R3 es hidrógeno, hidroxilo, NR5R6, halógeno, ciano, CO(NR8R9), C(O)OR8, C(O)(alquilo de C1-6), NHS(O)₂R11, NHC(O)NHR11, -S(O)_n-alquilo de C1-6, -S(O)₂NR5R6 o un grupo seleccionado de alquilo de C1-6, alcoxi de C1-6, cicloalquilo de C3-7, arilo, heteroarilo, -(alquilo de C1-6)-arilo, -(alquilo de C1-6)-heteroarilo, -O-(cicloalquilo de C3-7), -O-arilo, -O-(heterociclilo de C3-7), -O-heteroarilo, -O-(alquilo de C1-6)-heteroarilo, -O-(alquilo de C1-6)-(heterociclilo de C3-7), -O-(alquilo de C1-6)-arilo, NHC(O)(alquilo de C1-6), alqueno de C2-6, alquino de C2-6,

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

hidroxilo, halógeno, alquilo de C1-6, haloalquilo de C1-4, alcoxi de C1-6, -NR8R9, ciano, -C(O)NR8R9, -C(O)OR10, -NHC(O)R11, -NHC(O)NHR11, -NHS(O)₂R11, heterociclilo de C3-7, arilo,

- R4 es fenilo que está opcionalmente sustituido una, dos o tres veces, de manera idéntica o diferente, con un átomo de halógeno;

- R5 es hidrógeno, alquilo de C1-6,
- R6 es hidrógeno, alquilo de C1-6,
- R8 es hidrógeno, alquilo de C1-6 que está opcionalmente sustituido con hidroxilo,
- R9 es hidrógeno, alquilo de C1-6,
- 5 R10 es hidrógeno, alquilo de C1-6,
- R11 es hidrógeno, alquilo de C1-6,
- X, Y es CH₂;
- n es 0, 1, 2;
- 10 o un N-óxido, una sal, un tautómero o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal de dicho N-óxido, tautómero o estereoisómero.
- Según un segundo aspecto, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1, en la que
- R1 es hidrógeno, hidroxilo, NR5R6, halógeno, ciano, CO(NR8R9), C(O)OR8, C(O)(alquilo de C1-6), NHC(O)(alquilo de C1-6), NHS(O)₂R11, NHC(O)NHR11, -S(O)_n-alquilo de C1-6, -S(O)₂NR5R6 o un grupo
- 15 seleccionado de alquilo de C1-6, alcoxi de C1-6, cicloalquilo de C3-7, arilo, heteroarilo, -(alquilo de C1-6)-arilo, -(alquilo de C1-6)-heteroarilo, -O-(cicloalquilo de C3-7), -O-arilo, -O-(heterociclilo de C3-7), -O-heteroarilo, -O-(alquilo de C1-6)-heteroarilo, -O-(alquilo de C1-6)-(heterociclilo de C3-7), -O-(alquilo de C1-6)-arilo, alqueno de C2-6, alquino de C2-6,
- 20 en el que dicho grupo está opcionalmente sustituido, una o más veces, de manera idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado de: hidroxilo, halógeno, alquilo de C1-6, haloalquilo de C1-4, alcoxi de C1-6, -NR8R9, ciano, -C(O)NR8R9, -C(O)OR10, -NHC(O)R11, -NHC(O)NHR11, -NHS(O)₂R11, heterociclilo de C3-7, arilo,
- R2 es hidrógeno, hidroxilo, NR5R6, halógeno, ciano, CO(NR8R9), C(O)OR8, C(O)(alquilo de C1-6), NHC(O)(alquilo de C1-6), NHS(O)₂R11, NHC(O)NHR11, -S(O)_n-alquilo de C1-6, -S(O)₂NR5R6 o un grupo
- 25 seleccionado de alquilo de C1-6, alcoxi de C1-6, cicloalquilo de C3-7, arilo, heteroarilo, -(alquilo de C1-6)-arilo, -(alquilo de C1-6)-heteroarilo, -O-(cicloalquilo de C3-7), -O-arilo, -O-(heterociclilo de C3-7), -O-heteroarilo, -O-(alquilo de C1-6)-heteroarilo, -O-(alquilo de C1-6)-(heterociclilo de C3-7), -O-(alquilo de C1-6)-arilo, alqueno de C2-6, alquino de C2-6, en el que dicho grupo está opcionalmente sustituido, una o más veces, de manera idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado de: hidroxilo, halógeno, alquilo de C1-6, haloalquilo de C1-4, alcoxi de C1-6, -NR8R9, ciano, -C(O)NR8R9, -C(O)OR10, -NHC(O)R11, -NHC(O)NHR11, -NHS(O)₂R11, heterociclilo de C3-7, arilo,
- 30 R3 es hidrógeno, hidroxilo, NR5R6, halógeno, ciano, CO(NR8R9), C(O)OR8, C(O)(alquilo de C1-6), NHC(O)(alquilo de C1-6), NHS(O)₂R11, NHC(O)NHR11, -S(O)_n-alquilo de C1-6, -S(O)₂NR5R6 o un grupo seleccionado de alquilo de C1-6, alcoxi de C1-6, cicloalquilo de C3-7, arilo, heteroarilo, -(alquilo de C1-6)-arilo, -(alquilo de C1-6)-heteroarilo, -O-(cicloalquilo de C3-7), -O-arilo, -O-(heterociclilo de C3-7), -O-heteroarilo, -O-(alquilo de C1-6)-heteroarilo, -O-(alquilo de C1-6)-(heterociclilo de C3-7), -O-(alquilo de C1-6)-arilo, alqueno de C2-6, alquino de C2-6,
- 35 en el que dicho grupo está opcionalmente sustituido, una o más veces, de manera idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado de: hidroxilo, halógeno, alquilo de C1-6, haloalquilo de C1-4, alcoxi de C1-6, -NR8R9, ciano, -C(O)NR8R9, -C(O)OR10, -NHC(O)R11, -NHC(O)NHR11, -NHS(O)₂R11, heterociclilo de C3-7, arilo,
- 40 R4 es fenilo que está opcionalmente sustituido una, dos o tres veces, de manera idéntica o diferente, con un átomo de halógeno;
- R5 es hidrógeno, alquilo de C1-6,
- R6 es hidrógeno, alquilo de C1-6,
- 45 R8 es hidrógeno, alquilo de C1-6,
- R9 es hidrógeno, alquilo de C1-6,
- R10 es hidrógeno, alquilo de C1-6,
- R11 es hidrógeno, alquilo de C1-6,

X, Y es CH₂;

n es 0, 1, 2;

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

5 Otro aspecto de la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1, en la que

R1 es hidrógeno, hidroxilo, NR₅R₆, halógeno, ciano, CO(NR₈R₉), C(O)OR₈, C(O)(alquilo C1-3), NHC(O)(alquilo de C1-6), NHS(O)₂R₁₁, NHC(O)NHR₁₁, -S(O)_n-alquilo de C1-3, -S(O)₂NR₅R₆ o un grupo seleccionado de
10 alquilo de C1-3, alcoxi de C1-3, cicloalquilo de C3-6, arilo, heteroarilo, -(alquilo de C1-3)-arilo, -(alquilo de C1-3)-heteroarilo, -O-(cicloalquilo C3-6), -O-arilo, -O-(heterociclilo C3-6), -O-heteroarilo, -O-(alquilo de C1-3)-heteroarilo, -O-(alquilo de C1-3)-(heterociclilo C3-6), -O-(alquilo de C1-3)-arilo, alquenilo de C2-3, alquinilo de C2-3,

en el que dicho grupo está opcionalmente sustituido, una o más veces, de manera idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado de: hidroxilo, halógeno, alquilo de C1-3, haloalquilo de C1-3, alcoxi de C1-3, -NR₈R₉, ciano, -C(O)NR₈R₉, -C(O)OR₁₀, -NHC(O)R₁₁, -NHC(O)NHR₁₁, -NHS(O)₂R₁₁, cicloalquilo de C3-6, heterociclilo de C3-6, arilo,

R2 es hidrógeno, hidroxilo, NR₅R₆, halógeno, ciano, CO(NR₈R₉), C(O)OR₈, C(O)(alquilo C1-3), NHC(O)(alquilo C1-3), NHS(O)₂R₁₁, NHC(O)NHR₁₁, -S(O)_n-alquilo de C1-3, -S(O)₂NR₅R₆ o un grupo seleccionado de
20 alquilo de C1-3, alcoxi de C1-3, cicloalquilo de C3-6, arilo, heteroarilo, -(alquilo de C1-3)-arilo, -(alquilo de C1-3)-heteroarilo, -O-(cicloalquilo C3-6), -O-arilo, -O-(heterociclilo C3-6), -O-heteroarilo, -O-(alquilo de C1-3)-heteroarilo, -O-(alquilo de C1-3)-(heterociclilo C3-6), -O-(alquilo de C1-3)-arilo, alquenilo de C2-3, alquinilo de C2-3,

en el que dicho grupo está opcionalmente sustituido, una o más veces, de manera idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado de: hidroxilo, halógeno, alquilo de C1-3, haloalquilo de C1-3, alcoxi de C1-3, -NR₈R₉, ciano, -C(O)NR₈R₉, -C(O)OR₁₀, -NHC(O)R₁₁, -NHC(O)NHR₁₁, -NHS(O)₂R₁₁, heterociclilo de C3-6, arilo,

R3 es hidrógeno, hidroxilo, NR₅R₆, halógeno, ciano, CO(NR₈R₉), C(O)OR₈, C(O)(alquilo C1-3), NHS(O)₂R₁₁, NHC(O)NHR₁₁, -S(O)_n-alquilo de C1-3, -S(O)₂NR₅R₆ o un grupo seleccionado de alquilo de C1-3, alcoxi C1-3-cicloalquilo de C3-6, arilo, heteroarilo, -(alquilo de C1-3)-arilo, -(alquilo de C1-3)-heteroarilo, -O-(cicloalquilo C3-6), -O-arilo, -O-(heterociclilo C3-6), -O-heteroarilo, -O-(alquilo de C1-3)-heteroarilo, -O-(alquilo de C1-3)-(heterociclilo C3-6), -O-(alquilo de C1-3)-arilo, NHC(O)(alquilo C1-3), alquenilo de C2-3, alquinilo de C2-3,

en el que dicho grupo está opcionalmente sustituido, una o más veces, de manera idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado de: hidroxilo, halógeno, alquilo de C1-3, haloalquilo de C1-3, alcoxi de C1-3, -NR₈R₉, ciano, -C(O)NR₈R₉, -C(O)OR₁₀, -NHC(O)R₁₁, -NHC(O)NHR₁₁, -NHS(O)₂R₁₁, heterociclilo de C3-6, arilo,

R4 es fenilo que está opcionalmente sustituido una, dos o tres veces, de manera idéntica o diferente, con un átomo de halógeno;

R5 es hidrógeno, alquilo de C1-3,

R6 es hidrógeno, alquilo de C1-3,

40 R8 es hidrógeno, alquilo de C1-3 que está opcionalmente sustituido con hidroxilo,

R9 es hidrógeno, alquilo de C1-3,

R10 es hidrógeno, alquilo de C1-3,

R11 es hidrógeno, alquilo de C1-3,

X, Y es CH₂;

45 n es 0, 1, 2;

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

Otro aspecto de la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1, en la que

- R1 es hidrógeno, hidroxilo, NR5R6, CO(NR8R9), C(O)OR8, NHC(O)(alquilo de C1-6), o un grupo seleccionado de alquilo de C1-3, alcoxi de C1-3, cicloalquilo de C3-6, arilo, heteroarilo,
- 5 en el que dicho grupo está opcionalmente sustituido, una o más veces, de manera idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado de: halógeno, alquilo de C1-3, alcoxi de C1-3, -C(O)OR10, cicloalquilo de C3-6, heterociclilo de C3-6, arilo,
- R2 es hidrógeno, hidroxilo, NR5R6, halógeno, ciano, CO(NR8R9), C(O)OR8, C(O)(alquilo C1-3), NHC(O)(alquilo C1-3), NHS(O)₂R11, NHC(O)NHR11, -S(O)_n-alquilo de C1-3, -S(O)₂NR5R6 o un grupo seleccionado de alquilo de C1-3, alcoxi de C1-3, cicloalquilo de C3-6, arilo, heteroarilo, -(alquilo de C1-3)-arilo, -(alquilo de C1-3)-heteroarilo, -O-(cicloalquilo C3-6), -O-arilo, -O-(heterociclilo C3-6), -O-heteroarilo, -O-(alquilo de C1-3)-heteroarilo, -O-(alquilo de C1-3)-(heterociclilo C3-6), -O-(alquilo de C1-3)-arilo, alqueno de C2-3, alqueno de C2-3, en el que dicho grupo está opcionalmente sustituido, una o más veces, de manera idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado de: hidroxilo, halógeno, alquilo de C1-3, haloalquilo de C1-3, alcoxi de C1-3, -NR8R9, ciano, -C(O)NR8R9, -C(O)OR10, -NHC(O)R11, -NHC(O)NHR11, -NHS(O)₂R11, heterociclilo de C3-6, arilo,
- 10 R3 es hidrógeno, hidroxilo, NR5R6, halógeno, ciano, CO(NR8R9), C(O)OR8, C(O)(alquilo C1-3), NHS(O)₂R11, NHC(O)NHR11, -S(O)_n-alquilo de C1-3, -S(O)₂NR5R6 o un grupo seleccionado de alquilo de C1-3, alcoxi C1-3-cicloalquilo de C3-6, arilo, heteroarilo, -(alquilo de C1-3)-arilo, -(alquilo de C1-3)-heteroarilo, -O-(cicloalquilo C3-6), -O-arilo, -O-(heterociclilo C3-6), -O-heteroarilo, -O-(alquilo de C1-3)-heteroarilo, -O-(alquilo de C1-3)-(heterociclilo C3-6), -O-(alquilo de C1-3)-arilo, NHC(O)(alquilo C1-3), alqueno de C2-3, alqueno de C2-3,
- 15 en el que dicho grupo está opcionalmente sustituido, una o más veces, de manera idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado de: hidroxilo, halógeno, alquilo de C1-3, haloalquilo de C1-3, alcoxi de C1-3, -NR8R9, ciano, -C(O)NR8R9, -C(O)OR10, -NHC(O)R11, -NHC(O)NHR11, -NHS(O)₂R11, heterociclilo de C3-6, arilo,
- 20 R4 es fenilo que está opcionalmente sustituido una, dos o tres veces, de manera idéntica o diferente, con un átomo de halógeno;
- 25 R5 es hidrógeno, alquilo de C1-3,
- R6 es hidrógeno, alquilo de C1-3,
- R8 es hidrógeno, alquilo de C1-3 que está opcionalmente sustituido con hidroxilo,
- 30 R9 es hidrógeno, alquilo de C1-3,
- R10 es hidrógeno, alquilo de C1-3,
- R11 es hidrógeno, alquilo de C1-3,
- X, Y es CH₂;
- n es 0, 1, 2;
- 35 or un N-óxido, una sal, un tautómero o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal de dicho N-óxido, tautómero o estereoisómero.
- Otro aspecto de la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1, en la que
- R1 es OR₇;
- R2 es hidrógeno,
- 40 R3 es C(O)NR8R9, C(O)OR8, halógeno, alquilo de C1-6, alcoxi de C1-6,
- R4 es fenilo que está opcionalmente sustituido una, dos o tres veces, de manera idéntica o diferente, con un átomo de halógeno;
- R5 es hidrógeno, alquilo de C1-6,
- R6 es hidrógeno, alquilo de C1-6,
- 45 R7 es haloalquilo de C1-4,
- R8 es hidrógeno, alquilo de C1-6,

R9 es hidrógeno, alquilo de C1-6,

R10 es hidrógeno, alquilo de C1-6,

R11 es hidrógeno, alquilo de C1-6,

X, Y es CH₂;

5 n es 0, 1, 2;

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

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

10 R1 es hidrógeno, alcoxi de C1-4,

R2 es hidrógeno,

R3 es C(O)NH₂, C(O)OR₈, halógeno, alquilo de C1-4, alcoxi de C1-4,

R4 es fenilo que está opcionalmente sustituido una, dos o tres veces, de manera idéntica o diferente, con un átomo de halógeno;

15 R5 es hidrógeno, alquilo de C1-4,

R6 es hidrógeno, alquilo de C1-4,

R7 es haloalquilo de C1-4,

R8 es hidrógeno, alquilo de C1-4,

R9 es hidrógeno, alquilo de C1-4,

20 R10 es hidrógeno, alquilo de C1-4,

R11 es hidrógeno, alquilo de C1-4,

X, Y es CH₂

n es 0, 1, 2;

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

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

en la que

R1 es hidrógeno, metoxi, etoxi,

R2 es hidrógeno,

30 R3 es C(O)NH₂, C(O)OR₈, alquilo de C1-3, bromo, metoxi, etoxi,

R4 es fenilo que está opcionalmente sustituido una, dos o tres veces, de manera idéntica o diferente, con un átomo de halógeno;

R5 es hidrógeno, alquilo de C1-4,

R6 es hidrógeno, alquilo de C1-4,

35 R7 es haloalquilo de C1-4,

R8 es hidrógeno, alquilo de C1-4,

R9 es hidrógeno, alquilo de C1-4,

R10 es hidrógeno, alquilo de C1-4,

R11 es hidrógeno, alquilo de C1-4,

X, Y es CH₂

n es 0, 1, 2;

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

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

R1 es hidrógeno, alcoxi de C1-3,

R2 es hidrógeno,

R3 es alquilo de C1-3-alcoxi de C1-3, halógeno, trifluorometilo, C(O)NH₂, COOR₈,

10 R4 es fenilo,

R8 es hidrógeno, alquilo de C1-4,

X, Y es CH₂

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

15 Otro aspecto de la invención son los compuestos de fórmula (I)

en la que

R1 es hidrógeno, hidroxilo, amino, metoxi, etoxi, butoxi, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, pirazol-3-ilo, 1-metil-pirazol-3-ilo, imidazol-2-ilo, metilo, propilo, -O-(CH₂)-O-CH₃, -O-CH₂-fenilo, -O-CH₂-ciclopropilo, -C(O)OCH₃, -C(O)-NHCH₃, -C(O)-NH₂, 4-fluoro-fenilo, -(CH₂)₂-C(O)OCH₃, ciclopropilo, -NH-C(O)CH₃,

20 R2 es hidrógeno, metilo,

R3 es hidrógeno, hidroxilo, amino, metilo, etilo, metoxi, etoxi, -O-CH₂-C(O)OCH₃, -S-CH₃, -SO₂-CH₃, bromo, cloro, trifluorometilo, C(O)NH₂, COOH, C(O)OCH₃, C(O)OCH₂CH₃, C(O)NH₂, C(O)NHCH₃, C(O)N(CH₃)₂, C(O)NH(CH₂)₂-OH, -CH=CH₂, 4-fluoro-fenilo, NHC(O)CH₃, NHC(O)CF₃, NH-SO₂-CH₃, C(O)CH₃,

R4 es fenilo,

25 X, Y es CH₂

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

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

en la que

30 R1 es hidrógeno, metoxi,

R2 es hidrógeno

R3 es metilo, etilo, metoxi, bromo, trifluorometilo, C(O)NH₂, COOH, C(O)OCH₃, C(O)OCH₂CH₃,

R4 es fenilo,

X, Y es CH₂

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

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

1-[4-(6-Metil-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)fenil]-ciclobutanamina

1-[4-(6-Etil-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)fenil]-ciclobutanamina

1-{4-[3-Fenil-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]fenil}ciclobutanamina
2-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-6-carboxilato de etilo
2-[4-(1-Aminociclobutil)fenil]-3-fenilimidazo[1,2-b]-piridazin-6-carboxamida
1-[4-(6-Metiloxi-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)-fenil]ciclobutanamina
1-[4-(6-bromo-8-metiloxi-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)fenil]ciclobutanamina
ácido 2-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-3-fenilimidazo[1,2-b]-piridazin-6-carboxílico
1-[4-(6,8-dimetiloxi-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)-fenil]ciclobutanamina
2-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-8-metoxi-3-fenil-imidazo[1,2-b]piridazin-6-carboxamida
1-[4-(8-Metoxi-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)-fenil]ciclobutanamina
2-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-8-metoxi-3-fenil-imidazo[1,2-b]piridazin-6-carboxilato de metilo
1-[4-(6-Etil-8-metoxi-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)fenil]ciclobutanamina
1-{4-[6-Metoxi-3-fenil-8-(piridin-3-il)imidazo[1,2-b]-piridazin-2-il]fenil}ciclobutanamina
sal de HCl de 1-{4-[6-metoxi-3-fenil-8-(1H-pirazol-4-il)imidazo[1,2-b]-piridazin-2-il]fenil}ciclobutanamina
1-[4-(6,8-Dietil-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)-fenil]ciclobutanamina
1-[4-(6-Cloro-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)fenil]-ciclobutanamina
1-[4-(8-Metoxi-3-fenil-6-vinilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)fenil]ciclobutanamina
1-{4-[6-Cloro-3-fenil-8-(1H-pirazol-3-il)imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]fenil}ciclobutanamina
1-{4-[3-Fenil-8-(1H-pirazol-3-il)-6-vinilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il]fenil}ciclobutanamina
1-{4-[6-Etil-3-fenil-8-(1H-pirazol-3-il)imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]fenil}ciclobutanamina
2-[4-(1-Aminociclobutil)fenil]-8-etoxi-N-metil-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-6-carboxamida
1-{4-[6-Cloro-8-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il]fenil}ciclobutanamina
1-{4-[6-Cloro-8-(1H-imidazol-2-il)-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il]fenil}ciclobutanamina
1-[4-(3-Fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)fenil]-ciclobutanamina
2-[4-(1-Aminociclobutil)fenil]-8-metoxi-N-metil-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-6-carboxamida
1-{4-[3-Fenil-8-(1H-pirazol-3-il)imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]fenil}ciclobutanamina
2-[4-(1-Aminociclobutil)fenil]-8-(2-metoxietoxi)-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-6-carboxamida
1-{4-[8-(Benciloxi)-6-cloro-3-fenilimidazo[1,2-b]-piridazin-2-il]fenil}ciclobutanamina
1-[4-(6-Cloro-8-etoxi-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)fenil]ciclobutanamina
2-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-8-carboxilato de metilo
2-[4-(1-Aminociclobutil)fenil]-3-fenilimidazo[1,2-b]-piridazin-8-ol
1-{4-[6-(4-Fluorofenil)-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il]fenil}ciclobutanamina
2-[4-(1-Aminociclobutil)fenil]-3-fenilimidazo[1,2-b]-piridazin-6,8-dicarboxamida
2-[4-(1-Aminociclobutil)fenil]-3-fenilimidazo[1,2-b]-piridazin-6-amina
1-{4-[6-(Metilsulfanil)-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il]fenil}ciclobutanamina
N-{2-[4-(1-Aminociclobutil)fenil]-3-fenilimidazo[1,2-b]-piridazin-6-il}acetamida
N-{2-[4-(1-{4-[6-(Metilsulfonil)-3-fenilimidazo[1,2-b]-piridazin-2-il]fenil}ciclobutanamina

2-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-6-carboxilato de metilo
N-{2-[4-(1-Aminociclobutil)fenil]-3-fenilimidazo[1,2-b]-piridazin-6-il}-2,2,2-trifluoroacetamida
1-[4-(6-Bromo-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)fenil]-ciclobutanamina
1-{4-[6,8-Bis(4-fluorofenil)-3-fenilimidazo[1,2-b]-piridazin-2-il]fenil}ciclobutanamina
1-{2-[4-(1-Aminociclobutil)fenil]-3-fenilimidazo[1,2-b]-piridazin-6-il}etanona
1-{4-[8-(4-Fluorofenil)-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il]fenil}ciclobutanamina
N-{2-[4-(1-Aminociclobutil)fenil]-3-fenilimidazo[1,2-b]-piridazin-6-il}metanosulfonamida
1-[4-(6-Cloro-8-ciclopropil-3-fenilimidazo[1,2-b]-piridazin-2-il)fenil]ciclobutanamina
1-[4-(3-Fenil-8-propilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)fenil]-ciclobutanamina
2-[4-(1-Aminociclobutil)fenil]-3-fenilimidazo[1,2-b]-piridazin-8-amina
N-{2-[4-(1-Aminociclobutil)fenil]-3-fenilimidazo[1,2-b]-piridazin-8-il}acetamida
1-[4-(6-Cloro-7,8-dimetil-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)fenil]ciclobutanamina
2-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-7,8-dimetil-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-6-carboxilato de metilo
2-[4-(1-Aminociclobutil)fenil]-7,8-dimetil-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-6-carboxamida
1-[4-(6-Metoxi-7,8-dimetil-3-fenilimidazo[1,2-b]-piridazin-2-il)fenil]ciclobutanamina
1-{4-[7,8-Dimetil-6-(metilsulfanil)-3-fenilimidazo[1,2-b]-piridazin-2-il]fenil}ciclobutanamina
1-[4-(6-Etoxi-7,8-dimetil-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)fenil]ciclobutanamina
2-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-3-fenil-8-(1H-pirazol-3-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-carboxilato de metilo
2-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-8-etoxi-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-6-carboxilato de metilo
2-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-8-(1H-imidazol-2-il)-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-6-carboxilato de metilo
{1-[4-(8-acetamido-3-fenilimidazo[1,2-b]-piridazin-2-il)fenil]ciclobutil}carbamato de terc-butilo
2-[4-(1-Aminociclobutil)fenil]-3-fenil-8-(1H-pirazol-3-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-carboxamida
2-[4-(1-Aminociclobutil)fenil]-8-etoxi-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-6-carboxamida
2-[4-(1-Aminociclobutil)fenil]-8-(1H-imidazol-2-il)-N-metil-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-6-carboxamida
2-[4-(1-Aminociclobutil)fenil]-N-metil-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-8-carboxamida
2-[4-(1-Aminociclobutil)fenil]-8-(ciclopropilmetoxi)-N-metil-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-6-carboxamida
2-[4-(1-Aminociclobutil)fenil]-N-metil-3-fenil-8-(1H-pirazol-3-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-carboxamida
2-[4-(1-Aminociclobutil)fenil]-N-etil-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-6-carboxamida
ácido 2-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-3-fenil-8-(1H-pirazol-3-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-carboxílico
2-[4-(1-Aminociclobutil)fenil]-N-metil-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-6-carboxamida
2-[4-(1-Aminociclobutil)fenil]-N,N-dimetil-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-6-carboxamida
2-[4-(1-Aminociclobutil)fenil]-N-(2-hidroxietil)-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-6-carboxamida
2-[4-(1-Aminociclobutil)fenil]-N-(2-hidroxietil)-3-fenil-8-(1H-pirazol-3-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-carboxamida
3-{2-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-8-il}propanoato de metilo
1-{4-[6-Metoxi-3-fenil-8-(1H-pirazol-3-il)imidazo[1,2-b]-piridazin-2-il]fenil}ciclobutanamina
1-{4-[6-Metoxi-8-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il]fenil}ciclobutanamina

1-[4-[6-Metoxi-3-fenil-8-(piridin-4-il)imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]fenil]ciclobutanamina
1-[4-(6,8-Dietoxi-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)-fenil]ciclobutanamina
1-[4-(8-Butoxi-6-etoxi-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)fenil]ciclobutanamina
1-[4-(6-Etoxi-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)-fenil]ciclobutanamina
2-[4-(1-Aminociclobutil)fenil]-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-6-ol
({2-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-3-fenilimidazo-[1,2-b]piridazin-6-il}oxi)acetato de metilo

Un aspecto de la presente invención son los compuestos descritos en los ejemplos, así como los intermedios, especialmente un compuesto de fórmula general (II) mostrado más abajo en el esquema 1, usados para su síntesis.

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

- 5 R1 es hidrógeno, hidroxilo, NR₅R₆, CO(NR₈R₉), C(O)OR₈, NHC(O)(alquilo de C1-6), o un grupo seleccionado de alquilo de C1-3, alcoxi de C1-3, cicloalquilo de C3-6, arilo, heteroarilo,

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

halógeno, alquilo de C1-3, alcoxi de C1-3, -C(O)OR₁₀, cicloalquilo de C3-6, heterociclilo de C3-6, arilo.

- 10 Otro aspecto de la invención son los compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1, en la que

- R1 es hidrógeno, hidroxilo, NR₅R₆, CO(NR₈R₉), C(O)OR₈, NHC(O)(alquilo de C1-6), o un grupo seleccionado de alquilo de C1-3, alcoxi de C1-3, cicloalquilo de C3-6, heteroarilo,

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

- 15 halógeno, alquilo de C1-3, alcoxi de C1-3, -C(O)OR₁₀, cicloalquilo de C3-6, arilo.

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

- R1 es hidrógeno, hidroxilo, NR₅R₆, CO(NR₈R₉), C(O)OR₈, NHC(O)(alquilo de C1-6), o un grupo seleccionado de alquilo de C1-3, alcoxi de C1-3, cicloalquilo de C3-6, arilo, en el que dicho grupo está opcionalmente sustituido, una o más veces, de manera idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado de:

- 20 halógeno, alquilo de C1-3, alcoxi de C1-3, -C(O)OR₁₀, cicloalquilo de C3-6, heterociclilo de C3-6, arilo.

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

- R1 es hidrógeno, hidroxilo, NR₅R₆, CO(NR₈R₉), C(O)OR₈, NHC(O)(alquilo de C1-6), o un grupo seleccionado de alquilo de C1-3, alcoxi de C1-3, cicloalquilo de C3-6,

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

halógeno, alquilo de C1-3, alcoxi de C1-3, -C(O)OR₁₀, cicloalquilo de C3-6, heterociclilo de C3-6, arilo.

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

- R1 es hidrógeno, -C(O)NH(alquilo C1-3), -C(O)NH₂ o un grupo seleccionado de alcoxi de C1-6, heteroarilo que está opcionalmente sustituido con alquilo de C1-3, alcoxi de C1-3.

- 30 Otro aspecto de la invención son los compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1, en la que

- R1 es alcoxi de C1-6, preferiblemente alcoxi de C1-4, especialmente metoxi.

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

- R2 es hidrógeno.

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

R3 es hidrógeno, hidroxilo, NR5R6, halógeno, ciano, CO(NR8R9), C(O)OR8, C(O)(alquilo de C1-6), NHS(O)₂R11, NHC(O)NHR11, -S(O)_n-alquilo de C1-6, -S(O)₂NR5R6 o un grupo seleccionado de alquilo de C1-6, alcoxi de C1-6-cicloalquilo de C3-7, arilo, heteroarilo, -(alquilo de C1-6)-arilo, -(alquilo de C1-6)-heteroarilo, -O-(cicloalquilo de C3-7), -O-arilo, -O-(heterociclilo de C3-7), -O-heteroarilo, -O-(alquilo de C1-6)-heteroarilo, -O-(alquilo de C1-6)-(heterociclilo de C3-7), -O-(alquilo de C1-6)-arilo, NHC(O)(alquilo de C1-6), alqueno de C2-6, alquino de C2-6,

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

hidroxilo, halógeno, alquilo de C1-6, haloalquilo de C1-4, alcoxi de C1-6, -NR8R9, ciano, -C(O)NR8R9, -C(O)OR10, -NHC(O)R11, -NHC(O)NHR11, -NHS(O)₂R11, heterociclilo de C3-7, arilo.

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

R3 es hidrógeno, hidroxilo, NR5R6, halógeno, ciano, CO(NR8R9), C(O)OR8, C(O)(alquilo C1-3), NHS(O)₂R11, NHC(O)NHR11, -S(O)_n-alquilo de C1-3, -S(O)₂NR5R6 o un grupo seleccionado de alquilo de C1-3, alcoxi C1-3-cicloalquilo de C3-6, arilo, heteroarilo, -(alquilo de C1-3)-arilo, -(alquilo de C1-3)-heteroarilo, -O-(cicloalquilo C3-6), -O-arilo, -O-(heterociclilo C3-6), -O-heteroarilo, -O-(alquilo de C1-3)-heteroarilo, -O-(alquilo de C1-3)-(heterociclilo C3-6), -O-(alquilo de C1-3)-arilo, NHC(O)(alquilo C1-3), alqueno de C2-3, alquino de C2-3,

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

hidroxilo, halógeno, alquilo de C1-3, haloalquilo de C1-3, alcoxi de C1-3, -NR8R9, ciano, -C(O)NR8R9, -C(O)OR10, -NHC(O)R11, -NHC(O)NHR11, -NHS(O)₂R11, heterociclilo de C3-6, arilo.

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

R3 es hidrógeno, hidroxilo, amino, bromo, metoxi, etoxi, butoxi, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, pirazol-3-ilo, 1-metilpirazol-3-ilo, imidazol-2-ilo, metilo, propilo, -O-(CH₂)₂-O-CH₃, -O-CH₂-fenilo, -O-CH₂-ciclopropilo, -C(O)OCH₃, -C(O)-NHCH₃, -C(O)-NH₂, 4-fluoro-fenilo, -(CH₂)₂-C(O)OCH₃, ciclopropilo, -NH-C(O)CH₃,

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

R3 es alquilo de C1-4, COOR8, (CO)NH₂, alcoxi de C1-4, halógeno, especialmente metilo, etilo, trifluorometilo, aminocarbonilo, metoxi, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, COOH, bromo.

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

R3 es NR8R9, -C(O)OR10, -C(O)NR8R9.

En otra realización de los aspectos antes mencionados, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1, en la que R4 es un resto de fenilo no sustituido.

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

R8 es hidrógeno, alquilo de C1-4, especialmente hidrógeno o alquilo de C1-2.

Otro aspecto de la invención son los compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1, en la que n es 0 o 2.

Otro aspecto de la invención son los compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1, en la que R1 se selecciona de los siguientes grupos:

hidrógeno, hidroxilo, NR5R6, CO(NR8R9), C(O)OR8, NHC(O)(alquilo de C1-6), o un grupo seleccionado de alquilo de C1-3, alcoxi de C1-3, cicloalquilo de C3-6, arilo, heteroarilo,

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

halógeno, alquilo de C1-3, alcoxi de C1-3, -C(O)OR10, cicloalquilo de C3-6, heterociclilo de C3-6, arilo

y

R3 se selecciona de

hidrógeno, hidroxilo, NR5R6, halógeno, ciano, CO(NR8R9), C(O)OR8, C(O)(alquilo C1-3), NHS(O)₂R11, NHC(O)NHR11, -S(O)_n-alquilo de C1-3, -S(O)₂NR5R6 o un grupo seleccionado de alquilo de C1-3, alcoxi C1-3-cicloalquilo de C3-6, arilo, heteroarilo, -(alquilo de C1-3)-arilo, -(alquilo de C1-3)-heteroarilo, -O-(cicloalquilo C3-6), -

O-arilo, -O-(heterociclilo C3-6), -O-heteroarilo, -O-(alquilo de C1-3)-heteroarilo, -O-(alquilo de C1-3)-(heterociclilo C3-6), -O-(alquilo de C1-3)-arilo, NHC(O)(alquilo C1-3), alqueno de C2-3, alquino de C2-3,

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

- 5 hidroxi, halógeno, alquilo de C1-3, haloalquilo de C1-3, alcoxi de C1-3, -NR8R9, ciano, -C(O)NR8R9, -C(O)OR10, -NHC(O)R11, -NHC(O)NHR11, -NHS(O)2R11, heterociclilo de C3-6, arilo.

Otro aspecto de la invención son los compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1, en la que R1 se selecciona de los siguientes grupos: es hidrógeno, -C(O)NH(alquilo C1-3), -C(O)NH2 o un grupo seleccionado de alcoxi de C1-6, heteroarilo que está opcionalmente sustituido con alquilo de C1-3, alcoxi de C1-3 y R3 es -C(O)NR8R9.

- 10 Otro aspecto de la invención son los compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1, en la que R1 se selecciona de los siguientes grupos: es hidrógeno, -C(O)NH(alquilo C1-3), -C(O)NH2 o un grupo seleccionado de alcoxi de C1-6, heteroarilo que está opcionalmente sustituido con alquilo de C1-3, alcoxi de C1-3 y R3 es NR8R9.

- 15 Otro aspecto de la invención son los compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1, en la que R1 se selecciona de los siguientes grupos: es hidrógeno, -C(O)NH(alquilo C1-3), -C(O)NH2 o un grupo seleccionado de alcoxi de C1-6, heteroarilo que está opcionalmente sustituido con alquilo de C1-3, alcoxi de C1-3 y R3 es -C(O)OR10.

- 20 Otro aspecto de la invención son los compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1, en la que R1 se selecciona de los siguientes grupos: es hidrógeno, -C(O)NH(alquilo C1-3), -C(O)NH2 o un grupo seleccionado de alcoxi de C1-6, heteroarilo que está opcionalmente sustituido con alquilo de C1-3, alcoxi de C1-3 y R3 es alquilo de C1-4, COOR8, (CO)NH2, alcoxi de C1-4, halógeno, especialmente metilo, etilo, trifluorometilo, aminocarbonilo, metoxi, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, COOH, bromo.

Definiciones

- 25 “Alquilo de C1-6” es un grupo alquilo de cadena lineal o ramificado que tiene 1 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos son metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo y terc-butilo, pentilo, hexilo, preferiblemente 1-4 átomos de carbono (alquilo de C1-4), más preferiblemente 1-3 átomos de carbono (alquilo de 1-3). Otros constituyentes alquílicos mencionados aquí que tienen otro número de átomos de carbono se definirán como se menciona anteriormente teniendo en cuenta la diferente longitud de su cadena. Siempre que “alquilo” es parte de un constituyente que consiste en “alquilo” junto con otro componente, también se aplica la definición de “alquilo” dada anteriormente.

- 30 El término “alqueno de C1-6” se ha de entender que significa preferiblemente un grupo hidrocarbonado monovalente, lineal o ramificado, que contiene uno o más dobles enlaces, y que tiene 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono, particularmente 2 o 3 átomos de carbono (“alqueno de C2-3”), entendiéndose que en el caso en el que dicho grupo alqueno contenga más de un doble enlace, entonces dichos dobles enlaces pueden estar aislados, o conjugados, entre sí. Dicho grupo alqueno es, por ejemplo, un grupo vinilo, alilo, (E)-2-metilvinilo, (Z)-2-metilvinilo, homoalilo, (E)-but-2-enilo, (Z)-but-2-enilo, (E)-but-1-enilo, (Z)-but-1-enilo, pent-4-enilo, (E)-pent-3-enilo, (Z)-pent-3-enilo, (E)-pent-2-enilo, (Z)-pent-2-enilo, (E)-pent-1-enilo, (Z)-pent-1-enilo, hex-5-enilo, (E)-hex-4-enilo, (Z)-hex-4-enilo, (E)-hex-3-enilo, (Z)-hex-3-enilo, (E)-hex-2-enilo, (Z)-hex-2-enilo, (E)-hex-1-enilo, (Z)-hex-1-enilo, isopropenilo, 2-metilprop-2-enilo, 1-metilprop-2-enilo, 2-metilprop-1-enilo, (E)-1-metilprop-1-enilo, (Z)-1-metilprop-1-enilo, 3-metilbut-3-enilo, 2-metilbut-3-enilo, 1-metilbut-3-enilo, 3-metilbut-2-enilo, (E)-2-metilbut-2-enilo, (Z)-2-metilbut-2-enilo, (E)-1-metilbut-2-enilo, (Z)-1-metilbut-2-enilo, (E)-3-metilbut-1-enilo, (Z)-3-metilbut-1-enilo, (E)-2-metilbut-1-enilo, (Z)-2-metilbut-1-enilo, (E)-1-metilbut-1-enilo, (Z)-1-metilbut-1-enilo, 1,1-dimetilprop-2-enilo, 1-etilprop-1-enilo, 1-propilvinilo, 1-isopropilvinilo, 4-metilpent-4-enilo, 3-metilpent-4-enilo, 2-metilpent-4-enilo, 1-metilpent-4-enilo, 4-metilpent-3-enilo, (E)-3-metilpent-3-enilo, (Z)-3-metilpent-3-enilo, (E)-2-metilpent-3-enilo, (Z)-2-metilpent-3-enilo, (E)-1-metilpent-3-enilo, (Z)-1-metilpent-3-enilo, (E)-4-metilpent-2-enilo, (Z)-4-metilpent-2-enilo, (E)-3-metilpent-2-enilo, (Z)-3-metilpent-2-enilo, (E)-2-metilpent-2-enilo, (Z)-2-metilpent-2-enilo, (E)-1-metilpent-2-enilo, (Z)-1-metilpent-2-enilo, (E)-4-metilpent-1-enilo, (Z)-4-metilpent-1-enilo, (E)-3-metilpent-1-enilo, (Z)-3-metilpent-1-enilo, (E)-2-metilpent-1-enilo, (Z)-2-metilpent-1-enilo, (E)-1-metilpent-1-enilo, (Z)-1-metilpent-1-enilo, 3-etilbut-3-enilo, 2-etilbut-3-enilo, 1-etilbut-3-enilo, (E)-3-etilbut-2-enilo, (Z)-3-etilbut-2-enilo, (E)-2-etilbut-2-enilo, (Z)-2-etilbut-2-enilo, (E)-1-etilbut-2-enilo, (Z)-1-etilbut-2-enilo, (E)-3-etilbut-1-enilo, (Z)-3-etilbut-1-enilo, 2-etilbut-1-enilo, (E)-1-etilbut-1-enilo, (Z)-1-etilbut-1-enilo, 2-propilprop-2-enilo, 1-propilprop-2-enilo, 2-isopropilprop-2-enilo, 1-isopropilprop-2-enilo, (E)-2-propilprop-1-enilo, (Z)-2-propilprop-1-enilo, (E)-1-propilprop-1-enilo, (Z)-1-propilprop-1-enilo, (E)-2-isopropilprop-1-enilo, (Z)-2-isopropilprop-1-enilo, (E)-1-isopropilprop-1-enilo, (Z)-1-isopropilprop-1-enilo, (E)-3,3-dimetilprop-1-enilo, (Z)-3,3-dimetilprop-1-enilo, 1-(1,1-dimetiletil)etenilo, buta-1,3-dienilo, penta-1,4-dienilo, hexa-1,5-dienilo, o metilhexadienilo. Particularmente, dicho grupo es vinilo o alilo.

- 55 El término “alquino de C2-6” se ha de entender que significa preferiblemente un grupo hidrocarbonado monovalente, lineal o ramificado, que contiene uno o más triples enlaces, y que contiene 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono, particularmente 2 o 3 átomos de carbono (“alquino de C2-3”). Dicho grupo alquino de C2-C6 es, por ejemplo, un grupo etinilo, prop-1-inilo, prop-2-inilo, but-1-inilo, but-2-inilo, but-3-inilo, pent-1-inilo, pent-2-inilo, pent-3-inilo, pent-4-inilo, hex-1-inilo, hex-2-inilo, hex-3-inilo, hex-4-inilo, hex-5-inilo, 1-metilprop-2-inilo, 2-metilbut-3-inilo, 1-

metilbut-3-inilo, 1-metilbut-2-inilo, 3-metilbut-1-inilo, 1-etilprop-2-inilo, 3-metilpent-4-inilo, 2-metilpent-4-inilo, 1-metilpent-4-inilo, 2-metilpent-3-inilo, 1-metilpent-3-inilo, 4-metilpent-2-inilo, 1-metilpent-2-inilo, 4-metilpent-1-inilo, 3-metilpent-1-inilo, 2-etilbut-3-inilo, 1-etilbut-3-inilo, 1-etilbut-2-inilo, 1-propilprop-2-inilo, 1-isopropilprop-2-inilo, 2,2-dimetilbut-3-inilo, 1,1-dimetilbut-3-inilo, 1,1-dimetilbut-2-inilo, o 3,3-dimetilbut-1-inio. Particularmente, dicho grupo alquinilo es etinilo, prop-1-inilo, o prop-2-inilo.

NR5R6 representan radicales "amino" así como "mono- o di-alquilo de C1-6-amino" que contienen, además del átomo de nitrógeno, independientemente uno o dos de los radicales alquilo de C1-6 mencionados anteriormente. Los ejemplos son el radical metilamino, etilamino, isopropilamino, dimetilamino, dietilamino, metil(etil)amino y diisopropilamino. Se pretende lo mismo para cualquier resto NRxRy mencionado en las reivindicaciones o descripción.

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

El término "-(alquilo de C1-6)-arilo" representa un radical arilo como se define anteriormente, que está conectado al resto de la molécula vía una cadena de alquilo lineal o ramificada, preferiblemente $-(CH_2)-$ arilo, o $-(CH_2CH_2)-$ arilo. Se prefiere particularmente bencilo.

El término "ariloxi" o "-O-arilo" representa los mismos restos arilo como se definen para el término arilo, en el que el anillo está conectado vía un átomo de oxígeno al resto de la molécula.

El término "-O-(alquilo de C1-6)-arilo" representa los mismos restos arilo como se definen para el término arilo, en el que el anillo está conectado vía un espaciador de $-O-(alquilo de C1-6)-$ al resto de la molécula. Los espaciadores de $-O-(alquilo de C1-6)-$ preferidos, en este contexto, son $-O-(CH_2)-$, o $-O-(CH_2CH_2)-$. Se prefiere particularmente benciloxi.

"Halógeno", dentro del significado de la presente invención, es yodo, bromo, cloro o flúor; preferiblemente, "halógeno" dentro del significado de la presente invención es cloro o flúor; si el halógeno se usa como grupo saliente durante la síntesis, se prefiere yodo o bromo.

"Haloalquilo de C1-4", que también se puede definir como un resto alquilo que está sustituido una o más veces con halógeno, es un grupo alquilo de cadena lineal o ramificado que tiene 1 a 4 átomos de carbono, en el que al menos un hidrógeno está sustituido por un átomo de halógeno. Los ejemplos son clorometilo o 2-bromoetilo. Para un grupo alquilo de C1-C4 parcial o completamente fluorado, se consideran los siguientes grupos parcial o completamente fluorados, por ejemplo: fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, fluoroetilo, 1,1-difluoroetilo, 1,2-difluoroetilo, 1,1,1-trifluoroetilo, tetrafluoroetilo, y pentafluoroetilo, en el que se prefieren fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, fluoroetilo, 1,1-difluoroetilo, o 1,1,1-trifluoroetilo. Se considera que los grupos alquilo de C1-C4 parcial o completamente fluorados están englobados por el término haloalquilo de C1-4.

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

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

"Cicloalquil C3-7-oxi" o "-O-(cicloalquilo de C3-7)" representa ciclopropiloxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi, ciclohexiloxi o cicloheptiloxi, preferiblemente ciclopropiloxi.

El término "heteroarilo" representa un heterociclo aromático de 5 o 6 miembros monocíclico, que comprende, sin estar restringido a ello, los radicales heteroarilo de 5 miembros furilo, tienilo, pirrolilo, oxa-zolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo (1,2,4-triazolilo, 1,3,4-triazolilo o 1,2,3-triazolilo), tiadiazolilo (1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo o 1,2,4-tiadiazolilo) y oxadiazolilo (1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo o 1,2,4-oxadiazolilo), así como los radicales heteroarilo de 6 miembros piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo y piridazinilo, los radicales heteroarilo de 5 o 6 miembros preferidos son furanilo, tienilo, pirrolilo, tiazolilo, oxazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo o piridazinilo. Radicales heteroarilo de 5 o 6 miembros más preferidos son furan-2-ilo, tien-2-ilo, pirrol-2-ilo, tiazolilo, oxazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, piridin-2-ilo, piridin-4-ilo, pirimidin-2-ilo, pirimidin-4-ilo, pirazin-2-ilo o piridazin-3-ilo.

El término "-(alquilo de C1-6)-heteroarilo" representa un radical heteroarilo como se define anteriormente que está conectado al resto de la molécula vía una cadena de alquilo lineal o ramificada, preferiblemente $-(CH_2)-$ heteroarilo, o $-(CH_2CH_2)-$ heteroarilo, en el que se prefiere particularmente $-(CH_2)-$ heteroarilo.

El término "heteroariloxi" o "-O-heteroarilo" representa los mismos restos heteroarilo como se definen para el término heteroarilo, en el que el anillo está conectado vía un átomo de oxígeno al resto de la molécula.

El término “-O-(alquilo de C1-6)-heteroarilo” representa los mismos restos heteroarilo como se definen para el término heteroarilo, en el que el anillo está conectado vía un espaciador de -O-(alquilo de C1-6) al resto de la molécula.

- 5 La expresión “espaciador de -O-(alquilo de C1-6)” puede variar en el sentido de la invención para que tenga una cadena de alquilo que tiene de 1-6, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2 o 1 átomos de carbono, que puede ser lineal o ramificada cuando sea posible.

- 10 “Heterociclilo de C3-7”, o “heterociclilo” representa un radical heterocíclico no aromático, mono- o policíclico, preferiblemente mono- o bicíclico, más preferiblemente monocíclico, que contiene 4 a 10, preferiblemente 4 a 7, átomos anulares, y hasta 3, preferiblemente hasta 2, heteroátomos y/o hetero grupos de la serie que consiste en N, O, S, SO, SO₂. Los radicales heterociclilo pueden estar saturados o parcialmente insaturados y, excepto que se señale de otro modo, pueden estar opcionalmente sustituidos, una o más veces, de forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado de: alquilo de C1-4, haloalquilo de C1-4, alcoxi de C1-4, hidroxilo, flúor, en el que el alquilo de C1-4 puede estar además opcionalmente sustituido con hidroxilo. Radicales heterocíclicos particularmente
- 15 preferidos son los radicales heterociclilo saturados monocíclicos de 4 a 7 miembros que tienen hasta dos heteroátomos de la serie que consiste en O, N y S. Se pueden mencionar los siguientes a título de ejemplo y de preferencia: oxetanilo, tetrahidrofurano, azetidino, 3-hidroxiazetidino, 3-fluoroazetidino, 3,3-difluoroazetidino, pirrolidino, 3-hidroxipirrolidino, pirrolidino, piperidino, 3-hidroxipiperidino, 4-hidroxipiperidino, 3-fluoropiperidino, 3,3-difluoropiperidino, 4-fluoropiperidino, 4,4-difluoropiperidino, piperazino, N-metil-piperazino, N-(2-hidroxietil)-piperazino, morfolino, tiomorfolino, azepano, homopiperazino, N-metil-homopiperazino.

- 20 El término “heterociclilo o -O-heterociclilo” representa los mismos restos heterocíclicos como se definen para el término heterociclilo, en el que un átomo de carbono en el anillo está conectado vía un átomo de oxígeno al resto de la molécula. Los restos heterocíclicos preferidos no están sustituidos, o pueden estar opcionalmente sustituidos en un átomo de nitrógeno anular con un sustituyente seleccionado de: alquilo de C1-4, haloalquilo de C1-4, alcoxi de C1-4.

- 25 El término “-O-(alquilo de C1-6)-heterociclilo” representa los mismos restos heterociclílicos como se definen para el término heterociclilo en los que el anillo está conectado vía un espaciador de -O-(alquilo de C1-6) al resto de la molécula. En un aspecto de la invención, los restos heterocíclicos que contienen uno o más átomos de nitrógeno anulares están conectados preferiblemente al espaciador de -O-(alquilo de C1-6) vía uno de los átomos de nitrógeno anulares.

- 30 El término “-(alquilo de C1-6)-heterociclilo” representa los mismos restos heterociclílicos como se definen para el término heterociclilo en los que el anillo está conectado vía un espaciador de -(alquilo de C1-6) al resto de la molécula.

El grupo NH(CO)alquilo de C1-6 o grupo NH(CO)R₁₁ incluyen, por ejemplo, NH(CO)CH₃, NH(CO)C₂H₅, NH(CO)C₃H₇, NH(CO)CH(CH₃)₂.

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

El grupo NH(CO)NHR₁₁ incluye, por ejemplo, NHC(O)NHCH₃, NHC(O)NHC₂H₅.

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

El grupo C(O)OR₈ incluye, por ejemplo, C(O)OH, C(O)OCH₃, C(O)OC₂H₅, C(O)C₃H₇, C(O)CH(CH₃)₂, C(O)OC₄H₉, C(O)OC₅H₁₁, C(O)OC₆H₁₃; para C(O)O(alquilo de C1-6), la parte alquílica puede ser lineal o ramificada.

- 45 Los constituyentes que están opcionalmente sustituidos como se señala aquí, pueden estar sustituidos, excepto que se señale de otro modo, una o más veces, independientemente entre sí, en cualquier posición. Cuando cualquier variable aparece más de una vez en cualquier constituyente, cada definición es independiente.

- 50 En el caso de R₁, R₂ o R₃, se entiende que los grupos seleccionados de alquilo de C1-6, alcoxi de C1-6, cicloalquilo de C3-7, arilo, -(alquilo de C1-6)-arilo, -(alquilo de C1-6)-heteroarilo, -O-(cicloalquilo de C3-7), -O-arilo, -O-(heterociclilo de C3-7), -O-heteroarilo, -O-(alquilo de C1-6)-heteroarilo, -O-(alquilo de C1-6)-(heterociclilo de C3-7), -O-(alquilo de C1-6)-arilo pueden estar opcionalmente sustituidos, una o más veces, de forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado de: hidroxilo, halógeno, alquilo de C1-6, haloalquilo de C1-4, alcoxi de C1-6, -NR₈R₉, ciano, -C(O)NR₈R₉, -C(O)OR₁₀, -NHC(O)R₁₁, -NHS(O)₂R₁₁. Preferiblemente, los grupos -(alquilo de C1-6)-arilo, -(alquilo de C1-6)-heteroarilo, -O-(alquilo de C1-6)-heteroarilo, -O-(alquilo de C1-6)-(heterociclilo de C3-7), -O-(alquilo de C1-6)-arilo.

- Los grupos heteroarílicos o heterocíclicos mencionados aquí pueden estar sustituidos con sus sustituyentes dados o grupos moleculares precursores, excepto que se señale de otro modo, en cualquier posición posible, tal como por ejemplo en cualquier átomo de carbono o de nitrógeno anular sustituible. De forma análoga, se entiende que es posible que cualquier grupo heteroarilo o heterocíclico se una al resto de la molécula vía cualquier átomo adecuado si es químicamente adecuado. Excepto que se señale de otro modo, se supone que cualquier heteroátomo de un anillo heteroarílico con valencias insatisfechas mencionado aquí tiene el átomo o átomos de hidrógeno para satisfacer las valencias. Excepto que se señale de otro modo, los anillos que contienen átomos de nitrógeno anulares de tipo amino o imino ($-N=$) cuaternizables pueden no estar preferiblemente cuaternizados en estos átomos de nitrógeno anulares de tipo amino o imino por los sustituyentes o grupos moleculares precursores mencionados.
- 10 Las sales de los compuestos según la invención incluyen todas las sales de adición de ácidos inorgánicos y orgánicos y las sales con bases, especialmente todas las sales de adición de ácidos inorgánicos y orgánicos y las sales con bases farmacéuticamente aceptables, particularmente todas las sales de adición de ácidos inorgánicos y orgánicos y las sales con bases farmacéuticamente aceptables usadas habitualmente en farmacia.
- 15 Un aspecto de la invención son sales de los compuestos según la invención, incluyendo todas las sales de adición de ácidos inorgánicos y orgánicos, especialmente todas las sales de adición de ácidos inorgánicos y orgánicos farmacéuticamente aceptables, particularmente todas las sales de adición de ácidos inorgánicos y orgánicos farmacéuticamente aceptables usadas habitualmente en farmacia. Otro aspecto de la invención son las sales con ácidos di- y tricarboxílicos.
- 20 Ejemplos de sales de adición de ácidos incluyen, pero no se limitan a, hidroclozuros, hidrobromuros, fosfatos, nitratos, sulfatos, sales de ácido sulfámico, formiatos, acetatos, propionatos, citratos, D-gluconatos, benzoatos, 2-(4-hidroxibenzoil)-benzoatos, butiratos, salicilatos, sulfosalicilatos, lactatos, maleatos, lauratos, malatos, fumaratos, succinatos, oxalatos, malonatos, piruvatos, acetoacetatos, tartaratos, estearatos, bencenosulfonatos, toluenosulfonatos, metanosulfonatos, trifluorometanosulfonatos, 3-hidroxi-2-naftoatos, bencenosulfonatos, naftalindisulfonatos y trifluoroacetatos.
- 25 Ejemplos de sales con bases incluyen, pero no se limitan a, litio, sodio, potasio, calcio, aluminio, magnesio, titanio, meglumina, amonio, sales opcionalmente derivadas de NH_3 o aminas orgánicas que tienen de 1 a 16 átomos de carbono, tales como, por ejemplo, etilamina, dietilamina, trietilamina, etildiisopropilamina, monoetanolamina, dietanolamina, trietanolamina, dicitlohexilamina, dimetilaminoetanol, procaína, dibencilamina, N-metil morfolina, arginina, lisina, etilendiamina, N-metilpiperidina y sales de guanidinio.
- 30 Las sales incluyen sales insolubles en agua y, en particular, solubles en agua.
- Según la persona experta en la técnica, los compuestos de fórmula (I) según esta invención, así como sus sales, pueden contener, por ejemplo cuando se aíslan en forma cristalina, cantidades variables de disolventes. Se incluyen dentro del alcance de la invención por lo tanto todos los solvatos y en particular todos los hidratos de los compuestos de fórmula (I) según esta invención, así como todos los solvatos y en particular todos los hidratos de las sales de los compuestos de fórmula (I) según esta invención.
- 35 El término "combinación" en la presente invención se usa como conocen los expertos en la técnica, y puede estar como una combinación fija, una combinación no fija, o kit de partes.
- Una "combinación fija" en la presente invención se usa como conocen los expertos en la técnica, y se define como una combinación en la que dicho primer ingrediente activo y dicho segundo ingrediente activo están presentes juntos en una dosis unitaria o en una entidad única. Un ejemplo de una "combinación fija" es una composición farmacéutica en la que dicho primer ingrediente activo y dicho segundo ingrediente activo están presentes en mezcla para administración simultánea, tal como en una formulación. Otro ejemplo de una "combinación fija" es una combinación farmacéutica en la que dicho primer ingrediente activo y dicho segundo ingrediente activo están presentes en una unidad sin estar en mezcla.
- 40 Una combinación no fija o "kit de partes" se usa en la presente invención como conocen los expertos en la técnica, y se define como una combinación en la que dicho primer ingrediente activo y dicho segundo ingrediente activo están presentes en más de una unidad. Un ejemplo de una combinación no fija o kit de partes es una combinación en la que dicho primer ingrediente activo y dicho segundo ingrediente activo están presentes por separado. Los componentes de la combinación no fija o kit de partes se pueden administrar por separado, de manera secuencial, de manera simultánea, al mismo tiempo o cronológicamente escalonados.
- 45 El término "antineoplásicos (quimioterapéuticos)" incluye, pero no se limita a, (i) agentes alquilantes/carbamilantes tales como Ciclofosfamida (Endoxan®), Ifosfamida (Holoxan®), Tiotepa (Thiotepa Lederie®), Melfalán (Alkeran®) o cloroetilnitrosourea (BCNU); (ii) derivados de platino como cis-platino (Platinex® BMS), oxaliplatino (Eloxatin®), satraplatino o carboplatino (Cabroplat® BMS); (iii) agentes antimetabólicos/inhibidores de tubulina, tales como alcaloides de la vinca (vincristina, vinblastina, vinorelbina), taxanos tales como Paclitaxel (Taxol®), Docetaxel (Taxotere®) y análogos, así como nuevas formulaciones y conjugados de los mismos (como la formulación de nanopartículas Abraxane® con paclitaxel unido a albúmina), epotilonas tales como Epotilona B (Patupilone®), Azaepotilona (Ixabepilone®) o Sagopilona; (iv) inhibidores de topoisomerasas, tales como antraciclínas
- 50
- 55

(ejemplificados por Doxorubicina / Adriblastin®), epipodofilotoxinas (ejemplificado por Etopósido / Etopophos®) y camptotecina y análogos de camptotecina (ejemplificados por Irinotecán / Camptosar® o Topotecán / Hycamtin®); (v) antagonistas de pirimidina, tales como 5-fluorouracilo (5-FU), Capecitabina (Xeloda®), Arabinosilcitosina / Citarabina (Alexan®) o Gemcitabina (Gemzar®); (vi) antagonistas de purina, tales como 6-mercaptopurina (Puri-Nethol®), 6-tioguanina o fludarabina (Fludara®); y (vii) antagonistas de ácido fólico, tales como metotrexato (Famitrexat®) o premetrexed (Alimta®).

La expresión “antineoplásico específico de la diana” incluye, pero no se limita a, (i) inhibidores de cinasas, tales como por ejemplo, Imatinib (Glivec®), ZD-1839 / Gefitinib (Iressa®), Bay43-9006 (Sorafenib, Nexavar®), SU11248 / Sunitinib (Sutent®), OSI-774 / Erlotinib (Tarceva®), Dasatinib (Sprycel®), Lapatinib (Tykerb®), o, véase también a continuación, Vatalanib, Vandetanib (Zactima®) o Pazopanib; (ii) inhibidores del proteasoma, tales como PS-341 / Bortezumib (Velcade®); (iii) inhibidores de histona deacetilasa como SAHA (Zolinza®), PXD101, MS275, MGCD0103, Depsipeptido / FK228, NVP-LBH589, ácido valproico (VPA), CRA / PCI 24781, ITF2357, SB939 y butiratos; (iv) inhibidores de la proteína 90 de choque térmico como 17-alilaminogeldanamicina (17-AAG) o 17-dimetilaminogeldanamicina (17-DMAG); (v) agentes de selección de dianas vasculares (VTAs) como fosfato de combretastina A4 o AVE8062 / AC7700 y fármacos anti-angiogénicos como los anticuerpos VEGF, tales como Bevacizumab (Avastin®) o inhibidores de tirosina cinasas KDR tales como PTK787 / ZK222584 (Vatalanib®) o Vandetanib (Zactima®) o Pazopanib; (vi) anticuerpos monoclonales, tales como Trastuzumab (Herceptin®), Rituximab (MabThera / Rituxan®), Alemtuzumab (Campath®), Tositumomab (Bexxar®), C225/ Cetuximab (Erbix®), Avastin (véase anteriormente) o Panitumumab (Vectibix®), así como mutantes y conjugados de anticuerpos monoclonales, por ejemplo Gemtuzumab ozogamicina (Mylotarg®) o Ibritumomab tiuxetan (Zevalin®), y fragmentos de anticuerpos; (vii) sustancias terapéuticas a base de oligonucleótidos como G-3139 / Oblimersen (Genasense®) o el inhibidor de DNMT1 MG98; (viii) agonistas del receptor de tipo Toll / TLR 9 como Promune®, agonistas de TLR 7 como Imiquimod (Aldara®) o Isatoribina y análogos de los mismos, o agonistas de TLR 7/8 como Resiquimod, así como ARN inmunoestimulador como los agonistas de TLR 7/8; (ix) inhibidores de proteasas; (x) terapéutica hormonal tal como anti-estrógenos (por ejemplo, Tamoxifeno o Raloxifeno), anti-andrógenos (por ejemplo, Flutamida o Casodex), análogos de LHRH (por ejemplo, Leuprolida, Goserelina o Triptorelina), e inhibidores de la aromatasa (por ejemplo, Femara, Arimedes o Aromasin).

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

Ejemplos específicos de antineoplásicos incluyen, pero no se limitan a, 131I-chTNT, abarelix, abiraterona, aclarrubicina, aldesleucina, alemtuzumab, alitretinoína, altretamina, aminoglutetimida, amrubicina, amsacrina, anastrozol, arglabina, trióxido de arsénico, asparaginasa, azacitidina, basiliximab, BAY 80-6946, BAY 1000394, BAY 86-9766 (RDEA 119), belotecán, bendamustina, bevacizumab, bexaroteno, bicalutamida, bisantreno, bleomicina, bortezomib, buserelina, busulfán, cabazitaxel, folinato cálcico, levofolínato cálcico, capecitabina, carboplatino, carmofur, carmustina, catumaxomab, celecoxib, celmoleucina, cetuximab, clorambucilo, clormadinona, clormetina, cisplatino, cladribina, ácido clodrónico, clofarabina, crisantaspasa, ciclofosfamida, ciproterona, citarabina, dacarbazina, dactinomicina, darbepoetina alfa, dasatinib, daunorubicina, decitabina, degarelix, denileucin difitox, denosumab, deslorelinea, cloruro de dibrospidio, docetaxel, doxifluridina, doxorubicina, doxorubicina + estrona, eculizumab, edrecolomab, acetato de eliptinio, eltrombopag, endostatina, enocitabina, epirubicina, epitostanol, epoetina alfa, epoetina beta, eptaplatino, eribulina, erlotinib, estradiol, estramustina, etopósido, everolimus, exemestano, fadrozol, filgrastim, fludarabina, fluorouracilo, flutamida, formestano, fotemustina, fulvestrant, nitrato de galio, ganirelix, gefitinib, gemcitabina, gemtuzumab, glutoxim, goserelina, dihidrocloruro de histamina, histrelina, hidroxycarbamida, semillas de I-125, ácido ibandrónico, ibritumomab tiuxetano, idarrubicina, ifosfamida, imatinib, imiquimod, improsulfán, interferón alfa, interferón beta, interferón gamma, ipilimumab, irinotecán, ixabepilona, lanreotida, lapatinib, lenalidomida, lenograstim, lentinano, letrozol, leuprorelina, levamisol, lisurida, lobaplatino, lomustina, lonidamina, masoprocol, medroxiprogesterona, megestrol, melfalán, mepitiostano, mercaptopurina, metotrexato, metoxsalen, aminolevulinato de metilo, metiltestosterona, mifamurtida, miltefosina, miriplatino, mitoguzona, mitolactol, mitomicina, mitotano, mitoxantrona, nedaplatino, nelarabina, nilotinib, nilutamida, nimotuzumab, nimustina, nitracrina, ofatumumab, omeprazol, oprelvekina, oxaliplatino, terapia génica p53, paclitaxel, palifermina, semillas de paladio-103, ácido pamidrónico, panitumumab, pazopanib, pegaspargasa, PEG-epoetina beta (metoxi PEG-epoetina beta), pegfilgrastim, peginterferón alfa-2b, pemetrexed, pentazocina, pentostatina, peplomicina, perfosfamida, picibanilo, pirarubicina, plerixafor, plicamicina, poliglusam, fosfato de poliestradiol, polisacárido-K, porfimer sodio, pralatrexato, prednimustina, procarbazona, quinagolida, cloruro de radio-223, raloxifeno, raltitrexed, ranimustina, razoxano, regorafenib, ácido risedrónico, rituximab, romidepsina, romiplostim, sargramostim, sipuleucel-T, sizofirán, sobuzoxano, sodio glicididazol, sorafenib, estreptozocina, sunitinib, talaporfina, tamibaroteno, tamoxifeno, tasonermina, teceleucina, tegafur, tegafur + gimeracilo + oteracilo, temoporfina, temozolomida, temsirolimus, tenipósido, testosterona, tetrofosmina, talidomida, tiotepa, timalfasina, tioguanina, tocilizumab, topotecán, toremifeno, tositumomab, trabectedina, trastuzumab, treosulfano, tretinoína, trilostano, triptorelina, trofosfamida, triptófano, ubenimex, valrubicina, vandetanib, vapreotida, vemurafenib,

vinblastina, vincristina, vindesina, vinflunina, vinorelbina, vorinostat, vorozol, microesferas de vidrio de itrio-90, zinostatina, zinostatina estimalámero, ácido zoledrónico, zorrubicina.

Un aspecto especial de la invención son combinaciones que comprenden al menos un compuesto según la reivindicación 1 y al menos uno de los fármacos antineoplásicos seleccionados de Ancestim, atrigel-leuprolida, axitinib, bacilo de Calmette-Guerin (BCG)-Tice, bosutinib, brentuximab vedotin, alaninato de brivanib, Cervarix, hidroclicloruro de cinacalcet, crizotinib, ocfosfato de citarabina, dietilestilbestrol, perlas que eluyen doxorubicina, hidroclicloruro de enzastaurina, sal disódica de fosfato de etopósido, floxuridina, fludeoxiglucosa (18F), Gardasil, acetato de histrelina, hidroclicloruro de icotinib, mebutato de ingenol, interferón alfa-2A, interferón alfa-2b, interferón alfa-n1, interferón alfa, interferón gamma-n1, ketoconazol, leucovorina/UFT, acetato de leuprolida depot, levotiroxina sódica, citarabina liposómica, daunorrubicina liposómica, doxorubicina liposómica, M-Vax, MDV-3100, midostaurina, hidroclicloruro de minociclina, difosfato de motesanib, muromonab-CD3, oblimersen sódico, acetato de octreotida, mepesuccinato de omacetaxina, hidroclicloruro de ombrabulina, nanopartículas de paclitaxel, paclitaxel poliglumex, hidroclicloruro de doxorubicina liposómico con PEG, hidroclicloruro de pilocarpina, maleato de pixantrona, rapamicina, ridaforolimus, hidrato de mesilato de ruboxistaurina, fosfato de ruxolitinib, tirotropina alfa, glucuronato de trimetrexato, VAL-083, vesnarinona, vincristina TCS, Virulizin, zotarolimus, AZD-8055, BEZ-235, BGT-226, BKM-120, CAL-101, CC-223, GDC-0980, GSK-2110183, GSK-2636771, OSI-027, perifosina, PF-04691502, pictrelisib, PX-866, fosfato de triciribina, UCN-01, XL-147, XL-765, ARRY-162, AS-703026, E-6201, selumetinib, trametinib dimetilsulfóxido.

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

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

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

Además, se describen derivados de los compuestos de fórmula (I) y sus sales que se convierten en un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo en un sistema biológico (bioprecursores o profármacos).

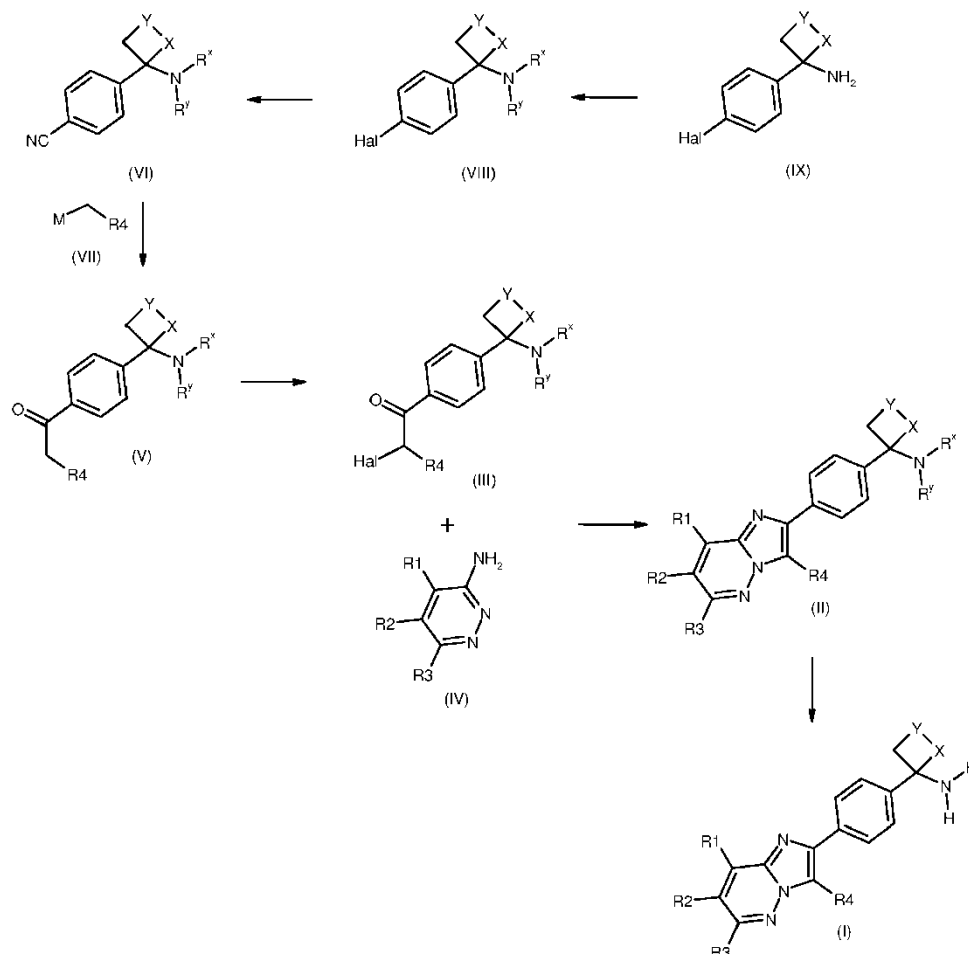
Dicho sistema biológico es, por ejemplo, un organismo mamífero, particularmente un sujeto humano. El bioprecursor se convierte, por ejemplo, en el compuesto de fórmula (I) o una sal de mismo mediante procesos metabólicos.

Se describen Los intermedios usados para la síntesis de los compuestos de las reivindicaciones 1-5 como se describe más abajo, así como su uso para la síntesis de los compuestos de las reivindicaciones 1-5.

Los intermedios preferidos son los Ejemplos Intermedios como se describen más abajo.

Los compuestos según la invención se pueden preparar según lo siguiente. Los compuestos según la invención se pueden preparar según el siguiente esquema,

Esquema 1



en el que X, Y, R₁, R₂, R₃ y R₄ tienen el significados definidos anteriormente, en el que R_x R_y es R₆, o un grupo protector; Hal es halógeno, preferiblemente M es Mg-Hal, Zn-Hal, o Li.

- 5 Los compuestos de fórmula general (I) se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula general (II). R_x puede ser opcionalmente R₆, o un grupo protector, u otro precursor que requiera manipulación posterior.

El uso de grupos protectores amínicos en síntesis orgánica es bien conocido por las personas expertas en la técnica. Los grupos protectores amínicos incluyen, pero no se limitan a:

- 10
- grupos protectores carbamato, incluyendo, pero sin limitarse a, carbamato de metilo, carbamato de etilo, carbamato de 9-fluorenilmetilo (Fmoc), carbamato de terc-butilo (BOC), carbamato de alilo, y carbamato de bencilo (CBZ) incluyendo carbamatos de bencilo sustituidos en el anillo fenílico,
 - grupos protectores amida, incluyendo, pero sin limitarse a, N-formilamida y N-acetilamida,
 - grupos protectores N-bencilamina, incluyendo N-bencilaminas sustituidas en el anillo fenílico.

- 15 Cuando R_x y R_y del compuesto de fórmula (I) son ambos hidrógeno, R_x del compuesto de fórmula (II) puede ser un grupo protector y R_y del compuesto de fórmula (II) puede ser hidrógeno, el mismo grupo protector que R_x, o un grupo protector diferente, o R_x y R_y se pueden combinar para obtener un grupo protector imida cíclica, tal como un grupo protector N-ftaloílo.

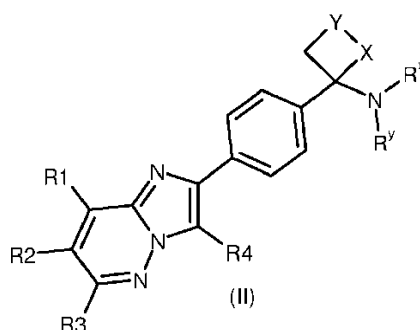
Un grupo protector amínico se puede reaccionar con un reactivo adecuado para eliminar el grupo protector y sustituirlo por un hidrógeno. Tales reactivos adecuados incluyen, pero no se limitan a:

- 20
- reactivos ácidos, incluyendo, pero sin limitarse a, ácido clorhídrico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico, ácido trifluorometanosulfónico, ácido sulfúrico, tribromuro de boro; los reactivos ácidos se pueden usar para eliminar grupos protectores carbamato de terc-butilo, N-formilamida, o N-acetilamida.

- reactivos básicos, incluyendo, pero sin limitarse a, hidróxido de litio, hidróxido de potasio, hidróxido de sodio, carbonato de cesio, hidróxido de amonio; los reactivos básicos se pueden usar para eliminar los grupos protectores carbamato de metilo, carbamato de N-fluorenilo, carbamato de etilo, N-formilamida, o N-acetilamida.
- 5 • reactivos nucleófilos, incluyendo, pero sin limitarse a, yoduro de litio, yoduro de sodio, yoduro de potasio, yoduro de trimetilsililo, hidrazina; los reactivos nucleófilos se pueden usar para eliminar grupos protectores carbamato de bencilo, N-formilamida, N-acetilamida, o N-ftaloílo.
- reactivos mediados por metales, incluyendo, pero sin limitarse a, reactivos de níquel, reactivos de paladio, reactivos de platino que se pueden usar para eliminar los grupos protectores carbamato de alilo.
- 10 • reactivos de reducción, incluyendo, pero sin limitarse a, sodio en amoníaco, o la combinación de una fuente de hidrógeno, tal como, pero sin limitarse a, hidrógeno gaseoso, ácido fórmico, o una sal de ácido fórmico y un reactivo metálico, incluyendo, pero sin limitarse a, un reactivo de níquel, reactivo de paladio, reactivo de platino; los reactivos de reducción se pueden usar para eliminar los grupos protectores carbamato de 9-fluorenilmetilo, carbamato de bencilo, o N-bencilamina.
- 15 Por ejemplo, Rx en compuestos de fórmula general (II) puede ser un grupo protector tal como el grupo Boc, -CO(OtBu). La preparación de compuestos de fórmula general (I) se puede llevar a cabo así mediante el uso de una reacción de desprotección adecuada, tal como en el caso de un grupo Boc, condiciones de reacción ácidas, por ejemplo con una disolución de ácido clorhídrico 4M en dioxano o ácido trifluorometanosulfónico, en un disolvente apropiado, tal como por ejemplo DCM y metanol, a temperatura ambiente. Condiciones adicionales para desproteger el grupo Boc, o grupos protectores adicionales que pueden ser adecuados para uso en el bloqueo de la funcionalidad amino en compuestos de fórmula general (II), incluyendo su síntesis y desprotección, se encuentran, por ejemplo, en T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1999, 3ª Ed., o en P. Kocienski, Protecting Groups, Thieme Medical Publishers, 2000. De manera similar, cuando Ry no es H, entonces Ry es un grupo protector, tal como por ejemplo cuando Rx y Ry forman juntos un grupo protector cíclico tal como por ejemplo una ftalamida.
- 25

Además, los compuestos de fórmula general (II) pueden contener funcionalidad que se puede modificar, permitiendo así la introducción de la funcionalidad deseada en los grupos R1, R2 o R3. Tales transformaciones incluyen oxidaciones, reducciones, sustituciones nucleófilas, sustituciones electrófilas, reacciones con radicales, o reacciones promovidas por metales, tales como reacciones de acoplamiento cruzado asistidas por metales, tales como por ejemplo reacciones de Suzuki, Stille, o Heck, o similares. De forma similar, los compuestos de fórmula general (I) también se pueden modificar de esta manera para proporcionar compuestos adicionales según la invención, con tal de que las transformaciones no provoquen reacciones secundarias indeseadas en el grupo -NHR6.

De este modo, un aspecto adicional de la invención es un procedimiento para la fabricación de compuestos de fórmula general (I) según la reivindicación 1 haciendo reaccionar un compuesto de fórmula general (II)



35 en la que

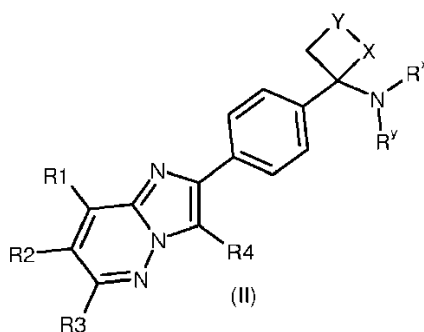
R1-R4 tienen el significado como se señala en la reivindicación 1, y

Rx, Ry son R6, o un grupo protector,

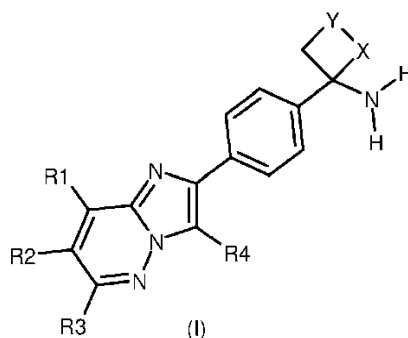
40 en el que la transformación a un compuesto de fórmula general (I) se logra mediante el uso de una reacción de desprotección apropiada, por lo que se pueden usar los grupos protectores como se explican anteriormente.

Otro aspecto de la invención es un procedimiento como se describe anteriormente en el que, antes o después de la etapa de desprotección, se pueden realizar modificaciones adicionales que permiten la introducción de la funcionalidad deseada en los grupos R1, R2 o R3.

- Los compuestos de fórmula general (II) se pueden preparar a partir de una cetona intermedia de fórmula general (III) y una amina heterocíclica de fórmula general (IV), mediante el uso de una reacción de ciclación apropiada. Por ejemplo, los compuestos de fórmula general (II) se pueden preparar haciendo reaccionar (III) y (IV) en un disolvente apropiado, tal como por ejemplo DMF o etanol, a temperaturas elevadas de 50°C a 150°C. El uso de aditivos básicos tales como una amina terciaria, por ejemplo trietilamina o diisopropilamina, puede ser beneficioso.
- Los compuestos de fórmula general (IV) están comercialmente disponibles, se pueden preparar usando los métodos descritos en los ejemplos, se pueden preparar usando métodos conocidos, o se pueden preparar mediante métodos análogos a los conocidos por la persona experta en la técnica.
- Los compuestos de fórmula general (III) se pueden preparar a partir de una cetona de fórmula general (V) mediante uso de una reacción de halogenación apropiada. Por ejemplo, en el caso de que el halógeno sea Br, una reacción de bromación adecuada, tal como por ejemplo haciendo reaccionar una cetona de fórmula general (V) con perbromuro de hidrobromuro de piridinio en un disolvente adecuado, tal como THF, a temperaturas adecuadas, tales como por ejemplo de 0°C a la temperatura ambiente.
- Los compuestos de fórmula general (V) se pueden preparar a partir de un compuesto de fórmula general (VI) usando métodos conocidos, tal como mediante adición de un reactivo organometálico adecuado (VII), en un disolvente adecuado, tal como disolventes etéreos, por ejemplo THF, a temperaturas bajas, por ejemplo de -78°C a -10°C, preferiblemente de -30°C a -10°C. Los reactivos organometálicos preferidos son por ejemplo reactivos de organomagnesio en los que M es -MgCl o -MgBr, más preferiblemente -MgCl.
- Los compuestos de fórmula general (VI) se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula general (VIII) usando métodos conocidos, tal como mediante una reacción de cianación catalizada por paladio, usando un catalizador adecuado tal como tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) [Pd(PPh₃)₄], una fuente de ciano adecuada, tal como dicianuro de cinc, un disolvente adecuado, tal como DMF, con lo que DMF seca puede ser beneficiosa, y temperaturas elevadas, tal como hasta el punto de ebullición del disolvente, preferiblemente a 80°C.
- Los compuestos de fórmula general (VIII) y (IX) están comercialmente disponibles, se pueden preparar usando los métodos descritos más abajo, se pueden preparar usando métodos conocidos, o se pueden preparar por métodos análogos a los conocidos por el experto en la técnica.
- Se describen compuestos de fórmula (II), especialmente en la que Rx es el grupo Boc, -CO(OtBu), y Ry es hidrógeno.
- Otro aspecto de la invención es el procedimiento para la fabricación de compuestos de fórmula general (I), caracterizado por que se hace reaccionar un compuesto de fórmula (II)



- en la que R1-R4, X e Y tienen el significado según la reivindicación 1, y Rx es R6 o un grupo protector; Ry es hidrógeno o un grupo protector, o Rx y Ry, juntos, o Y y Rx, juntos, pueden formar un grupo protector cíclico, Hal es halógeno,
- con una disolución de ácido clorhídrico 4M en dioxano o ácido trifluorometanosulfónico, en un disolvente apropiado, tal como por ejemplo DCM y metanol, a temperatura ambiente, formando un compuesto de fórmula (I)



De este modo, otro aspecto de la invención es el uso del intermedio de fórmula (II) para la preparación de compuestos de fórmula (I).

Un aspecto preferido de la invención es el procedimiento para la preparación de los compuestos de las reivindicaciones 1-5 según los Ejemplos.

Es conocido para la persona experta en la técnica que, si hay un número de centros reactivos en un compuesto de partida o intermedio, puede ser necesario bloquear uno o más centros reactivos temporalmente mediante grupos protectores para permitir que tenga lugar una reacción específicamente en el centro de reacción deseado. Una descripción detallada para el uso de un gran número de grupos protectores demostrados se encuentra, por ejemplo, en T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, 1999, 3ª Ed., o en P. Kocienski, *Groups Protecting*, Thieme Medical Publishers, 2000.

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

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

Los diastereómeros puros y enantiómeros puros de los compuestos y las sales según la invención se pueden obtener, por ejemplo, por síntesis asimétrica, usando compuestos de partida quirales en síntesis y separando mezclas de enantiómeros y diastereómeros obtenidas en la síntesis.

Las mezclas de enantiómeros y diastereómeros se pueden separar en los enantiómeros puros y los diastereómeros puros por métodos conocidos para una persona experta en la técnica. Preferiblemente, las mezclas de diastereómeros se separan por cristalización, en particular cristalización fraccionada, o cromatografía. Las mezclas enantioméricas se pueden separar, por ejemplo, formando diastereómeros con un agente auxiliar quiral, resolviendo los diastereómeros obtenidos y eliminando el agente auxiliar quiral. Como agentes auxiliares quirales, por ejemplo, se pueden usar ácidos quirales para separar bases enantioméricas tales como por ejemplo ácido mandélico, y se

pueden usar bases quirales para separar ácidos enantioméricos vía formación de sales diastereoméricas. Además, los derivados diastereoméricos tales como ésteres diastereoméricos se pueden formar a partir de mezclas enantioméricas de alcoholes o mezclas enantioméricas de ácidos, respectivamente, usando ácidos quirales o alcoholes quirales, respectivamente, como agentes auxiliares quirales. Adicionalmente, se pueden usar complejos diastereoméricos o clatratos diastereoméricos para separar mezclas enantioméricas. Como alternativa, las mezclas enantioméricas se pueden separar usando columnas de separación quirales en cromatografía. Otro método adecuado para el aislamiento de los enantiómeros es la separación enzimática.

Un aspecto preferido de la invención es el procedimiento para la preparación de los compuestos de las reivindicaciones 1-5 según los ejemplos.

Opcionalmente, los compuestos de la fórmula (I) se pueden convertir en sus sales, u opcionalmente, las sales de los compuestos de la fórmula (I) se pueden convertir en los compuestos libres. Los procedimientos correspondientes son habituales para el experto.

Opcionalmente, los compuestos de la fórmula (I) se pueden convertir en sus N-óxidos. El N-óxido también se puede introducir mediante un intermedio. Los N-óxidos se pueden preparar tratando un precursor apropiado con un agente oxidante, tal como ácido metacloroperbenzoico, en un disolvente apropiado, tal como diclorometano, a temperaturas adecuadas, tales como de 0°C a 40°C, por lo cual se prefiere en general temperatura ambiente. Los procedimientos correspondientes adicionales para formar N-óxidos son habituales para la persona experta.

Utilidad comercial

Los compuestos de fórmula (I) y los estereoisómeros de los compuestos de fórmula (I) según la invención se denominan en lo sucesivo como los compuestos de la invención. En particular, los compuestos de la invención son farmacéuticamente aceptables. Los compuestos según la invención presentan propiedades farmacéuticas valiosas, que los hace comercialmente utilizables. En particular, inhiben la ruta de PI3K/Akt y presentan actividad celular. Se espera que sean comercialmente aplicables en la terapia de enfermedades (por ejemplo, enfermedades dependientes de PI3K/Akt sobreactivada). Se entiende que una activación anormal de la ruta de PI3K/AKT es una etapa esencial hacia el inicio y mantenimiento de tumores humanos, y así, su inhibición, por ejemplo con inhibidores de AKT, es un enfoque válido para el tratamiento de tumores humanos. Para una revisión reciente, véase García-Echeverría et al (Oncogene, 2008, 27, 551-5526).

La actividad celular y términos análogos en la presente invención se usan como se conocen por las personas expertas en la técnica, como un ejemplo, inhibición de fosforilación, inhibición de proliferación celular, inducción de apoptosis o quimiosensibilización.

Quimiosensibilización y términos análogos, en la presente invención, se usan como se conocen por las personas expertas en la técnica. Estos estímulos incluyen, por ejemplo, efectores de receptor de muerte y rutas de supervivencia, así como agentes citotóxicos/quimioterapéuticos y dirigidos a dianas, y finalmente terapia de radiación. Inducción de apoptosis y términos análogos según la presente invención se usan para identificar un compuesto que ejecuta la muerte celular programada en células puestas en contacto con ese compuesto o en combinación con otros compuestos usados de manera habitual para terapia.

Apoptosis en la presente invención se usa como se conoce por las personas expertas en la técnica. La inducción de apoptosis en células puestas en contacto con el compuesto de esta invención puede no acoplarse necesariamente con la inhibición de la proliferación celular. Preferiblemente, la inhibición de la proliferación y/o la inducción de la apoptosis son específicas para células con crecimiento celular aberrante.

Además, los compuestos según la presente invención inhiben la actividad de proteína cinasas en células y tejidos, causando un desplazamiento hacia proteínas sustrato desfosforiladas y, como consecuencia funcional, por ejemplo, la inducción de apoptosis, la detención del ciclo celular y/o la sensibilización frente a fármacos contra el cáncer quimioterapéuticos y específicos de la diana. En una realización preferida, la inhibición de la ruta de PI3K/Akt induce efectos celulares como se menciona aquí, sola o en combinación con fármacos estándar citotóxicos o antineoplásicos dirigidos.

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

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

Los compuestos según la presente invención presentan propiedades anti-proliferativas y/o pro-apoptóticas en

mamíferos, tales como seres humanos, debido a la inhibición de la actividad metabólica de células cancerosas que son capaces de sobrevivir a pesar de condiciones de crecimiento desfavorables tales como agotamiento de glucosa, hipoxia u otro estrés químico.

- 5 Así, los compuestos según la presente invención son útiles para tratar, mejorar o prevenir enfermedades de comportamiento benigno o maligno como se describe aquí, tales como, por ejemplo, para inhibir neoplasia celular.

Neoplasia en la presente invención se usa como se conoce por las personas expertas en la técnica. Una neoplasia benigna se describe por hiperproliferación de células, incapaces de formar un tumor metastatizante agresivo in vivo. Por el contrario, una neoplasia maligna se describe por células con múltiples anomalías celulares y bioquímicas, capaces de formar una enfermedad sistémica, por ejemplo formar metástasis de tumores en órganos distantes.

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

- 25 En otr aspecto de la invención, los compuestos según la presente invención se pueden usar preferiblemente para el tratamiento de cáncer de mama.

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

- 30 La resistencia a los fármacos es de particular importancia para el fallo frecuente de los tratamientos contra el cáncer estándar. Esta resistencia a los fármacos está ocasionada por diversos mecanismos celulares y moleculares. Un aspecto de la resistencia a los fármacos está ocasionado por la activación constitutiva de señales de supervivencia anti-apoptóticas, con PKB/Akt como una cinasa señalizadora clave. La inhibición de la ruta de Pi3K/Akt conduce a una resensibilización frente a sustancias quimioterapéuticas estándar o sustancias terapéuticas del cáncer
- 35 específicas de la diana. Como consecuencia, la aplicabilidad comercial de los compuestos según la presente invención no está limitada a tratamiento de 1ª línea de los pacientes con cáncer. En una realización preferida, los pacientes con cáncer con resistencia a sustancias quimioterapéuticas o a sustancias terapéuticas contra el cáncer específicas de la diana también son susceptibles de tratamiento con estos compuestos para, por ejemplo, ciclos de tratamiento de 2ª o 3ª línea. En particular, los compuestos según la presente invención se pueden usar junto con
- 40 fármacos quimioterapéuticos o dirigidos estándar para resensibilizar los tumores frente a estos agentes.

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

- 45 La presente descripción incluye además un método para tratar, prevenir o mejorar enfermedades, preferiblemente tratar mamíferos, incluyendo seres humanos, que padecen una de las afecciones, dolencias, trastornos o enfermedades mencionadas anteriormente. El método se caracteriza por que se administra una cantidad farmacológicamente activa y terapéuticamente eficaz y tolerable de uno o más de los compuestos según la presente invención al individuo con necesidad de dicho tratamiento.

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

- 55 La presente descripción incluye además un método para inhibir la actividad de proteína cinasas en células, que comprende administrar una cantidad farmacológicamente activa y terapéuticamente eficaz y tolerable de uno o más de los compuestos según la presente invención a un paciente con necesidad de dicha terapia.

- La presente descripción incluye además un método para tratar enfermedades hiperproliferativas de comportamiento benigno o maligno y/o trastornos sensibles a la inducción de la apoptosis, tales como, por ejemplo, cáncer, en particular cualquiera de esas enfermedades cancerígenas descritas anteriormente, en un mamífero, que comprende administrar una cantidad farmacológicamente activa y terapéuticamente eficaz y tolerable de uno o más de los compuestos según la presente invención a dicho mamífero.
- La presente descripción incluye además un método para inhibir la hiperproliferación celular o detener el crecimiento celular aberrante en un mamífero, que comprende administrar una cantidad farmacológicamente activa y terapéuticamente eficaz y tolerable de uno o más de los compuestos según la presente invención a dicho mamífero.
- La presente descripción incluye además un método para inducir apoptosis en la terapia de neoplasia benigna o maligna, en particular cáncer, que comprende administrar una cantidad farmacológicamente activa y terapéuticamente eficaz y tolerable de uno o más de los compuestos según la presente invención a un individuo con necesidad de dicha terapia.
- La presente descripción incluye además un método para sensibilizar frente a sustancias quimioterapéuticas o agentes anticancerígenos específicos de la diana en un mamífero, que comprende administrar una cantidad farmacológicamente activa y terapéuticamente eficaz y tolerable de uno o más de los compuestos según la presente invención a dicho mamífero.
- La presente descripción incluye además un método para tratar neoplasia benigna y/o maligna, especialmente neoplasia maligna, en particular cáncer, en un mamífero, incluyendo un ser humano, que comprende administrar una cantidad farmacológicamente activa y terapéuticamente eficaz y tolerable de uno o más de los compuestos según la presente invención a dicho mamífero.
- La presente descripción incluye además un método para tratar tumores sólidos y hematológicos, en el que los tumores sólidos puede ser ejemplificados por tumores de la mama, vejiga, huesos, cerebro, sistema nervioso central y periférico, colon, glándulas endocrinas (por ejemplo, tiroides y corteza suprarrenal), esófago, endometrio, células germinativas, cabeza y cuello, riñón, hígado, pulmón, laringe e hipofaringe, mesotelioma, ovario, páncreas, próstata, recto, renal, intestino delgado, tejido blando, testículo, estómago, piel, uréter, vagina y vulva. Las neoplasias malignas incluyen cánceres heredados ejemplificados por retinoblastoma y tumor de Wilms. Además, las neoplasias malignas incluyen tumores primarios en dichos órganos y los correspondientes tumores secundarios en órganos distantes ("metástasis tumorales"), y los tumores hematológicos puede ser ejemplificados por formas agresivas e indolentes de leucemia y linfoma, concretamente, enfermedad no de Hodgkin, leucemia mieloide crónica y aguda (CML / AML), leucemia linfoblástica aguda (ALL), enfermedad de Hodgkin, mieloma múltiple y linfoma de células T. También se incluyen síndrome mielodisplásico, neoplasia de células del plasma, síndromes paraneoplásicos, y cánceres de sitio primario desconocido, así como tumores malignos relacionados con el SIDA.
- Un aspecto preferido de la descripción incluye un método para tratar cáncer de mama.
- La presente invención se refiere además al uso de los compuestos para la producción de composiciones farmacéuticas, que se emplean para el tratamiento, profilaxis y/o mejora de una o más de las enfermedades mencionadas, preferiblemente para el tratamiento de una o más de las enfermedades mencionadas.
- La presente invención se refiere además al uso de los compuestos para la fabricación de composiciones farmacéuticas para tratar, prevenir o mejorar, preferiblemente tratar enfermedades hiperproliferativas y/o trastornos que responden a la inducción de apoptosis, tales como, por ejemplo, neoplasia benigna o maligna, especialmente neoplasia maligna, en particular cáncer, especialmente las enfermedades cancerígenas y tipos de tumores mencionados anteriormente.
- La presente invención se refiere además al uso de los compuestos según esta invención para la producción de composiciones farmacéuticas para tratar, prevenir o mejorar, preferiblemente tratar neoplasia benigna o maligna, especialmente neoplasia maligna, en particular cáncer, tales como, por ejemplo, cualquiera de las enfermedades cancerígenas y tipos de tumores mencionados anteriormente.
- La invención se refiere además a un compuesto según la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el tratamiento y/o la profilaxis, preferiblemente el tratamiento de enfermedades y/o trastornos (hiper)proliferativos que responden a la inducción de apoptosis, que incluyen neoplasia benigna y neoplasia maligna, incluyendo cáncer.
- La invención se refiere además al uso de un compuesto según la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la producción de una composición farmacéutica para el tratamiento, prevención o mejora de una enfermedad mediada por una función desregulada de una única proteína cinasa o múltiples proteína cinasas y/o trastornos que responden a la inducción de apoptosis.
- La invención se refiere además a una composición farmacéutica, que comprende un compuesto según la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el tratamiento y/o profilaxis, preferiblemente el tratamiento de enfermedades y/o trastornos (hiper)proliferativos que responden a la inducción de apoptosis, que incluyen

neoplasia benigna y neoplasia maligna, incluyendo cáncer.

La presente invención se refiere además al uso de compuestos y sales farmacéuticamente aceptables según la presente invención para la fabricación de composiciones farmacéuticas, que se pueden usar para sensibilizar frente a sustancias quimioterapéuticas y/o antineoplásicos específicos de la diana.

- 5 La presente invención se refiere además al uso de compuestos según la presente invención para la fabricación de composiciones farmacéuticas, que se pueden usar para sensibilizar frente a terapia con radiación de aquellas enfermedades mencionadas aquí, en particular cáncer.

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

Métodos para tratar trastornos angiogénicos

- 15 La presente descripción también proporciona métodos para tratar trastornos y enfermedades asociados con angiogénesis excesiva y/o anormal. La expresión inapropiada y ectópica de angiogénesis puede ser perjudicial para un organismo. Un número de patologías está asociado con el crecimiento de vasos sanguíneos extraños. Estas incluyen, por ejemplo, retinopatía diabética, oclusión isquémica de la vena retiniana, y retinopatía de la premadurez (Aiello et al. New Engl. J. Med. 1994, 331, 1480; Peer et al. Lab. Invest. 1995, 72, 638), degeneración macular relacionada con la edad (AMD; véase, Lopez et al. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 1996, 37, 855), glaucoma neovascular, psoriasis, fibroplasias retrolenticulares, angiofibroma, inflamación, artritis reumatoide (RA), restenosis, 20 restenosis en endoprótesis, restenosis de injerto vascular, etc. Además, el incremento del suministro sanguíneo asociado con tejido canceroso y neoplásico alienta el crecimiento, conduciendo a un agrandamiento rápido del tumor y a metástasis. Además, el crecimiento de nuevos vasos sanguíneos y linfáticos en un tumor proporciona una ruta de escape para células renegadas, favoreciendo la metástasis y la diseminación consiguiente del cáncer. De este modo, los compuestos de la presente invención se pueden utilizar para tratar y/o prevenir cualquiera de los 25 trastornos angiogénicos mencionados anteriormente, por ejemplo inhibiendo y/o reduciendo la formación de vasos sanguíneos; inhibiendo, bloqueando, reduciendo, disminuyendo, etc., la proliferación de células endoteliales u otros tipos implicados en angiogénesis, así como provocando la muerte celular o apoptosis de tales tipos celulares.

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

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

En el sentido de la invención, auxiliares, vehículos, excipientes, diluyentes, portadores o adyuvantes significan todos ellos aditivos que se pueden añadir al compuesto para obtener una composición farmacéuticamente aceptable adecuada para administración.

- 35 De este modo, la invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más de los compuestos según esta invención y uno o más aditivos farmacéuticamente aceptables.

- 40 La composiciones farmacéuticas según esta invención se preparan mediante procedimientos, que son conocidos de per se y son familiares para la persona experta en la técnica. Como composiciones farmacéuticas, los compuestos de la invención (= compuestos activos) se emplean como tales, o preferiblemente en combinación con auxiliares farmacéuticos aceptables, por ejemplo en forma de comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas, píldoras, obleas, gránulos, cápsulas, comprimidos ovalados, supositorios, parches (por ejemplo, como TTS), emulsiones (tales como, por ejemplo, micro-emulsiones o emulsiones de lípidos), suspensiones (tales como, por ejemplo, nanosuspensiones), geles, solubilizados o disoluciones (por ejemplo, disoluciones estériles), o encapsuladas en liposomas o como complejos de inclusión de beta-ciclodextrina o de derivados de beta-ciclodextrina o similares, 45 estando el contenido de compuesto activo ventajosamente entre 0,1 y 95%, y en los que, mediante la elección apropiada de los aditivos, se puede lograr una forma de administración farmacéutica (por ejemplo, una forma de liberación retrasada o una forma entérica) exactamente adecuada para el compuesto activo y/o para el comienzo deseado de acción.

- 50 La persona experta en la técnica está familiarizada con auxiliares, vehículos, excipientes, diluyentes, portadores o adyuvantes que son adecuados para las formulaciones, preparaciones o composiciones farmacéuticas deseadas, debido a su conocimiento experto. Además de disolventes, se pueden usar formadores de gel, bases de ungüento y otros aditivos de compuestos activos, por ejemplo antioxidantes, dispersantes, emulsionantes, conservantes, solubilizantes (tales como, por ejemplo, polioxietilengliceroltricinoleato 35, PEG 400, Tween 80, Captisol, Solutol HS15 o similares), colorantes, agentes complejantes, promotores de la permeación, estabilizantes, cargas, 55 aglutinantes, espesantes, agentes disgregantes, tampones, reguladores del pH (por ejemplo, para obtener formulaciones neutras, alcalinas o ácidas), polímeros, lubricantes, agentes de revestimiento, propelentes, agentes de ajuste de la tonicidad, tensioactivos, saborizantes, edulcorantes o colorantes.

En particular, se usan aditivos de un tipo apropiado para la formulación deseada y el modo de administración deseado.

La administración de los compuestos, composiciones farmacéuticas o combinaciones según la invención se puede realizar en cualquiera de los modos de administración generalmente aceptados disponibles en la técnica. Ejemplos ilustrativos de modos de administración adecuados incluyen suministro intravenoso, oral, nasal, parenteral, tópico, transdérmico y rectal. Se prefieren los suministros oral e intravenoso.

En general, las composiciones farmacéuticas según la invención se pueden administrar de manera que la dosis del compuesto activo esté en el intervalo habitual para inhibidores de la ruta de Pi3K/Akt. En particular, se prefiere una dosis en el intervalo de 0,01 a 4000 mg del compuesto activo por día para un paciente adulto promedio con un peso corporal de 70 kg. A este respecto, se ha de observar que la dosis depende, por ejemplo, del compuesto específico usado, de las especies tratadas, la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo y la dieta del individuo tratado, del modo y tiempo de administración, la velocidad de excreción, la gravedad de la enfermedad que se tiene que tratar y de la combinación de fármacos.

La composición farmacéutica se puede administrar en una sola dosis al día o en múltiples subdosis, por ejemplo 2 a 4 dosis al día. Una sola dosis unitaria de la composición farmacéutica puede contener, por ejemplo, de 0,01 mg a 4000 mg, preferiblemente 0,1 mg a 2000 mg, más preferiblemente 0,5 a 1500 mg, lo más preferible 1 a 500 mg, del compuesto activo. Además, la composición farmacéutica se puede adaptar a semanalmente, mensualmente o incluso administración más infrecuente, por ejemplo usando un implante, por ejemplo un implante subcutáneo o intramuscular, usando el compuesto activo en forma de una sal poco soluble o usando el compuesto activo acoplado a un polímero.

La presente invención se refiere además a combinaciones que comprenden uno o más primeros ingredientes activos seleccionados de los compuestos de la invención y uno o más segundos ingredientes activos seleccionados de antineoplásicos quimioterapéuticos y antineoplásicos específicos de la diana, por ejemplo, para tratar, prevenir o mejorar enfermedades que responden o son sensibles a la inhibición de la ruta de Pi3K/Akt, tales como enfermedades hiperproliferativas de comportamiento benigno o maligno y/o trastornos que responden a la inducción de apoptosis, más específicamente hiperplasia benigna o maligna, en particular cáncer, tales como, por ejemplo, cualquiera de las enfermedades cancerígenas descritas anteriormente, especialmente cáncer de mama.

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

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

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

Los antineoplásicos mencionados aquí anteriormente como parejas de combinación de los compuestos según esta invención incluyen derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos, tales como, por ejemplo, sus sales farmacéuticamente aceptables.

La persona experta en la técnica es conocedora de la dosis o las dosis diarias totales y la forma o las formas de administración del agente o de los agentes terapéuticos adicionales coadministrados. Dicha dosis o dichas dosis diarias totales pueden variar dentro de un amplio intervalo, dependiendo del agente combinado.

En la práctica de la presente invención, los compuestos según esta invención se pueden administrar en terapia de combinación por separado, de manera secuencial, de manera simultánea, al mismo tiempo o cronológicamente escalonados (tales como, por ejemplo, como formas farmacéuticas unitarias combinadas, como formas farmacéuticas unitarias separadas, como formas farmacéuticas unitarias discretas adyacentes, como combinaciones fijas o no fijas, como kit de partes o como mezclas) con una o más sustancias terapéuticas estándar (agentes quimioterapéuticos y/o antineoplásicos específicos de la diana), en particular antineoplásicos conocidos en la técnica, tales como cualquiera de, por ejemplo, los mencionados anteriormente.

En este contexto, la presente invención se refiere además a una combinación que comprende un primer ingrediente activo, que es al menos un compuesto según esta invención, y un segundo ingrediente activo, que es al menos un antineoplásico conocido en la técnica, tal como, por ejemplo, uno o más de los mencionados aquí anteriormente, para uso separado, secuencial, simultáneo, concurrente o cronológicamente escalonado en terapia, tal como por

ejemplo en terapia de cualquiera de esas enfermedades mencionadas aquí.

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

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

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

b.) al menos un antineoplásico conocido en la técnica, tal como por ejemplo uno o más de los mencionados aquí anteriormente, formulado con un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

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

La presente invención se refiere además a una preparación combinada que comprende al menos un compuesto según esta invención y al menos un antineoplásico conocido en la técnica para administración simultánea, concurrente, secuencial o separada.

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

Además, la presente descripción se refiere además a un método para tratar con terapia de combinación enfermedades hiperproliferativas y/o trastornos que responden a la inducción de apoptosis, tales como, por ejemplo, cáncer, en un paciente, que comprende administrar una combinación, composición, formulación, preparación o kit como se describe aquí a dicho paciente con necesidad del mismo.

Además, la presente descripción se refiere además a un método para tratar enfermedades hiperproliferativas de comportamiento benigno o maligno y/o trastornos que responden a la inducción de apoptosis, tales como, por ejemplo, cáncer, en un paciente, que comprende administrar en terapia de combinación, por separado, de manera simultánea, concurrentemente, de manera secuencial o cronológicamente escalonado, una cantidad farmacéuticamente activa y terapéuticamente eficaz y tolerable de una composición farmacéutica, que comprende un compuesto según esta invención y un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable, y una cantidad farmacéuticamente activa y terapéuticamente eficaz y tolerable de uno o más antineoplásicos conocidos en la técnica, tales como, por ejemplo, uno o más de los mencionados aquí, a dicho paciente con necesidad de los mismos.

Aún más, la presente descripción se refiere a un método para tratar, prevenir o aliviar enfermedades hiperproliferativas y/o trastornos que responden a la inducción de apoptosis, tales como, por ejemplo, neoplasia benigna o maligna, por ejemplo cáncer, en particular cualquiera de las enfermedades cancerígenas mencionadas aquí, en un paciente, que comprende administrar por separado, de manera simultánea, concurrentemente, de manera secuencial o cronológicamente escalonado a dicho paciente con necesidad del mismo una cantidad de un primer compuesto activo, que es un compuesto según la presente invención, y una cantidad de al menos un segundo compuesto activo, siendo al menos dicho segundo compuesto activo un agente terapéutico estándar, en particular al menos un antineoplásico conocido en la técnica, tal como, por ejemplo, uno o más de los agentes quimioterapéuticos y antineoplásicos específicos de la diana mencionados aquí, en el que las cantidades del primer compuesto activo y de dicho segundo compuesto activo dan como resultado un efecto terapéutico.

Incluso aún más, la presente descripción se refiere a un método para tratar, prevenir o mejorar, especialmente tratar enfermedades hiperproliferativas y/o trastornos que responden a la inducción de apoptosis, tales como, por ejemplo, neoplasia benigna o maligna, especialmente neoplasia maligna, por ejemplo cáncer, en particular cualquiera de las enfermedades cancerígenas y tipos de tumores mencionados aquí, en un paciente, que comprende administrar una combinación según la presente invención.

Además, la presente descripción se refiere además al uso de una composición, combinación, formulación, preparación o kit según esta invención en la fabricación de un producto farmacéutico, tal como, por ejemplo, un envase comercial o un medicamento, para tratar, prevenir o mejorar, especialmente tratar enfermedades

hiperproliferativas y/o trastornos que responden a la inducción de apoptosis, tales como, por ejemplo, neoplasia maligna o benigna, especialmente neoplasia maligna, tal como, por ejemplo, cáncer, en particular las enfermedades y tipos de tumores mencionados aquí.

5 La presente invención se refiere además a un envase comercial que comprende uno o más compuestos de la presente invención junto con instrucciones para uso simultáneo, concurrente, secuencial o separado con uno o más agentes quimioterapéuticos y/o antineoplásicos específicos de la diana, tales como, por ejemplo, cualquiera de los mencionados aquí.

10 La presente invención se refiere además a un envase comercial que consiste esencialmente en uno o más compuestos de la presente invención como único ingrediente activo junto con instrucciones para uso simultáneo, concurrente, secuencial o separado con uno o más agentes quimioterapéuticos y/o antineoplásicos específicos de la diana, tales como, por ejemplo, cualquiera de los mencionados aquí.

15 La presente invención se refiere además a un envase comercial que comprende uno o más agentes quimioterapéuticos y/o antineoplásicos específicos de la diana, tales como, por ejemplo, cualquiera de los mencionados aquí, junto con instrucciones para uso simultáneo, concurrente, secuencial o separado con uno o más compuestos según la presente invención.

Las composiciones, combinaciones, preparaciones, formulaciones, kits o envases mencionados en el contexto de la terapia de combinación según esta invención también pueden incluir más de uno de los compuestos según esta invención y/o más de uno de los antineoplásicos conocidos en la técnica mencionados.

20 El primer y segundo ingrediente activo de una combinación o kit de partes según esta invención se pueden proporcionar como formulaciones separadas (es decir, independientemente entre sí), que se juntan subsiguientemente para uso simultáneo, concurrente, secuencial, separado o cronológicamente escalonado en terapia de combinación; o envasados y presentados juntos como componentes separados de un paquete de combinación para uso simultáneo, concurrente, secuencial, separado o cronológicamente escalonado en terapia de combinación.

25 El tipo de formulación farmacéutica del primer y segundo ingrediente activo de una combinación o kit de partes según esta invención puede ser coincidente, es decir, los dos ingredientes se formulan en comprimidos o cápsulas separados, o pueden ser diferentes, es decir, adecuados para diferentes formas de administración, tales como, por ejemplo, un ingrediente activo se formula como comprimido o cápsula y el otro se formula para, por ejemplo, administración intravenosa.

30 La cantidades del primer y segundo ingredientes activos de las combinaciones, composiciones o kits según esta invención pueden comprender juntos una cantidad terapéuticamente eficaz para el tratamiento, profilaxis o mejora de una enfermedad hiperproliferativa y/o un trastorno que responde a la inducción de apoptosis, en particular una de esas enfermedades mencionadas aquí, tales como, por ejemplo, neoplasia maligna o benigna, especialmente neoplasia maligna, por ejemplo cáncer, como cualquiera de las enfermedades cancerígenas y tipos de tumores mencionados aquí.

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

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

40 Como apreciarán las personas expertas en la técnica, la invención no se limita a las realizaciones particulares descritas aquí, sino que cubre todas las modificaciones de esas realizaciones que están dentro del alcance de la invención como se define por las reivindicaciones anejas.

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

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

El término “según”, dentro de la sección experimental, se usa en el sentido de que el procedimiento referido se tiene que usar “de manera análoga”.

50 Parte experimental

La siguiente tabla enumera las abreviaturas usadas en este párrafo y en la sección de Ejemplos de Intermedios y Ejemplos en tanto que no se explican dentro del cuerpo del texto. Las formas de los picos de RMN se señalan tal como aparecen en los espectros; no se han considerado posibles efectos de orden superior. Los nombres químicos se generaron usando ACD/Name Batch versión 12.01, o usando AutoNom2000 como se implementa en ISIS Draw

de MDL. En algunos casos se usaron nombres generalmente aceptados de reactivos comercialmente disponibles, en vez de nombres generados por AutoNom2000.

Abreviatura	Significado
anh	anhidro
Boc	t-Butoxicarbonilo
br	ancho
CI	ionización química
d	doblete
dd	doblete de doblete
DAD	detector de conjunto de diodos
DCM	diclorometano
DMF	N,N-dimetilformamida
EtOAc	acetato de etilo
Eq.	equivalente
ESI	ionización por electropulverización (ES)
HPLC	cromatografía de líquidos de alta resolución
LC-MS	cromatografía de líquidos - espectrometría de masas
m	multiplete
MeOH	metanol
MPLC	cromatografía de líquidos de resolución media
MS	espectrometría de masas
n-BuLi	n-Butil litio
RMN	espectroscopía de resonancia magnética nuclear: los desplazamientos químicos (δ) se dan en ppm. Los desplazamientos químicos se corrigieron ajustando la señal de DMSO a 2,50 ppm usando excepto que se señale de otro modo.
PIBOP	hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio
q	cuartete
r.t. o rt	temperatura ambiente
RT	tiempo de retención (según se mide con HPLC o UPLC) en minutos
s	singlete
t	triplete
THF	tetrahidrofurano
UPLC	cromatografía de líquidos de ultra resolución

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

Ejemplos**Procedimientos clásicos de UPLC-MS**

La UPLC-MS analítica se llevó a cabo usando el Método 1 de UPLC-MS, excepto que se señale de otro modo. Las masas (m/z) se dan a partir de la ionización de electropulverización de modo positivo, a menos que se indique el modo negativo (ES⁻).

Método 1

Instrumento: Waters Acquity UPLC-MS SQD 3001; columna: Acquity UPLC BEH C18 1,7 50 x 2,1 mm; eluyente A: agua + 0,1% de ácido fórmico, eluyente B: acetonitrilo; gradiente: 0-1,6 min. 1-99% de B, 1,6-2,0 min. 99% de B; caudal 0,8 ml/min.; temperatura: 60°C; inyección: 2 µl; barrido DAD 210-400 nm; ELSD.

Método 2

Instrumento: Waters Acquity UPLC-MS SQD 3001; columna: Acquity UPLC BEH C18 1,7 50 x 2,1 mm; eluyente A: agua + 0,2% de amoníaco, eluyente B: acetonitrilo; gradiente: 0-1,6 min. 1-99% de B, 1,6-2,0 min. 99% de B; caudal 0,8 ml/min.; temperatura: 60°C; inyección: 2 µl; barrido DAD 210-400 nm; ELSD.

Método 3

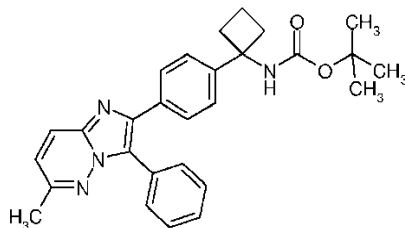
Instrumento: Waters Acquity UPLC-MS SQD 3001; columna: Acquity UPLC BEH C18 1,7 50 x 2,1 mm; eluyente A: agua + 0,1% de amoníaco, eluyente B: acetonitrilo; gradiente: 0-1,6 min. 1-99% de B, 1,6-2,0 min. 99% de B; caudal 0,8 ml/min.; temperatura: 60°C; inyección: 2 µl; barrido DAD 210-400 nm; ELSD.

Método 4

Instrumento: Waters Acquity UPLC-MS SQD 3001; columna: Acquity UPLC BEH C18 1,7 50 x 2,1 mm; eluyente A: agua + 0,2% de amoníaco, eluyente B: acetonitrilo; gradiente: 0-1,6 min. 1-99% de B, 1,6-2,0 min. 99% de B; caudal 0,8 ml/min.; temperatura: 60°C; inyección: 2 µl; barrido DAD 210-400 nm; ELSD.

Ejemplos Intermedios**Ejemplo Intermedio Int-1:**

{1-[4-(6-Metil-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)fenil]-ciclobutil}carbamato de terc-butilo



Etapas 1: [1-(4-Bromofenil)ciclobutil]carbamato de terc-butilo

La base libre de hidrocloreto de 1-(4-bromofenil)ciclobutanamina comercialmente disponible [CAS 1193389-40-0] (8,99 g, 34,24 mmoles, 1,0 eq.) se preparó como sigue: (8,99 g, 34,24 mmoles, 1,0 eq.) de la sal de hidrocloreto se recogieron en DCM, y se lavaron secuencialmente con bicarbonato de sodio acuoso y con agua, y la porción orgánica se trató y se concentró.

La amina bruta se recogió en THF seco (120 ml) y diisopropiletilamina (17,62 ml, 102,7 mmoles, 3,0 eq.) en nitrógeno, y se añadió una disolución de dicarbonato de di-terc-butilo (8,22 g, 37,6 mmoles, 1,1 eq.) en THF (20 ml). La reacción se agitó a rt toda la noche. La mezcla se repartió entre EtOAc y agua, y la fase orgánica extraída se lavó con salmuera y se concentró a vacío, para dar el compuesto del título.

Como alternativa, el compuesto del título se puede preparar mediante métodos conocidos, tales como los dados en el documento WO2008/70041, en particular a partir de (4-bromofenil)acetonitrilo comercialmente disponible.

Etapas 2: [1-(4-Cianofenil)ciclobutil]carbamato de terc-butilo

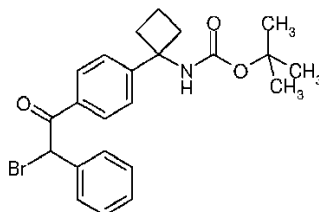
El compuesto del título se puede preparar mediante métodos conocidos, tales como los dados en el documento WO2008/70041, en particular a partir de [1-(4-bromofenil)ciclobutil]carbamato de terc-butilo.

Como alternativa, el [1-(4-cianofenil)ciclobutil]carbamato de terc-butilo (CAS 1032349-97-5) se puede obtener comercialmente.

Etapla 3: {1-[4-(Fenilacetil)fenil]ciclobutil}carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se puede preparar mediante métodos conocidos, tales como los dados en el documento WO2008/70041, en particular a partir de [1-(4-cianofenil)ciclobutil]carbamato de terc-butilo.

Etapla 4: (1-[4-[Bromo(fenil)acetil]fenil]ciclobutil)carbamato de terc-butilo [Int-1A]



5

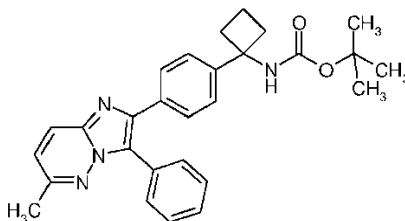
Una mezcla de {1-[4-(fenilacetil)fenil]ciclobutil}carbamato de terc-butilo (5,0 g, 13,68 mmoles, 1,0 eq.) y perbromuro de hidrobromuro de piridinio (4,38 g, 13,68 mmoles, 1,0 eq.) en THF (78 ml) se agitó a 0°C durante 30 minutos. La mezcla se repartió entre EtOAc y agua, y la fase orgánica se lavó con disolución acuosa de tiosulfato de sodio y salmuera respectivamente, se secó, se filtró a través de un papel de filtro revestido con silicona, y se concentró a vacío, para dar el compuesto del título bruto (5,44 g, 93% de pureza mediante UPLC-MS), que se usó sin purificación adicional.

10

UPLC-MS (Método 4): RT = 1,49 min.; m/z = 442,21 (ES-, M-H,

M = C₂₃H₂₆⁷⁹BrNO₃).

Etapla 5: {1-[4-(6-Metil-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)-fenil]ciclobutil}carbamato de terc-butilo [Int-1]



15

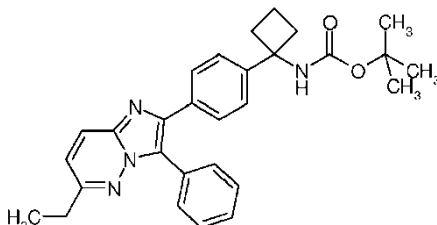
Una mezcla de (1-[4-[bromo(fenil)acetil]fenil]ciclobutil)carbamato de terc-butilo bruto, que se preparó de una manera análoga a la descrita para el Ejemplo Intermedio Int-1-A (1,00 g, ~80% de pureza, 1,87 mmoles, 1,0 eq.), 6-metilpiridazin-3-amina (nº CAS 18591-82-7, 0,245 g, 2,24 mmoles, 1,2 eq.), N,N-diisopropiletilamina (0,33 ml, 1,87 mmoles, 1,0 eq.) y tamices moleculares 3Å activados en isopropanol (5,7 ml) se calentó durante 7 horas a reflujo. Después de enfriar, la mezcla se repartió entre DCM y agua, se agitó vigorosamente, y se filtró a través de un papel de filtro revestido con silicona. El filtrado se concentró a vacío. El análisis mediante UPLC del producto bruto indicó una pureza de >90%. El producto bruto se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

20

UPLC-MS (Método 1): RT = 1,41 min.; m/z = 455,89 (M+H).

Ejemplo Intermedio Int-2:

25 {1-[4-(6-Etil-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)-fenil]ciclobutil}carbamato de terc-butilo



30

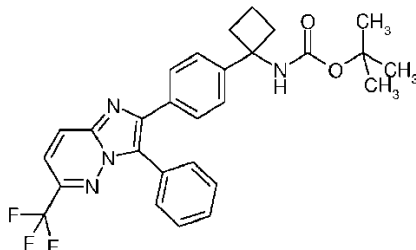
Una mezcla de (1-[4-[bromo(fenil)acetil]fenil]ciclobutil)-carbamato de terc-butilo bruto, que se preparó de una manera análoga a la descrita para el Ejemplo Intermedio Int-1-A (1,85 g, ~80% de pureza, 3,45 mmoles, 1,0 eq.), cloruro de 6-etilpiridazin-3-amonio (nº CAS 1178585-42-6, 0,660 g, 4,14 mmoles, 1,2 eq.), N,N-diisopropiletilamina (1,20 ml, 6,89 mmoles, 2,0 eq.) y tamices moleculares 3Å activados en isopropanol (10,5 ml) se calentó durante 12 horas a reflujo. Después de enfriar, la mezcla se repartió entre DCM y agua, se agitó vigorosamente, y se filtró a través de un papel de filtro revestido con silicona. El filtrado se concentró a vacío. La mezcla bruta se purificó vía MPLC

(Biotage Isolera; cartucho SNAP de 100 g: hexano → hexano/acetato de etilo 2/1) para dar 700 mg (43% de rendimiento) del compuesto del título con 69% de pureza (UPLC).

UPLC-MS (Método 3): RT = 1,53 min.; m/z = 469,34 (M+H).

Ejemplo Intermedio Int-3:

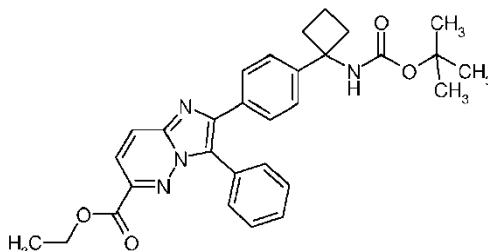
- 5 (1-{4-[3-Fenil-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]-fenil}ciclobutil)carbamato de terc-butilo



- Una mezcla de (1-{4-[bromo(fenil)acetil]fenil}ciclobutil)carbamato de terc-butilo bruto, que se preparó de una manera análoga a la descrita para el Ejemplo Intermedio Int-1-A (1,85 g, ~80% de pureza, 3,45 mmoles, 1,0 eq.), 6-(trifluorometil)piridazin-3-amina (nº CAS 935777-24-5, 0,674 g, 4,14 mmoles, 1,2 eq.), N,N-diisopropiletilamina (0,60 ml, 6,89 mmoles, 1,0 eq.) y tamices moleculares 3Å activados en isopropanol (10,5 ml) se calentó durante 7 horas a reflujo. Después de enfriar, la mezcla se repartió entre DCM y agua, se agitó vigorosamente, y se filtró a través de un papel de filtro revestido con silicona. El filtrado se concentró en vacío. La mezcla bruta se purificó vía MPLC (Biotage Isolera; cartucho SNAP de 100 g: hexano → hexano/acetato de etilo 2/1) para dar 680 mg (34% de rendimiento) del compuesto del título. UPLC-MS (Método 3): RT = 1,56 min.; m/z = 509,29 (M+H).

15 Ejemplo Intermedio Int-4:

- 2-(4-{1-[(terc-Butoxicarbonil)amino]ciclobutil}fenil)-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-6-carboxilato de etilo



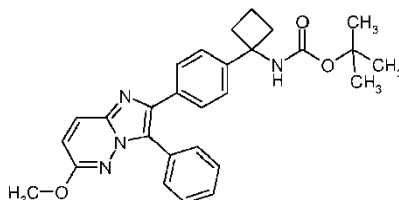
- Una mezcla de (1-{4-[bromo(fenil)acetil]fenil}ciclobutil)carbamato de terc-butilo bruto, que se preparó de una manera análoga a la descrita para el Ejemplo Intermedio Int-1-A (3,3 g, ~80% de pureza, 5,79 mmoles), 6-aminopiridazin-3-carboxilato de etilo (nº CAS 98548-01-7, 1 g, 5,57 mmoles), N,N-diisopropiletilamina (0,97 ml, 5,57 mmoles) y tamices moleculares 3Å activados en isopropanol (30,4 ml) se calentó durante 20 horas a reflujo. Después de enfriar, la mezcla se repartió entre DCM y agua, se agitó vigorosamente, y se filtró a través de un papel de filtro revestido con silicona. El filtrado se concentró a vacío, se recogió en DCM, y se lavó con ácido clorhídrico acuoso diluido (1 N) y con salmuera, se secó, y se concentró a vacío para dar el compuesto del título bruto. La purificación se logró mediante cromatografía sobre sílice (gradiente de elución: hexano:EtOAc 9:1 hasta hexano:EtOAc 1:1) para dar el compuesto del título (2,80 g, 92% de pureza, 90% de rendimiento).

UPLC-MS (Método 3): RT = 1,51 min.; m/z = 513,41 (M+H).

1 H-RMN (400 MHz, d6-DMSO): δ = 8,29 (d, 1 H), 7,74 (d, 1 H), 7,50 - 7,56 (m, 8H), 7,31 (d, 2H), 4,33 (q, 2H), 2,28 - 2,39 (m, 4H), 1,88 - 1,99 (m, 1 H), 1,68 - 1,80 (m, 1 H), 1,26 - 1,29 (m, 9H), 1,08 (br s, 3H).

30 Ejemplo Intermedio Int-5:

- (1-{4-[3-Fenil-6-metoxiimidazo[1,2-b]piridazin-2-il]-fenil}ciclobutil)carbamato de terc-butilo



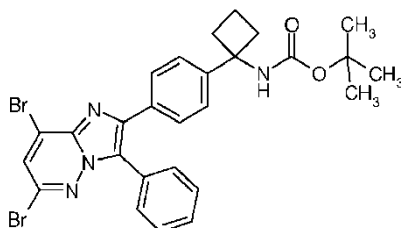
Una mezcla de bruto (1-{4-[bromo(fenil)acetil]fenil}ciclobutil)carbamato de terc-butilo, que se preparó de una manera análoga a la descrita para el Ejemplo Intermedio Int-1-A (0,67 g, 1,50 mmoles), 3-amino-6-metoxipiridazina (nº de Registro CAS 7252-84-8, 0,23 g, 1,80 mmoles, 1,2 eq.), N,N-diisopropiletilamina (0,74 ml, 1,50 mmoles, 1,0 eq.) y tamices moleculares 3Å activados en polvo (10 g) en isopropanol (78 ml) se calentó a la temperatura de reflujo durante 8 h. Después de enfriar, la mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite. La Celite se lavó con DCM, y los orgánicos combinados se lavaron con agua, se secaron con sulfato de sodio, y se concentraron a presión reducida para dar (1-{4-[3-fenil-6-metoximidazo[1,2-b]piridazin-2-il]fenil}ciclobutil)carbamato de terc-butilo (0,55 g, 78% de rendimiento).

UPLC-MS (Método 3): RT = 1,52 min.; m/z (intensidad rel.) 471 (95, (M+H)⁺), 943 (100, 2M+H)⁺; ES- m/z (intensidad rel.) 469 (20, (M-H)⁻).

¹H-RMN (d₆-DMSO): δ 1,00-1,20 (br s, 3H), 1,20-1,37 (br s, 6H), 1,65-1,81 (br s, 1H), 1,85-2,00 (m, 1 H), 2,25-2,38 (m, 4H), 3,80 (s, 3H), 6,92 (d, J=9,6 Hz, 1 H), 7,28 (d, J=8,5 Hz, 2H), 7,37-7,59 (m, 8H), 8,50 (d, J=9,6 Hz, 1 H).

Ejemplo Intermedio Int-6:

(1-{4-[3-Fenil-6,8-dibromoimidazo[1,2-b]piridazin-2-il]fenil}ciclobutil)carbamato de terc-butilo



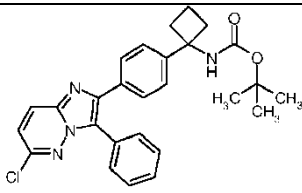
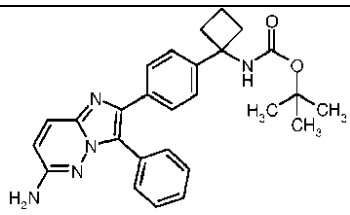
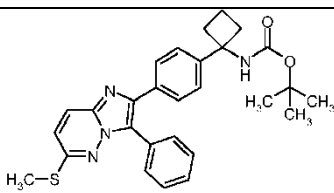
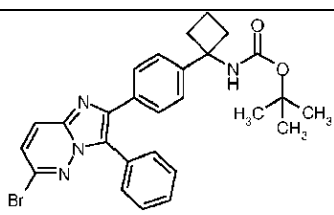
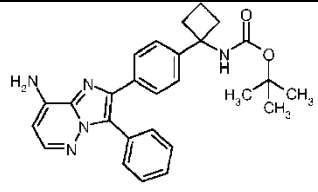
Una mezcla de (1-{4-[bromo(fenil)acetil]fenil}ciclobutil)carbamato de terc-butilo bruto, que se preparó de una manera análoga a la descrita para el Ejemplo Intermedio Int-1-A (5,80 g, 13,1 mmoles), 3-amino-4,6-dibromopiridazina (nº de Registro CAS 1206487-35-5, 3,96 g, 15,7 mmoles, 1,2 eq.), N,N-diisopropiletilamina (2,3 ml, 13,0 mmoles, 1,0 eq.) y tamices moleculares 3Å activados en polvo (10 g) en isopropanol (70 ml) se calentó a la temperatura de reflujo durante 8 h. Después de enfriar, la mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite. La Celite se lavó con DCM, y los orgánicos combinados se lavaron con agua, se secaron con sulfato de sodio, y se concentraron a presión reducida. El material restante se purificó usando MPLC (Biotage Isolera; cartucho SNAP de 100 g: 100% de hexano 2,0 min., gradiente hasta 75% de hexano/25% de EtOAc 2,5 min., 75% de hexano/25% de EtOAc 4,5 min., gradiente hasta 50% de hexano/50% de EtOAc 2 min., 50% de hexano/50% de EtOAc 4,5 min., gradiente hasta 100% de EtOAc 2,5 min., 100% de EtOAc 5,7 min.) para dar (1-{4-[3-fenil-6,8-dibromoimidazo[1,2-b]piridazin-2-il]fenil}ciclobutil)carbamato de terc-butilo parcialmente purificado (2,65 g, ~82% puro, 28% de rendimiento):

UPLC-MS (Método 3): RT = 1,67 min.; m/z (intensidad rel.) 597 (50, (M+H)⁺).

¹H-RMN (d₆-DMSO): δ 1,00-1,20 (br s, 3H), 1,20-1,37 (br s, 6H), 1,65-1,81 (m, 1 H), 1,85-2,00 (m, 1 H), 2,25-2,38 (m, 4H), 3,80 (s, 3H), 6,92 (d, J=9,6 Hz, 1 H), 7,28 (d, J=8,5 Hz, 2H), 7,37-7,59 (m, 8H), 8,50 (d, J=9,6 Hz, 1 H).

Los siguientes ejemplos se prepararon de una manera análoga al Ejemplo Intermedio Int-6. haciendo reaccionar la amina apropiada con (1-{4-[bromo(fenil)acetil]fenil}ciclobutil)carbamato de terc-butilo [preparado de una manera análoga a la descrita para el Ejemplo Intermedio Int-1A]

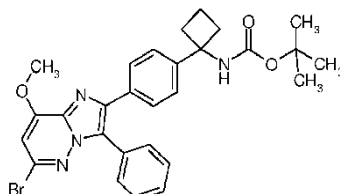
Ejemplo Intermedio	Estructura/Nombre	Caracterización
Int-6.1	{1-[4-(8-Bromo-6-cloro-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il]fenil}ciclobutil}carbamato de terc-butilo	UPLC-MS (Método 3): RT = 1,65 min.; m/z (intensidad rel.) 553 (90, (M+H) ⁺).

Ejemplo Intermedio	Estructura/Nombre	Caracterización
Int-6.2	 {1-[4-(6-Cloro-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)fenil]ciclobutil}carbamato de terc-butilo	UPLC-MS (Método 3): RT = 1,54 min.; m/z (intensidad rel.) 475 (100, (M+H)⁺), 949 (50, (2M+H)⁺). 1H-RMN (d6-DMSO): δ 0,99-1,35 (br m, 9H), 1,65-1,80 (m, 1H), 1,86-2,01 (m, 1H), 2,26-2,39 m, 4H), 7,29 (d, J=8,5 Hz, 2H), 7,38 (d, J=9,4, 1H), 7,45-7,60 (m, 7H), 8,25 (d, J=9,4 Hz, 1H).
Int-6.3	 {1-[4-(6-Amino-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)fenil]ciclobutil}carbamato de terc-butilo	UPLC-MS (Método 3): RT = 1,32 min.; m/z (intensidad rel.) 456 (100, (M+H)⁺), 911 (50, (2M+H)⁺); ES- m/z (intensidad rel.) 454 (100, (M-H)⁻), 911 (10, (2M-H)⁻). 1H-RMN (d6-DMSO): δ 1,00-1,35 (br m, 9H), 1,65-1,77 (m, 1H), 1,86-1,88 (m, 1H), 2,24-2,38 (m, 4H), 6,27 (s, 2H), 6,64 (d, J=9,6 Hz, 1H), 7,29 (d, J=8,3 Hz, 2H), 7,37-7,50 (m, 7H), 7,74 (d, J=9,4 Hz, 1H).
Int-6.4	 (1-[4-[6-(Metilsulfanil)-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il]fenil]ciclobutil}carbamato de terc-butilo	UPLC-MS (Método 3): RT = 1,60 min.; m/z (intensidad rel.) 487 (100, (M+H)⁺), 973 (30, (2M+H)⁺). 1H-RMN (d6-DMSO): δ 1,00-1,37 (br m, 9H), 1,68-1,79 (m, 1H), 1,88-2,00 (m, 1H), 2,27-2,38 (m, 4H), 2,43 (s, 3H), 7,18 (d, J=9,6 Hz, 1H), 7,29 (d, J=8,3 Hz, 2H), 7,40-7,49 (m, 3H), 7,52 (d, J=8,3 Hz, 2H), 7,57 (dm; J=7,6 Hz, 2H), 7,98 (9,6 Hz, 1H).
Int-6.5	 {1-[4-(6-Bromo-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)fenil]ciclobutil}carbamato de terc-butilo	UPLC-MS (Método 3): RT = 1,55 min.; m/z (intensidad rel.) 519 (90, (M+H)⁺). 1H-RMN (d6-DMSO): δ 0,98-1,32 (m, 9H), 1,65-1,79 (m, 1H), 1,85-2,00 (m, 2H), 2,26-2,39 (m, 4H), 7,29 (d, J=8,5 Hz, 2H), 7,45 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,47-7,57 (m, 7H), 8,14 (9,4 Hz, 1H).
Int-6.6	 {1-[4-(8-Amino-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)fenil]ciclobutil}carbamato de terc-butilo	UPLC-MS (Método 3): RT = 1,39 min.; m/z (intensidad rel.) 456 (100, (M+H)⁺), 911 (20, (M+H)⁺); ES- m/z (intensidad rel.) 454 (90, (M-H)⁻).

Ejemplo Intermedio	Estructura/Nombre	Caracterización
	de terc-butilo	

Ejemplo Intermedio Int-7:

(1-{4-[3-fenil-6-bromo-8-metoxiimidazo[1,2-b]piridazin-2-il]-fenil}ciclobutil)carbamato de terc-butilo

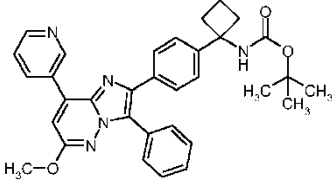
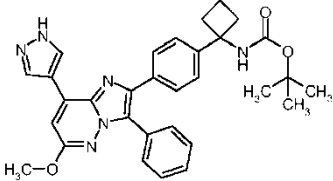


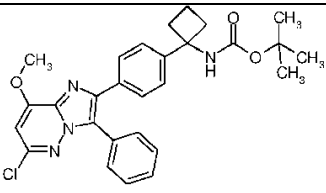
- 5 Una disolución de (1-{4-[3-fenil-6,8-dibromoimidazo[1,2-b]piridazin-2-il]fenil}ciclobutil)carbamato de terc-butilo que se preparó de una manera análoga a la descrita para el Ejemplo Intermedio Int-6 (0,10 g, 0,17 mmoles en MeOH (3 ml) se enfrió con un baño de hielo, y se trató gota a gota con metóxido de sodio (0,5 M en MeOH, 0,40 ml, 0,20 mmoles, 1,2 eq.). La disolución resultante se dejó calentar hasta la temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente
- 10 durante 2 h, después de lo cual se añadió metóxido de sodio adicional (0,5 M en metanol, 0,40 ml, 0,20 mmoles, 1,2 eq.). La disolución resultante se dejó calentar hasta la temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, después de lo cual se añadió metóxido de sodio adicional (0,5 M en MeOH, 0,40 ml, 0,20 mmoles, 1,2 eq.). La disolución resultante se añadió a agua con hielo, y la mezcla acuosa se extrajo con DCM (3 x 25 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄ anh.), y se concentraron a presión reducida para dar (1-{4-[3-fenil-6-bromo-8-metoxiimidazo[1,2-b]piridazin-2-il]fenil}ciclobutil)carbamato de terc-butilo impuro (102 mg, ~78% puro).
- 15 Este material se usó sin purificación adicional:

UPLC-MS (Método 3): RT = 1,67 min.; m/z (intensidad rel.) 549 (90, (M+H)⁺).

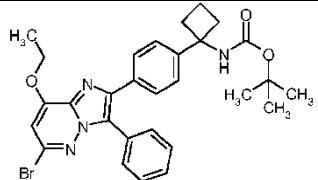
¹H-RMN (d₆-DMSO): δ 1,00-1,20 (br s, 3H), 1,20-1,37 (br s, 6H), 1,65-1,81 (br s, 1 H), 1,85-2,00 (m, 1 H), 2,25-2,38 m, 4H), 3,80 (s, 3H), 6,92 (d, J=9,6 Hz, 1 H), 7,28 (d, J=8,5 Hz, 2H), 7,37-7,59 (m, 8H), 8,50 (d, J=9,6 Hz, 1 H).

- 20 Los siguientes ejemplos se prepararon de una manera análoga al Ejemplo Intermedio Int-7 haciendo reaccionar el carbamato apropiado con metóxido de sodio en metanol

Ejemplo Intermedio	Estructura/Nombre	Caracterización
Int-7.1	 (1-{4-[6-Metoxi-3-fenil-8-(piridin-3-il)imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]fenil}ciclobutil)carbamato de terc-butilo	UPLC-MS (Método 3): RT = 1,62 min.; m/z (intensidad rel.) 548 (100, (M+H) ⁺).
Int-7.2	 (1-{4-[6-Metoxi-3-fenil-8-(1H-pirazol-4-il)imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]fenil}ciclobutil)carbamato de terc-butilo	UPLC-MS (Método 3): RT = 1,60 min.; m/z (intensidad rel.) 537 (100, (M+H) ⁺); ES- m/z (intensidad rel.) 535 (100, (M-H) ⁻).

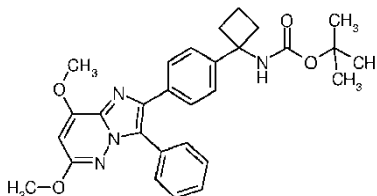
Ejemplo Intermedio	Estructura/Nombre	Caracterización
Int-7.3	 {1-[4-(6-Cloro-8-metoxi-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)fenil]ciclobutil}carbamato de terc-butilo	UPLC-MS (Método 3): RT = 1,53 min.; m/z (intensidad rel.) 505 (100, (M+H)⁺); ES- m/z (intensidad rel.) 503 (10, (M-H)⁻). 1H-RMN (d6-DMSO): δ 1,00-1,34 (br m, 9H), 1,66-1,79 (br s, 1H), 1,88-1,99 (m, 1H), 2,26-2,38 m, 4H), 6,95 (s, 1H), 7,27 (d, J=8,6 Hz, 2H), 7,45-7,54 (m, 8H).

Los siguientes ejemplos se prepararon de una manera análoga al Ejemplo Intermedio Int-7. haciendo reaccionar el carbamato apropiado con etóxido de sodio en etanol.

Ejemplo Intermedio	Estructura/Nombre	Caracterización
Int-7.4	 {1-[4-(6-Bromo-8-etoxi-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)fenil]ciclobutil}carbamato de terc-butilo	UPLC-MS (Método 3): RT = 1,61 min.; m/z (intensidad rel.) 563 (90, (M+H)⁺) ES- m/z (intensidad rel.) 561 (5, (M-H)⁻).

5 Ejemplo Intermedio Int-8:

(1-{4-[3-Fenil-6,8-dimetoxiimidazo[1,2-b]piridazin-2-il]fenil}ciclobutil)carbamato de terc-butilo



Una disolución de (1-{4-[3-fenil-6,8-dibromoimidazo[1,2-b]piridazin-2-il]fenil}ciclobutil)carbamato de terc-butilo, que se preparó de una manera análoga a la descrita para el Ejemplo Intermedio Int-6 (0,66 g, 1,10 mmoles), en MeOH (10 ml), se trató gota a gota con metóxido de sodio (0,5 M en MeOH, 11,0 ml, 5,51 mmoles, 5,0 eq.), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La disolución resultante se irradió a 120°C en un aparato de microondas durante 90 minutos. La disolución resultante se añadió a agua con hielo, y la mezcla acuosa se extrajo con DCM (3 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄ anh.), y se concentraron a presión reducida. El material resultante se purificó usando MPLC (Biotage Isolera; cartucho SNAP de 10 g: 100% de hexano 2,0 min., gradiente hasta 70% de hexano/30% de DCM 3 min., 70% de hexano/30% de DCM 3 min., gradiente hasta 50% de hexano/50% de DCM 4 min., 50% de hexano/50% de DCM 3,5 min., gradiente hasta 95% de hexano/5% de DCM 5,5 min., 95% de hexano/5% de DCM 5,5 min.) para dar (1-{4-[3-fenil-6,8-dimetoxiimidazo[1,2-b]piridazin-2-il]fenil}ciclobutil)carbamato de terc-butilo (0,19 g, 34%) seguido de (1-{4-[3-fenil-6,8-dimetoxiimidazo[1,2-b]piridazin-2-il]fenil}ciclobutil)carbamato de metilo (0,029 g, 5,4%).

(1-{4-[3-Fenil-6,8-dimetoxiimidazo[1,2-b]piridazin-2-il]fenil}ciclobutil)carbamato de terc-butilo:

UPLC-MS (Método 3): RT = 1,53 min.; m/z (intensidad rel.) 501 (50, (M+H)⁺).

1 H-RMN (d6-DMSO): δ 1,00-1,18 (br s, 3H), 1,22-1,35 (br s, 6H), 1,67-1,79 (br s, 1 H), 1,87-1,98 (br s, 1 H), 2,27-2,37 (m, 4H), 3,77 (s, 3H), 4,20 (s, 3H), 6,41 (s, 1 H), 7,26 (d, J=8,3 Hz, 2H), 7,38-7,48 (m, 5H), 7,52-7,56 (m, 2H).

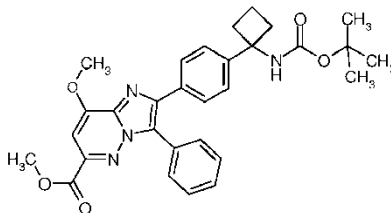
(1-{4-[3-Fenil-6,8-dimetoxiimidazo[1,2-b]piridazin-2-il]fenil}-ciclobutil)carbamato de metilo:

UPLC-MS (Método 3): RT = 1,36 min.; m/z (intensidad rel.) 459 (70, (M+H)⁺); ES-m/z (intensidad rel.) 457 (10, (M-H)⁻).

5 1 H-RMN (d6-DMSO): δ 1,66-1,81 (m, 1 H), 1,86-2,02 (br s, 1 H), 2,35 (br t, J=7,3 Hz, 4H), 3,41 (br s, 3H), 3,76 (s, 3H), 4,20 (s, 3H), 6,41 (s, 1 H), 7,26 (d, J=8,3 Hz, 2H), 7,38-7,51 (m, 5H), 7,51-7,57 (m, 2H), 7,87 (br s, 1 H).

Ejemplo Intermedio Int-9:

2-(4-{1-[(terc-Butoxicarbonil)amino]ciclobutil}fenil)-8-metoxi-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-6-carboxilato de metilo



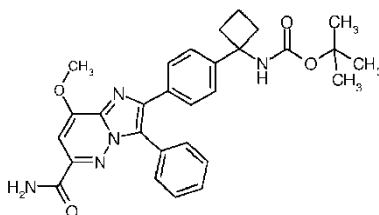
10 A una disolución de (1-{4-[3-fenil-6-bromo-8-metoxiimidazo[1,2-b]piridazin-2-il]fenil}ciclobutil)carbamato de terc-butilo, que se preparó de una manera análoga a la descrita para el Ejemplo Intermedio Int-7 (0,41 g, 0,75 mmoles) en MeOH (10 ml) y THF (1 ml) en un autoclave, se añadió dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio(II) (0,12 g, 0,15 mmoles, 0,20 equiv.) y trietilamina (0,11 ml, 0,82 mmoles, 1,1 equiv.). El autoclave se inundó con CO (aproximadamente 5 bares) tres veces, después se presurizó con CO (5,2 bares), se agitó a temperatura ambiente
15 30 min., y se colocó brevemente en una atmósfera reducida (0,06 bares). El autoclave se presurizó entonces con CO (5,9 bares a 20°C), se calentó hasta 110°C, y se agitó a esta temperatura durante 22 h. La disolución resultante se concentró a presión reducida. El material resultante se cristalizó en MeOH para dar 2-(4-{1-[(terc-butoxicarbonil)amino]ciclobutil}fenil)-8-metoxi-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-6-carboxilato de metilo (0,34 g, 85%):

20 UPLC-MS (Método 3): RT = 1,46 min.; m/z (intensidad rel.) 529 (70, (M+H)⁺); ES-m/z (intensidad rel.) 527 (5, (M-H)⁻).

1 H-RMN (d6-DMSO): δ 1,00-1,18 (br s, 3H), 1,22-1,35 (br s, 6H), 1,67-1,79 (br s, 1 H), 1,87-1,98 (br s, 1 H), 2,27-2,37 (m, 4H), 3,77 (s, 3H), 4,20 (s, 3H), 6,41 (s, 1 H), 7,26 (d, J=8,3 Hz, 2H), 7,38-7,48 (m, 5H), 7,52-7,56 (m, 2H).

Ejemplo Intermedio Int-10:

25 {1-[4-(6-Carbamoil-8-metoxi-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)fenil]ciclobutil}carbamato de terc-butilo (Enfoque 1)

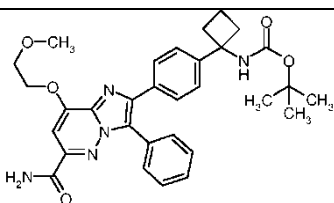


Una mezcla de 2-(4-{1-[(terc-butoxicarbonil)amino]ciclobutil}fenil)-8-metoxi-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-6-carboxilato de metilo, que se preparó de una manera análoga a la descrita para el Ejemplo Intermedio Int-9 (0,20 g, 0,38 mmoles) en una disolución de amoníaco en MeOH (7 N, 15 ml) y THF (1 ml), se irradió en un aparato de microondas a 130°C durante 90 min. Los sólidos se recogieron mediante filtración para dar {1-[4-(6-carbamoil-8-metoxi-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)fenil]ciclobutil}carbamato de terc-butilo (0,12 g, 63%):
30

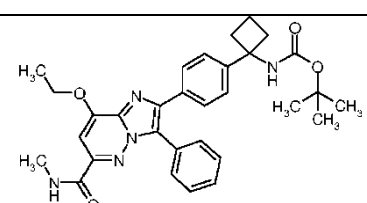
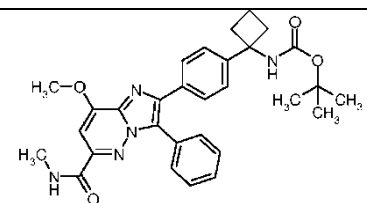
UPLC-MS (Método 3): RT = 1,30 min.; m/z (intensidad rel.) 514 (70, (M+H)⁺); ES-m/z (intensidad rel.) 512 (90, (M-H)⁻).

35 1 H-RMN (d6-DMSO): δ 1,00-1,20 (br s, 3H), 1,20-1,39 (br s, 6H), 1,65-1,81 (br s, 1 H), 1,86-2,02 (br m, 1 H), 2,28-2,39 (m, 4H), 3,77 (s, 3H), 4,13 (s, 3H), 7,15 (s, 1 H), 7,30 (d, J=8,3 Hz, 2H), 7,41-7,55 (m, 7H), 7,56-7,62 (m, 2H), 7,82 (br s, 1 H).

Los siguientes ejemplos se prepararon de una manera análoga al Ejemplo Intermedio Int-10, haciendo reaccionar el carbamato apropiado con una disolución de amoníaco en MeOH:

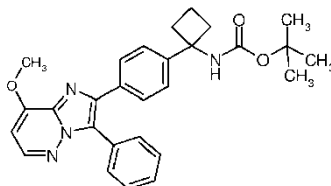
Ejemplo Intermedio	Estructura/Nombre	Caracterización
Int-10.1	 (1-{4-[6-Carbamoil-8-(2-metoxietoxi)-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il]fenil}ciclobutil)carbamato de terc-butilo	UPLC-MS (Método 3): RT = 1,29 min.; m/z (intensidad rel.) 558 (100, (M+H) ⁺); ES- m/z (intensidad rel.) 556 (100, (M-H)).

Los siguientes ejemplos se prepararon de una manera análoga al Ejemplo Intermedio Int-10, haciendo reaccionar el carbamato apropiado con una disolución de metilamina en MeOH:

Ejemplo Intermedio	Estructura/Nombre	Caracterización
Int-10.2	 (1-{4-[8-Etoxi-6-(metilcarbamoil)-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il]fenil}ciclobutil)carbamato de terc-butilo	UPLC-MS (Método 3): RT = 1,42 min.; m/z (intensidad rel.) 542 (70, (M+H) ⁺); ES- m/z (intensidad rel.) 540 (30, (M-H)).
Int-10.3	 (1-{4-[8-Metoxi-6-(metilcarbamoil)-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il]fenil}ciclobutil)carbamato de terc-butilo	UPLC-MS (Método 3): RT = 1,35 min.; m/z (intensidad rel.) 527 (70, (M+H) ⁺); ES- m/z (intensidad rel.) 525 (20, (M-H)).

5 Ejemplo Intermedio Int-11:

{1-[4-(8-Metoxi-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)-fenil]ciclobutil}carbamato de terc-butilo

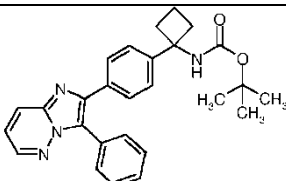
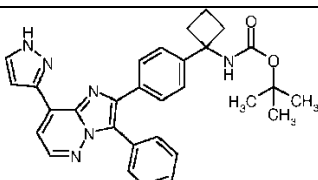
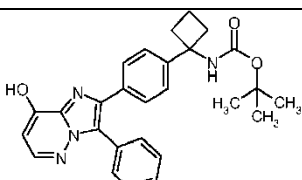
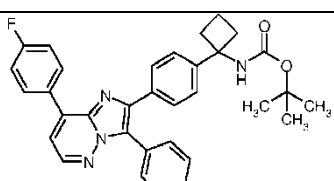


A una mezcla de (1-{4-[3-fenil-6-bromo-8-metoxiimidazo[1,2-b]piridazin-2-il]fenil}ciclobutil)carbamato de terc-butilo, que se preparó de una manera análoga a la descrita para el Ejemplo Intermedio Int-7 (0,075 g, 0,14 mmoles) y paladio al 5% sobre carbono (0,007 g) en DMF (1 ml), se añadió una disolución de formiato de sodio (0,074 g, 1,09 mmoles, 8,0 eq.) en agua (0,2 ml). La mezcla resultante se agitó a 80°C durante 3 h, se diluyó con MeOH (10 ml), y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La disolución resultante se filtró a través de un filtro de membrana, y los sólidos se lavaron con MeOH (1 ml). La disolución resultante se diluyó con EtOAc (25 ml), se lavó con agua (2 x

25 ml), se secó (Na_2SO_4 anh.), y se concentró a presión reducida para dar {1-[4-(8-metoxi-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)fenil]ciclobutil}carbamato de terc-butilo con aproximadamente 75% de pureza (0,058 g, 90%):

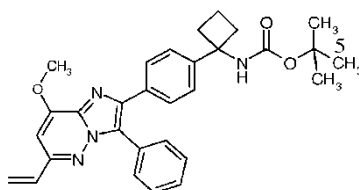
UPLC-MS (Método 3): RT = 1,44 min.; m/z (intensidad rel.) 471 (100, $(\text{M}+\text{H})^+$); ES-m/z (intensidad rel.) 512 (90, $(\text{M}-\text{H})^-$).

- 5 Los siguientes ejemplos se prepararon de una manera análoga al Ejemplo Intermedio Int-11, haciendo reaccionar el carbamato apropiado con formiato de sodio y un catalizador de paladio

Ejemplo Intermedio	Estructura/Nombre	Caracterización
Int-11.1	 {1-[4-(3-Fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)fenil]ciclobutil}carbamato de terc-butilo	UPLC-MS (Método 3): RT = 1,33 min.; m/z (intensidad rel.) 441 (100, $(\text{M}+\text{H})^+$), 881 (50, $(2\text{M}+\text{H})^+$); ES- m/z (intensidad rel.) 439 (100, $(\text{M}-\text{H})^-$), 879 (10, $(2\text{M}-\text{H})^-$).
Int-11.2	 (1-{4-[3-Fenil-8-(1H-pirazol-3-il)imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]fenil}ciclobutil)carbamato de terc-butilo	UPLC-MS (Método 3): RT = 1,49 min.; m/z (intensidad rel.) 507 (100, $(\text{M}+\text{H})^+$); ES- m/z (intensidad rel.) 505 (100, $(\text{M}-\text{H})^-$).
Int-11.3	 {1-[4-(8-Hidroxi-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)fenil]ciclobutil}carbamato de terc-butilo	UPLC-MS (Método 3): RT = 0,83 min.; m/z (intensidad rel.) 457 (100, $(\text{M}+\text{H})^+$), 913 (70, $(2\text{M}+\text{H})^+$); ES- m/z (intensidad rel.) 455 (100, $(\text{M}-\text{H})^-$).
Int-11.4	 (1-{4-[8-(4-Fluorofenil)-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il]fenil}ciclobutil)carbamato de terc-butilo	UPLC-MS (Método 3): RT = 1,49 min.; m/z (intensidad rel.) 535 (100, $(\text{M}+\text{H})^+$); ES- m/z (intensidad rel.) 533 (100, $(\text{M}-\text{H})^-$).

Ejemplo Intermedio Int-12:

{1-[4-(8-Metoxi-3-fenil-6-vinilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)-fenil]ciclobutil}carbamato de terc-butilo

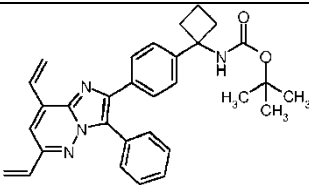
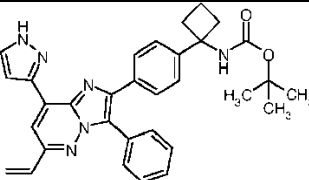


Una mezcla de (1-{4-[3-fenil-6-bromo-8-metoximidazo[1,2-b]piridazin-2-il]fenil}ciclobutil)carbamato de terc-butilo, que se preparó de una manera análoga a la descrita para el Ejemplo Intermedio Int-7 (0,30 g, 0,54 mmoles) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,006 g, 0,005 mmoles, 10% en moles) en 1,2-dimetoxietano (4 ml), se agitó en una atmósfera de argón durante 10 min., después se trató secuencialmente con K_2CO_3 (0,075 g, 0,54 mmoles, 1,0 eq.), agua (1,5 ml) y complejo de piridina con anhídrido de ácido vinilborónico (preparado como se describe en J. Org. Chem. 2002, 67, 4968; 0,13 g, 0,54 mmoles, 1,0 eq.). La mezcla resultante se calentó a la temperatura de reflujo durante 16 h, y después se añadió a agua (15 ml). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (25 ml), se secaron (Na_2SO_4), y se concentraron a presión reducida. El material resultante se purificó usando MPLC (Biotage Isolera; cartucho Snap de 10 g, 100% de hexano 1,5 min., gradiente hasta 80% de hexano/20% de EtOAc 1,0 min., 80% de hexano/20% de EtOAc 2,0 min., gradiente hasta 50% de hexano/50% de EtOAc 3,0 min., 50% de hexano/50% de EtOAc 4,0 min., gradiente hasta 100% de EtOAc 4,5 min., 100% de EtOAc 7,7 min.), para dar {1-[4-(8-metoxi-3-fenil-6-vinilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il]fenil}ciclobutil}carbamato de terc-butilo (0,25 g, 92%):

UPLC-MS (Método 3): RT = 1,55 min.; m/z (intensidad rel.) 497 (100, $(M+H)^+$); ES-m/z (intensidad rel.) 495 (10, $(M-H)^-$).

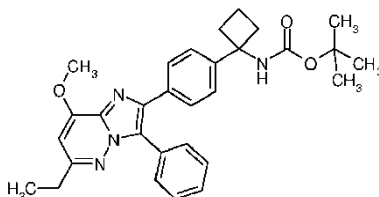
1H -RMN (d_6 -DMSO): δ 0,80-1,37 (br m, 9H), 1,65-1,80 (br s, 1 H), 1,85-2,01 (br m, 1 H), 2,27-2,37 (m, 4H), 4,02 (s, 3H), 5,63 (d, J=11,3 Hz, 1 H), 6,27 (d, J=17,7 Hz, 1 H), 6,64 (dd, J=10,0, 17,7 Hz, 1 H), 7,04 (s, 1 H), 7,27 (d, J=8,5 Hz, 2H), 7,42-7,55 (m, 8H).

Los siguientes ejemplos se prepararon de una manera análoga al Ejemplo Intermedio Int-12, haciendo reaccionar el carbamato apropiado con complejo de piridina con anhídrido de ácido vinilborónico

Ejemplo Intermedio	Estructura/Nombre	Caracterización
Int-12.1	 {1-[4-(3-Fenil-6,8-divinilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il]fenil}ciclobutil}carbamato de terc-butilo	UPLC-MS (Método 3): RT = 1,71 min.; m/z (intensidad rel.) 493 (100, $(M+H)^+$), 985 (80, $(2M+H)^+$); ES-m/z (intensidad rel.) 491 (10, $(M-H)^-$).
Int-12.2	 (1-{4-[3-Fenil-8-(1H-pirazol-3-il)-6-vinilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il]fenil}ciclobutil)carbamato de terc-butilo	UPLC-MS (Método 3): RT = 1,59 min.; m/z (intensidad rel.) 533 (100, $(M+H)^+$); ES- m/z (intensidad rel.) 531 (100, $(M-H)^-$).

Ejemplo Intermedio Int-13:

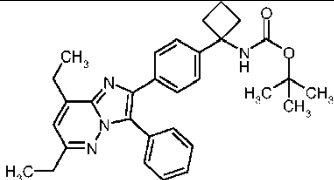
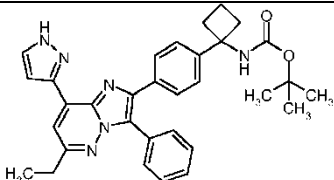
{1-[4-(6-Etil-8-metoxi-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)-fenil}ciclobutil}carbamato de terc-butilo



Una disolución de {1-[4-(8-metoxi-3-fenil-6-vinilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il]fenil}ciclobutil}carbamato de terc-butilo, que se preparó de una manera análoga a la descrita para el Ejemplo Intermedio Int-12 (0,20 g, 0,40 mmoles) en metanol (8 ml), se hidrogenó usando un reactor de flujo H-Cube (cartucho de Pd/C). La disolución resultante se concentró a presión reducida para dar {1-[4-(6-etil-8-metoxi-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il]fenil}ciclobutil}carbamato de terc-butilo (0,20 g, 100%):

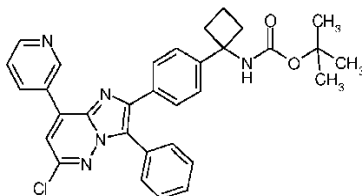
1 H-RMN (d6-DMSO): δ 1,08-1,35 (br m, 9H), 1,19 (t, J=7,5 Hz, 3H), 1,66-1,83 (br s, 1 H), 1,85-2,03 (br m, 1 H), 2,26-2,37 (m, 4H), 2,68 (q, J=7,5 Hz, 2H), 4,05 (s, 3H), 6,70 (s, 1 H), 7,26 (d, J=8,5 Hz, 2H), 7,41-7,53 (m, 8H).

5 Los siguientes ejemplos se prepararon de una manera análoga al Ejemplo Intermedio Int-13, mediante hidrogenación del carbamato apropiado usando un reactor de flujo H-Cube

Ejemplo Intermedio	Estructura/Nombre	Caracterización
Int-13.1	 {1-[4-(6,8-Dietil-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)fenil]ciclobutil}carbamato de terc-butilo	UPLC-MS (Método 3): RT = 1,77 min.; m/z (intensidad rel.) 497 (100, (M+H) ⁺).
Int-13.2	 (1-[4-[6-Etil-3-fenil-8-(1H-pirazol-3-il)imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]fenil]ciclobutil)carbamato de terc-butilo	UPLC-MS (Método 3): RT = 1,62 min.; m/z (intensidad rel.) 535 (100, (M+H) ⁺); ES- m/z (intensidad rel.) 533 (50, (M-H) ⁻).

Ejemplo Intermedio Int-14:

(1-[4-[6-Cloro-3-fenil-8-(piridin-3-il)imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]fenil]ciclobutil)carbamato de terc-butilo

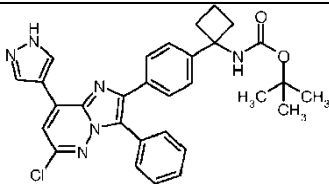


- 10 Una mezcla de {1-[4-(8-bromo-6-cloro-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)fenil]ciclobutil}carbamato de terc-butilo, que se preparó de una manera análoga a la descrita para el Ejemplo Intermedio Int-7.1 (0,15 g, 0,27 mmoles), ácido 3-piridinborónico (0,040 g, 0,33 mmoles, 1,2 equiv.), dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfina)ferrocenopaladio(II) (0,022 g, 0,03 mmoles, 0,1 equiv.), Na₂CO₃ (0,086 g, 0,81 mmoles, 3,0 equiv.), en dioxano (2,9 ml) y agua (0,4 ml), se burbujeó con Ar, después se colocó en una atmósfera de argón, y se irradió en un aparato de microondas a 105°C
- 15 durante 90 min. La mezcla de reacción se añadió entonces a una mezcla de agua (10 ml), una disolución acuosa saturada de NH₄Cl (10 ml) y CH₂Cl₂ (20 ml). La mezcla resultante se agitó enérgicamente durante 30 minutos. La fase orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄ anh.), y se concentró a presión reducida. El material resultante se purificó usando MPLC (Biotage Isolera; cartucho Snap de 10 g, 100% de hexano 2,0 min., gradiente hasta 80% de hexano/20% de EtOAc 1,0 min., 80% de hexano/20% de EtOAc 3,0 min., gradiente hasta 50% de hexano/50% de EtOAc 2,5 min., 50% de hexano/50% de EtOAc 3,5 min., gradiente hasta 100% de EtOAc 3,0 min., 100% de EtOAc 4,8 min.), para dar (1-[4-[6-cloro-3-fenil-8-(piridin-3-il)imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]fenil]ciclobutil)carbamato de terc-butilo (0,046 g, 31%):

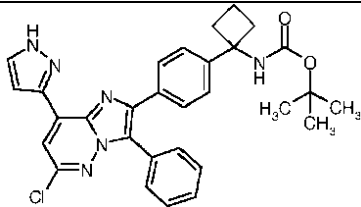
UPLC-MS (Método 3): RT = 1,62 min.; m/z (intensidad rel.) 552 (100, (M+H)⁺); ES-m/z (intensidad rel.) 550 (10, (M-H)⁻).

- 25 1 H-RMN (d6-DMSO): δ 0,98-1,37 (br m, 9H), 1,66-1,81 (br s, 1 H), 1,85-2,00 (br m, 1 H), 2,27-2,38 (m, 4H), 7,31 (d, J=8,5 Hz, 2H), 7,49-7,58 (m, 7H), 7,64 (ddd, J=7,0, 4,7, 0,8 Hz, 1 H), 7,85 (s, 1 H), 8,75 (ddd, J=4,9, 1,5 Hz, 1 H), 8,81 (dt aparente, J=8,1, 1,9 Hz, 1 H), 9,56 (dd, J= 2,3, 0,6 Hz, 1 H).

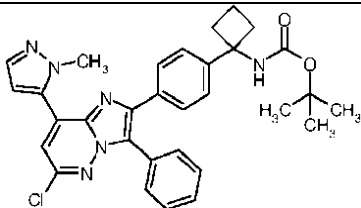
Los siguientes ejemplos se prepararon de una manera análoga al Ejemplo Intermedio Int-14. haciendo reaccionar el carbamato apropiado con ácido [1-(terc-butoxicarbonil)-1H-pirazol-4-il]borónico

Ejemplo Intermedio	Estructura/Nombre	Caracterización
Int-14.1	 (1-{4-[6-Chloro-3-fenil-8-(1H-pirazol-4-il)imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]fenil}ciclobutil)carbamato de terc-butilo	UPLC-MS (Método 3): RT = 1,55 min.; m/z (intensidad rel.) 541 (100, (M+H) ⁺); ES- m/z (intensidad rel.) 539 (80, (M-H) ⁻).

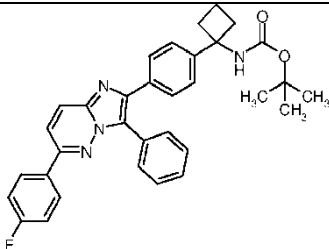
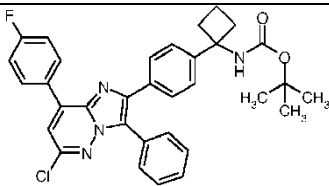
Los siguientes ejemplos se prepararon de una manera análoga al Ejemplo Intermedio Int-14. haciendo reaccionar el carbamato apropiado con ácido [1-(terc-butoxicarbonil)-1H-pirazol-5-il]borónico

Ejemplo Intermedio	Estructura/Nombre	Caracterización
Int-14.2	 (1-{4-[6-Chloro-3-fenil-8-(1H-pirazol-3-il)imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]fenil}ciclobutil)carbamato de terc-butilo	UPLC-MS (Método 3): RT = 1,59 min.; m/z (intensidad rel.) 541 (100, (M+H)⁺); ES- m/z (intensidad rel.) 539 (50, (M-H)⁻). ¹H-RMN (d6-DMSO): δ 1,00-1,37 (br m, 9H), 1,68-1,80 (br s, 1H), 1,88-2,00 (br m, 1H), 2,30-2,38 (m, 3H), 7,32 (d, J=8,6 Hz, 2H), 7,49-7,56 (m, 5H), 7,61 (br d, J=8,1 Hz, 2H), 7,20-7,70 (m, 2H), 7,98 (br s, 1H).

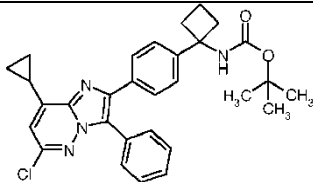
- 5 Los siguientes ejemplos se prepararon de una manera análoga al Ejemplo Intermedio Int-14. haciendo reaccionar el carbamato apropiado con ácido (1-metil-1 H-pirazol-5-il)borónico

Ejemplo Intermedio	Estructura/Nombre	Caracterización
Int-14.3	 (1-{4-[6-Chloro-8-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il]fenil}ciclobutil)carbamato de terc-butilo	UPLC-MS (Método 3): RT = 1,59 min.; m/z (intensidad rel.) 555 (80, (M+H)⁺); ES- m/z (intensidad rel.) 553 (20, (M-H)⁻). ¹H-RMN δ (d6-DMSO): 1,00-1,37 (br m, 9H), 1,65-1,80 (br s, 1H), 1,85-1,89 (br m, 1H), 2,26-2,38 (m, 4H), 4,05 (s, 3H), 6,92 (br s, 0,7 H), 7,30 (d, J=8,5 Hz, 2H), 7,49-7,57 (m, 8H), 7,64 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,20-7,70 (m, 2H), 7,96 (s, 0,3H).

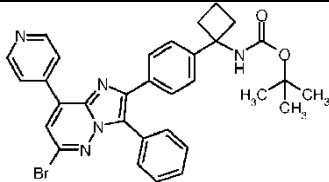
Los siguientes ejemplos se prepararon de una manera análoga al Ejemplo Intermedio Int-14. haciendo reaccionar el carbamato apropiado con ácido (4-fluorofenil)borónico

Ejemplo Intermedio	Estructura/Nombre	Caracterización
Int-14.4	 (1-{4-[6-(4-Fluorofenil)-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il]fenil}ciclobutil)carbamato de terc-butilo	UPLC-MS (Método 3): RT = 1,64 min.; m/z (intensidad rel.) 535 (100, (M+H) ⁺); ES- m/z (intensidad rel.) 533 (10, (M-H)).
Int-14.5	 (1-{4-[6-Cloro-8-(4-fluorofenil)-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il]fenil}ciclobutil)carbamato de terc-butilo	UPLC-MS (Método 3): RT = 1,77 min.; m/z (intensidad rel.) 569 (100, (M+H) ⁺).

Los siguientes ejemplos se prepararon de una manera análoga al Ejemplo Intermedio Int-14. haciendo reaccionar el carbamato apropiado con ácido ciclopropilborónico

Ejemplo Intermedio	Estructura/Nombre	Caracterización
Int-14.6	 {1-[4-(6-Cloro-8-ciclopropil-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il]fenil}ciclobutil}carbamato de terc-butilo	UPLC-MS (Método 3): RT = 1,70 min.; m/z (intensidad rel.) 515 (100, (M+H) ⁺).

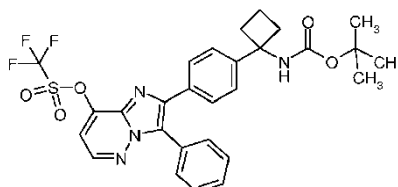
- 5 Los siguientes ejemplos se prepararon de una manera análoga al Ejemplo Intermedio Int-14. haciendo reaccionar el carbamato apropiado con ácido piridin-4-ilborónico

Ejemplo Intermedio	Estructura/Nombre	Caracterización
Int-14.7	 (1-{4-[6-Bromo-3-fenil-8-(piridin-4-il)imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]fenil}ciclobutil)carbamato de terc-butilo	UPLC-MS (Método 3): RT = 1,63 min.; m/z (intensidad rel.) 596 (100, (M+H)⁺). ¹H-RMN (d₆-DMSO): δ 1,00-1,00-1,38 (m, 9H), 1,66-1,80 (br s, 1H), 1,85-2,00 (br m, 1H), 2,28-2,38 (m, 4H), 7,32 (d, J=8,5 Hz, 2H), 7,47-7,58 (m, 8H), 7,94 (s, 1H), 8,39 (dm, J=6,2 Hz, 2H), 8,81 (dm, J=6,0 Hz,

Ejemplo Intermedio	Estructura/Nombre	Caracterización
		2H).

Ejemplo Intermedio Int-15:

Trifluorometanosulfonato de 2-(4-{1-[(terc-butoxicarbonil)amino]ciclobutil}fenil)-3-fenil-imidazo[1,2-b]piridazin-8-ilo



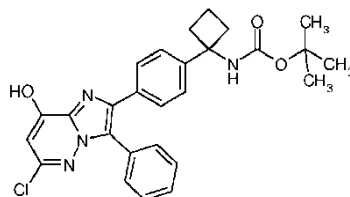
- 5 A una disolución de {1-[4-(8-hidroxi-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)fenil]ciclobutil}carbamato de terc-butilo, que se preparó de una manera análoga a la descrita para el Ejemplo Intermedio Int-11.3 (0,34 g, 0,75 mmoles) y trietilamina (0,25 ml, 1,73 mmoles, 2,3 equiv.) en DCM (3 ml) a -20°C en argón, se añadió gota a gota anhídrido trifluorometanosulfónico (0,15 ml, 0,90 mmoles, 1,2 equiv.). La mezcla de reacción se dejó calentar lentamente hasta la temperatura ambiente, se agitó durante 1 h, y se enfrió hasta -10°C. Se añadió trietilamina adicional (0,25 ml, 1,73 mmoles, 2,3 equiv.) y anhídrido trifluorometanosulfónico (0,15 ml, 0,90 mmoles, 1,2 equiv.). La mezcla se dejó calentar hasta la temperatura ambiente, y se agitó durante 3 h. La mezcla se trató con una disolución de agua al 50%/NaHCO₃ saturado al 50% (10 ml). La mezcla acuosa se extrajo con DCM (3 x 10 ml), se secó (Na₂SO₄ anh.), y se concentró a presión reducida. El material resultante se purificó usando MPLC (Biotage Isolera; cartucho Snap de 10 g, 100% de hexano 2,0 min., gradiente hasta 80% de hexano/20% de EtOAc 1,0 min., 80% de hexano/20% de EtOAc 3,0 min., gradiente hasta 50% de hexano/50% de EtOAc 3,5 min., 50% de hexano/50% de EtOAc 4,0 min., gradiente hasta 100% de EtOAc 3,5 min., 100% de EtOAc 4,5 min.), para dar trifluorometanosulfonato de 2-(4-{1-[(terc-butoxicarbonil)amino]ciclobutil}fenil)-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-8-ilo (0,15 mg, 34%):

UPLC-MS (Método 3): RT = 1,63 min.; m/z (intensidad rel.) 588 (40, (M+H)⁺); ES-m/z (intensidad rel.) 587 (20, (M-H)).

- 20 1 H-RMN (d₆-DMSO): δ 1,00-1,36 (br m, 9H), 1,68-1,80 (br s, 1 H), 1,88-2,00 (br m, 1 H), 2,30-2,38 (m, 4H), 7,33 (d, J=8,6 Hz, 2H), 7,47-7,57 (m, 7H), 7,62, (d, J=5,3 Hz, 1 H), 8,60 (d, J=5,3 Hz, 1 H).

Ejemplo Intermedio Int-16:

{1-[4-(6-Cloro-8-hidroxi-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)-fenil]ciclobutil}carbamato de terc-butilo



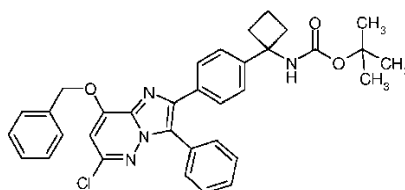
- 25 A una disolución de {1-[4-(8-bromo-6-cloro-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)fenil]ciclobutil}carbamato de terc-butilo, que se preparó de una manera análoga a la descrita para el Ejemplo Intermedio Int-6.1 (2,49 g, 4,50 mmoles) en DMF (63 ml), se añadió acetato de potasio (2,21 g, 22,5 mmoles, 5,0 equiv.), y la mezcla resultante se irradió en un aparato de microondas a 140°C durante 90 min. La mezcla resultante se añadió a agua con hielo (200 ml). La mezcla acuosa se extrajo con una disolución 4:1 de DCM/isopropanol (4 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄ anh.), y se concentraron a presión reducida para dar un aceite marrón (2,6 g). El aceite se trituroó con MeOH para dar {1-[4-(6-cloro-8-hidroxi-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)fenil]ciclobutil}carbamato de terc-butilo como un polvo amarillo (0,60 g, 27%):

UPLC-MS (Método 3): RT = 0,93 min.; m/z (intensidad rel.) 491 (100, (M+H)⁺), 981 (80 (2M+H)⁺); ES- m/z (intensidad rel.) 489 (100, (M-H)).

- 35 1H-RMN (d₆-DMSO): δ 1,00-1,35 (br m, 9H), 1,65-1,80 (br s, 1H), 1,86-1,99 (br m, 1H), 2,25-2,39 (m, 5H), 6,45 (s, 1H), 7,29 (d, J=8,7 Hz, 2H), 7,42-7,52 (m, 8H).

Ejemplo Intermedio Int-17:

(1-[4-[8-(Benciloxi)-6-cloro-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il]fenil]ciclobutil)carbamato de terc-butilo



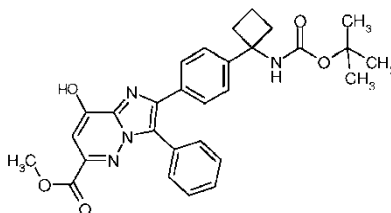
A una disolución de {1-[4-(6-cloro-8-hidroxi-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il]fenil}ciclobutil}carbamato de terc-butilo que se de una manera análoga a la descrita para el Ejemplo Intermedio Int-16 (1,90 g, 3,87 mmoles) en DMF (50 ml), se añadió carbonato de cesio (6,88 g, 11,6 mmoles, 3,0 equiv.) y bromuro de bencilo (0,58 ml, 4,84 mmoles, 1,25 equiv.), y la mezcla resultante se irradió en un aparato de microondas a 140°C durante 90 min. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla resultante se añadió a agua con hielo (100 ml). La mezcla acuosa se extrajo con una disolución 4:1 de DCM/isopropanol (3 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄ anh.), y se concentraron a presión reducida. El aceite resultante se trituró con etanol para dar (1-{4-[8-(benciloxi)-6-cloro-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il]fenil}ciclobutil)carbamato de terc-butilo como un polvo (0,93 g, 41%):

UPLC-MS (Método 3): RT = 1,51 min.; m/z (intensidad rel.) 581 (100, (M+H)⁺); ES-m/z (intensidad rel.) 579 (90, (M-H)⁻).

¹H-RMN (d₆-DMSO): δ 0,98-1,35 (br m, 9H), 1,64-1,78 (br s, 1H), 1,84-2,00 (br m, 1H), 2,25-2,37 (m, 4H), 5,48 (s, 2H), 7,08 (s, 1 H), 7,26 (d, J=8,5 Hz, 2H), 7,37-7,57 (m, 13H).

Ejemplo Intermedio Int-18:

2-(4-{1-[(terc-Butoxicarbonil)amino]ciclobutil}fenil)-8-hidroxi-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-6-carboxilato de metilo

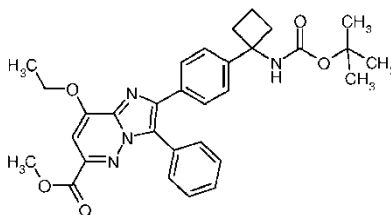


A una disolución de (1-{4-[8-(benciloxi)-6-cloro-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il]fenil}ciclobutil)carbamato de terc-butilo, que se preparó de una manera análoga a la descrita para el Ejemplo Intermedio Int-17 (0,91 g, 1,48 mmoles) en MeOH (20 ml) y THF (2 ml) en un autoclave, se añadió dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio(II) (0,24 g, 0,30 mmoles, 0,20 equiv.) y trietilamina (0,23 ml, 1,63 mmoles, 1,1 equiv.). El autoclave se inundó con CO (aproximadamente 5 bares) tres veces, después se presurizó con CO (5,2 bares), se agitó a temperatura ambiente 30 min., y se colocó brevemente en una atmósfera reducida (0,06 bares). El autoclave se presurizó entonces con CO (5,9 bares a 20°C), se calentó hasta 100°C, y se agitó a esta temperatura durante 18 h. La disolución resultante se concentró a presión reducida. El material resultante se purificó usando MPLC (Biotage Isolera; cartucho Snap de 25 g, 100% de hexano 2,0 min., gradiente hasta 80% de hexano/20% de EtOAc 1,0 min., 80% de hexano/20% de EtOAc 3,0 min., gradiente hasta 50% de hexano/50% de EtOAc 6,0 min., 50% de hexano/50% de EtOAc 6,5 min., gradiente hasta 10% de hexano/90% de EtOAc 6,0 min., gradiente hasta 100% de EtOAc 2,7 min., 100% de EtOAc 26,7 min.) para dar 2-(4-{1-[(terc-butoxicarbonil)amino]ciclobutil}fenil)-8-hidroxi-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-6-carboxilato de metilo (0,34 g, 44%):

UPLC-MS (Método 3): RT = 0,89 min.; m/z (intensidad rel.) 515 (100, (M+H)⁺); ES-m/z (intensidad rel.) 513 (100, (M-H)⁻).

Ejemplo Intermedio Int-19:

2-(4-{1-[(terc-Butoxicarbonil)amino]ciclobutil}fenil)-8-etoxi-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-6-carboxilato de metilo

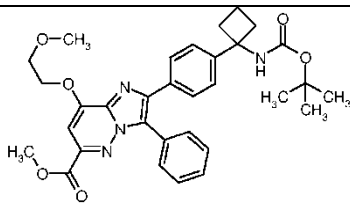


Una mezcla de 2-(4-{1-[(terc-butoxicarbonil)amino]ciclobutil}fenil)-8-hidroxi-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-6-carboxilato de metilo que se de una manera análoga a la descrita para el Ejemplo Intermedio Int-18 (0,16 g, 0,32 mmoles),

yoduro de etilo (0,50 ml, 0,63 mmoles, 2,0 equiv.) y carbonato de cesio (0,31 g, 0,94 mmoles, 3,0 equiv.) en DMF (6 ml), se agitó durante 1 h a temperatura ambiente, seguido de 3 h a 50°C. La mezcla de reacción se añadió entonces a agua con hielo (20 ml). La mezcla acuosa se extrajo con una disolución 4:1 de DCM/isopropanol (2 x 25 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4 anh.), y se concentraron a presión reducida. El material resultante se purificó usando MPLC (Biotage Isolera; cartucho Snap de 10 g, 80% de hexano/20% de EtOAc 3,0 min., gradiente hasta 55% de hexano/45% de EtOAc 2,0 min., 55%/45% de EtOAc 3,0 min., gradiente hasta 4% de hexano/96% de EtOAc 5,5 min., gradiente hasta 100% de EtOAc 0,5 min., 100% de EtOAc 7,2 min.) para dar 2-(4-{1-[(terc-butoxicarbonil)amino]ciclobutil}fenil)-8-etoxi-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-6-carboxilato de metilo (0,072 g, 42%):

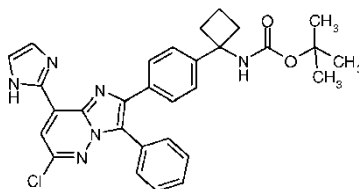
10 UPLC-MS (Método 3): RT = 1,50 min.; m/z (intensidad rel.) 543 (100, $(\text{M}+\text{H})^+$); ES-m/z (intensidad rel.) 541 (10, $(\text{M}-\text{H})^-$).

Los siguientes ejemplos se prepararon de una manera análoga al Ejemplo Intermedio Int-19, haciendo reaccionar el fenol apropiado con bromuro de 2-metoxietilo

Ejemplo Intermedio	Estructura/Nombre	Caracterización
Int-19.1	 2-(4-{1-[(terc-Butoxicarbonil)amino]ciclobutil}fenil)-8-(2-metoxietoxi)-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-6-carboxilato de metilo	UPLC-MS (Método 3): RT = 1,48 min.; m/z (intensidad rel.) 573 (100, $(\text{M}+\text{H})^+$); ES-m/z (intensidad rel.) 571 (20, $(\text{M}-\text{H})^-$).

15 Ejemplo Intermedio Int-20:

(1-{4-[6-Cloro-8-(1H-imidazol-2-il)-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il]fenil}ciclobutil)carbamato de terc-butilo



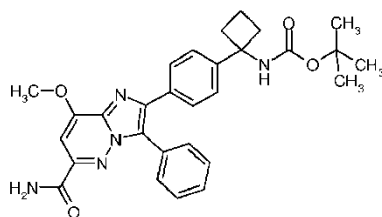
Una mezcla de {1-[4-(8-bromo-6-cloro-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il]fenil}ciclobutil}carbamato de terc-butilo, que se preparó de una manera análoga a la descrita para el Ejemplo Intermedio Int-7.1 (0,78 g, 1,42 mmoles), ácido 1H-imidazol-2-ilborónico (0,024 g, 2,13 mmoles, 1,5 equiv.), complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio(II) CDM (0,12 g, 0,14 mmoles, 0,1 equiv.) y fluoruro de cesio (0,65 g, 4,25 mmoles, 3,0 equiv.) en dimetoximetano (12 ml), se burbujeó con Ar, después se colocó en una atmósfera de argón en un vial herméticamente cerrado, y se calentó a 100°C durante 3 días. La mezcla de reacción se añadió entonces a agua con hielo (50 ml). La mezcla acuosa se extrajo con una disolución 4:1 de DCM/isopropanol (4 x 50 ml). Los orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4 anh.), y se concentraron a presión reducida. El material resultante se purificó usando MPLC (Biotage Isolera; cartucho Snap de 25 g, 100% de hexano 2,0 min., gradiente hasta 50% de hexano/20% de EtOAc 3,5 min., 50% de hexano/50% de EtOAc 4,5 min., gradiente hasta 100% de EtOAc 5,0 min., 100% de EtOAc 8,7 min.) para dar (1-{4-[6-cloro-8-(1H-imidazol-2-il)-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il]fenil}ciclobutil)carbamato de terc-butilo (0,28 g, 37%):

30 UPLC-MS (Método 3): RT = 1,54 min.; m/z (intensidad rel.) 541 (100, $(\text{M}+\text{H})^+$); ES-m/z (intensidad rel.) 539 (30, $(\text{M}-\text{H})^-$).

1 H-RMN (d_6 -DMSO): δ 1,00-1,37 (br m, 9H), 1,68-1,80 (br s, 1 H), 1,88-2,00 (br m, 1 H), 2,27-2,39 (m, 4H), 7,27 (q aparente, $J=0,8$ Hz, 1 H), 7,33 (d, $J=8,6$ Hz, 2H), 7,50-7,55 (m, 5H), 7,59 (d, $J=8,6$ Hz, 2H), 7,92 (s, 1 H), 8,81 (t aparente, $J=1,4$ Hz, 1 H), 9,28-9,29 (m, 1 H).

35 Ejemplo Intermedio Int-21:

{1-[4-(6-Carbamoil-8-metoxi-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il]fenil}ciclobutil}carbamato de terc-butilo (Enfoque 2)

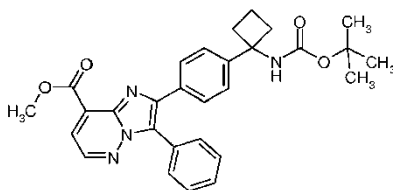


A una disolución de {1-[4-(6-cloro-8-metoxi-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)fenil]ciclobutil]carbamato de terc-butilo, que se preparó de una manera análoga a la descrita para el Ejemplo Intermedio Int-7.3 (0,54 g, 1,00 mmol) en una disolución de amoníaco en MeOH (7 N; 5,7 ml, 40 mmoles, 40 equiv.) en un autoclave, se añadió complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio(II) DCM (0,16 g, 0,20 mmoles, 0,20 equiv.). El autoclave se inundó con CO (aproximadamente 5 bares) tres veces, después se presurizó con CO (5,2 bares), se agitó a temperatura ambiente 30 min., y se colocó brevemente en una atmósfera reducida (0,06 bares). El autoclave se presurizó entonces con CO (5,9 bares a 20°C), se calentó hasta 100°C, y se agitó a esta temperatura durante 18 h. El material resultante se filtró y se concentró a presión reducida, para dar {1-[4-(6-carbamoi-8-metoxi-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)fenil]ciclobutil]carbamato de terc-butilo (0,29 g, 57%):

UPLC-MS (Método 3): RT = 1,29 min.; m/z (intensidad rel.) 514 (70, (M+H)⁺); ES-m/z (intensidad rel.) 512 (100, (M-H)⁻).

Ejemplo Intermedio Int-22:

2-(4-{1-[(terc-Butoxicarbonil)amino]ciclobutil}fenil)-3-fenil-imidazo[1,2-b]piridazin-8-carboxilato de metilo

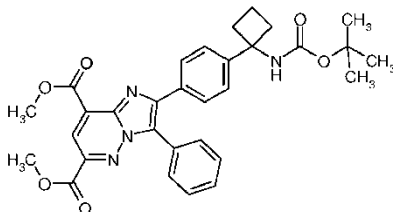


A una disolución de trifluorometanosulfonato de 2-(4-{1-[(terc-butoxicarbonil)amino]ciclobutil}fenil)-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-8-ilo, que se preparó de una manera análoga a la descrita para el Ejemplo Intermedio Int-15 (0,15 g, 0,25 mmoles) en MeOH (0,4 ml) y THF (0,04 ml) en un autoclave, se añadió dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio(II) (0,040 g, 0,050 mmoles, 0,20 equiv.) y trietilamina (0,040 ml, 0,27 mmoles, 1,1 equiv.). El autoclave se inundó con CO (aproximadamente 5 bares) tres veces, después se presurizó con CO (5,2 bares), se agitó a temperatura ambiente 30 min., y se colocó brevemente en una atmósfera reducida (0,06 bares). El autoclave se presurizó entonces con CO (5,9 bares a 20°C), se calentó hasta 100°C, y se agitó a esta temperatura durante 18 h. La disolución resultante se concentró a presión reducida. El material resultante se purificó usando MPLC (Biotage Isolera; cartucho Snap de 10 g, 100% de hexano 2,0 min., gradiente hasta 80% de hexano/20% de EtOAc 2,5 min., gradiente hasta 70% de hexano/30% de EtOAc 3,0 min., 70% de hexano/30% de EtOAc 2,5 min., gradiente hasta 50% de hexano/50% de EtOAc 3,5 min., 50% de hexano/50% de EtOAc 4,0 min., gradiente hasta 100% de EtOAc 1,0 min., 100% de EtOAc 5,8 min.) para dar 2-(4-{1-[(terc-butoxicarbonil)amino]ciclobutil}fenil)-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-8-carboxilato de metilo (0,081 g, 63%):

UPLC-MS (Método 3): RT = 1,46 min.; m/z (intensidad rel.) 499 (100, (M+H)⁺), 997 (70, (2M+H)⁺); ES- m/z (intensidad rel.) 497 (20, (M-H)⁻). 1 H-RMN (d6-DMSO): δ 1,00-1,36 (br m, 9H), 1,65-1,81 (br s, 1 H), 1,86-2,02 (br m, 1 H), 2,26-2,38 (m, 4H), 3,98 (s, 3H), 7,31 (d, J=8,5 Hz, 2H), 7,46-7,58 (m, 8H), 7,64 (d, J=4,5 Hz, 1 H), 8,58 (d, J=4,7 Hz, 1 H).

Ejemplo Intermedio Int-23:

2-(4-{1-[(terc-Butoxicarbonil)amino]ciclobutil}fenil)-3-fenil-imidazo[1,2-b]piridazin-6,8-dicarboxilato de dimetilo



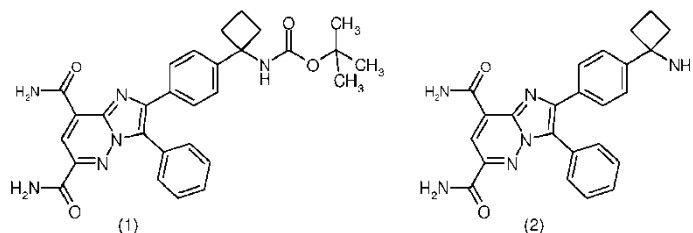
A una disolución de (1-[4-[3-fenil-6,8-dibromoimidazo[1,2-b]piridazin-2-il]fenil]ciclobutil]carbamato de terc-butilo, que se preparó de una manera análoga a la descrita para el Ejemplo Intermedio Int-6 (0,51 g, 0,80 mmoles) en MeOH (1,3 ml) y THF (0,13 ml) en un autoclave, se añadió dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio(II) (0,13 g,

0,16 mmoles, 0,20 equiv.) y trietilamina (0,12 ml, 0,88 mmoles, 1,1 equiv.). El autoclave se inundó con CO (aproximadamente 5 bares) tres veces, después se presurizó con CO (5,2 bares), se agitó a temperatura ambiente 30 min., y se colocó brevemente en una atmósfera reducida (0,06 bares). El autoclave se presurizó entonces con CO (5,9 bares a 20°C), se calentó hasta 100°C, y se agitó a esta temperatura durante 18 h. La disolución resultante se concentró a presión reducida. El material resultante se filtró y se concentró a presión reducida, para dar 2-[4-{1-[(terc-butoxicarbonil)amino]ciclobutil}fenil]-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-6,8-dicarboxilato de dimetilo (0,45 g, 100%), que se usó sin purificación adicional:

UPLC-MS (Método 3): RT = 1,46 min.; m/z (intensidad rel.) 557 (100, (M+H)⁺).

Ejemplo Intermedio Int-24:

- 10 {1-[4-(6,8-Dicarbamoil-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)-fenil]ciclobutil}carbamato de terc-butilo (1) y 2-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-6,8-dicarboxamida (2, Enfoque 1)



Una disolución de 2-[4-{1-[(terc-butoxicarbonil)amino]ciclobutil}fenil]-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-6,8-dicarboxilato de dimetilo, que se preparó de una manera análoga a la descrita para el Ejemplo Intermedio Int-23 (0,45 g, 0,81 mmoles) en una disolución de amoníaco en MeOH (7 N, 11,5 ml), se irradió en un aparato de microondas a 130°C durante 90 min. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El material resultante se purificó usando MPLC (Biotage Isolera; cartucho Snap de 25 g, 100% de DCM 4,5 min., gradiente hasta 95% de DCM/5% de MeOH 1,0 min., 95% de DCM/5% de MeOH 5,0 min., gradiente hasta 90% de DCM/10% de MeOH 1,0 min., 90% de DCM/10% de MeOH 8,1 min., gradiente hasta 80% de DCM/20% de MeOH 2,0 min., 80% de DCM/20% de MeOH 8,2 min.) para dar {1-[4-(6,8-dicarbamoil-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)fenil]ciclobutil}carbamato de terc-butilo (0,34 g, 8%) seguido de 2-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-6,8-dicarboxamida (0,63 g, 18%).

{1-[4-(6,8-Dicarbamoil-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)fenil]ciclobutil}carbamato de terc-butilo (1):

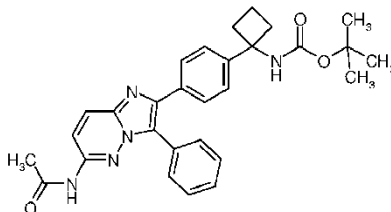
UPLC-MS (Método 3): RT = 1,28 min.; m/z (intensidad rel.) 527 (100, (M+H)⁺); ES-m/z (intensidad rel.) 525 (60, (M-H)⁻).

- 25 2-[4-(1-Aminociclobutil)fenil]-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-6,8-dicarboxamida

UPLC-MS (Método 3): RT = 1,02 min.; m/z (intensidad rel.) 410 (100 (M+H-17)⁺), 427 (70, (M+H)⁺), 853 (20, (2M+H)⁺); ES- m/z (intensidad rel.) 425 (100, (M-H)⁻), 851 (10, (M-H)⁻).

Ejemplo Intermedio Int-25:

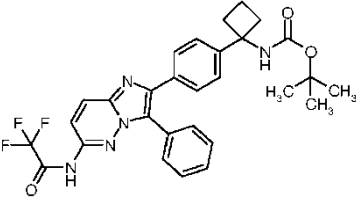
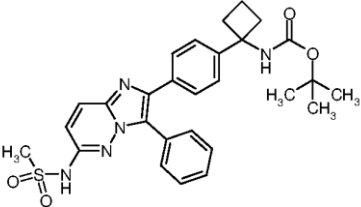
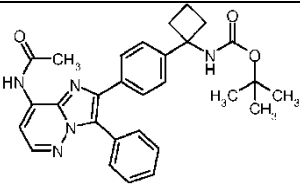
{1-[4-(6-Acetamido-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)-fenil]ciclobutil}carbamato de terc-butilo



A una disolución de {1-[4-(6-amino-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)fenil]ciclobutil}carbamato de terc-butilo, que se preparó de una manera análoga a la descrita para el Ejemplo Intermedio Int-6.3 (0,10 g, 0,22 mmoles) en DCM (4 ml), se añadió piridina (0,036 ml, 0,44 mmoles, 2 equiv.) y anhídrido acético (0,027 ml, 0,29 mmoles, 1,3 equiv.). La mezcla de reacción se agitó durante 24 h a temperatura ambiente, se añadió anhídrido acético adicional (0,042 ml, 0,44 mmoles, 2,0 equiv.), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante otras 24 h. La mezcla resultante se concentró a presión reducida para dar {1-[4-(6-acetamido-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)fenil]ciclobutil}carbamato de terc-butilo (0,11 g, 100%), que se usó sin purificación adicional:

UPLC-MS (Método 3): RT = 1,34 min.; m/z (intensidad rel.) 498 (100, (M+H)⁺), 995 (60, (M+H)⁺); ES- m/z (intensidad rel.) 496 (50, (M-H)⁻), 993 (10, (2M-H)⁻).

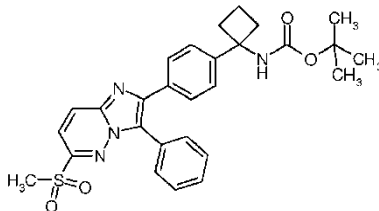
Los siguientes ejemplos se prepararon de una manera análoga al Ejemplo Intermedio Int-25. haciendo reaccionar {1-[4-(6-amino-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)fenil]ciclobutil}carbamato de terc-butilo (Ejemplo Intermedio Int-6.3) o {1-[4-(8-amino-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)fenil]ciclobutil}carbamato de terc-butilo (Ejemplo Intermedio Int-6.6) con el anhídrido apropiado

Ejemplo Intermedio	Estructura/Nombre	Caracterización
Int-25.1	 [1-(4-{3-Fenil-6-[(trifluoroacetil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-2-il}fenil)ciclobutil]carbamato de terc-butilo	Este material se usó sin caracterización.
Int-25.2	 [1-(4-{6-[(Metilsulfonil)amino]-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il}fenil)ciclobutil]carbamato de terc-butilo	Este material se usó sin caracterización.
Int-25.3	 {1-[4-(8-Acetamido-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)fenil]ciclobutil}carbamato de terc-butilo	UPLC-MS (Método 3): RT = 1,47 min.; m/z (intensidad rel.) 498 (90, (M+H) ⁺), 995 (20, (M+H) ⁺); ES- m/z (intensidad rel.) 496 (90, (M-H)).

5

Ejemplo Intermedio Int-26:

(1-{4-[6-(Metilsulfonil)-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il]fenil}ciclobutil)carbamato de terc-butilo

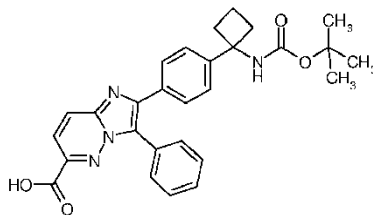


A una disolución de (1-{4-[6-(metilsulfanil)-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il]fenil}ciclobutil)carbamato de terc-butilo, que se preparó de una manera análoga a la descrita para el Ejemplo Intermedio Int-6.4 (0,10 g, 0,21 mmoles) en cloroformo (4 ml), se añadió ácido meta-cloroperoxibenzoico (70% puro, 0,10 g, 0,42 mmoles, 2,0 equiv.) en porciones. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 h, y después se diluyó con DCM (10 ml). La mezcla resultante se lavó con una disolución acuosa de NaOH (2 N, 10 ml), se secó (Na₂SO₄ anh.) y se concentró a presión reducida, para dar (1-{4-[6-(metilsulfonil)-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il]fenil}ciclobutil)carbamato de terc-butilo (0,12 g, 100%) que se usó sin purificación adicional:

UPLC-MS (Método 3): RT = 1,38 min.; m/z (intensidad rel.) 519 (100, (M+H)⁺); ES-m/z (intensidad rel.) 517 (10, (M-H)).

Ejemplo Intermedio Int-27:

Ácido 2-(4-{1-[(terc-butoxicarbonil)amino]ciclobutil}fenil)-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-6-carboxílico

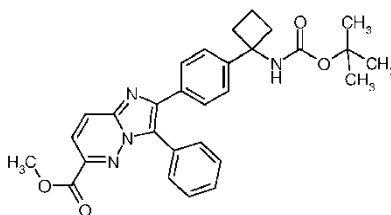


A una disolución de 2-(4-{1-[(terc-butoxicarbonil)amino]ciclobutil}fenil)-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-6-carboxilato de etilo, que se preparó de una manera análoga a la descrita para el Ejemplo Intermedio Int-4 (2,00 g, 3,90 mmoles) en MeOH (50 ml), se añadió una disolución acuosa de NaOH (10%, 10 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 h, y después se diluyó con agua (100 ml). La mezcla resultante se ajustó a pH 4 usando una disolución acuosa de HCl (2 N). Los cristales resultantes se recogieron, se lavaron con agua, y se secaron a 40°C para dar ácido 2-(4-{1-[(terc-butoxicarbonil)amino]ciclobutil}fenil)-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-6-carboxílico (1,50 g, 79%), que se usó sin purificación adicional:

UPLC-MS (Método 3): RT = 0,77 min.; m/z (intensidad rel.) 485 (100, (M+H)⁺), 969 (40, (2M+H)⁺); ES- m/z (intensidad rel.) 439 (60 (M-CO₂H)⁺), 483 (100, (M-H)⁺), 967 (20, (M-H)⁺).

Ejemplo Intermedio Int-28:

2-(4-{1-[(terc-Butoxicarbonil)amino]ciclobutil}fenil)-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-6-carboxilato de metilo

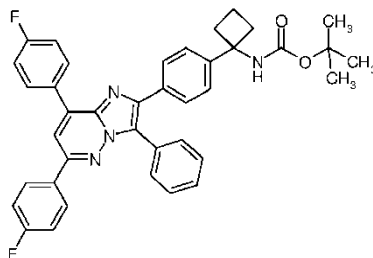


Una mezcla de ácido 2-(4-{1-[(terc-butoxicarbonil)amino]ciclobutil}fenil)-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-6-carboxílico, que se preparó de una manera análoga a la descrita para el Ejemplo Intermedio Int-27 (0,075 g, 0,16 mmoles), carbonato de cesio (0,15 g, 0,46 mmoles, 3,0 equiv.) y yoduro de metilo (0,020 ml, 0,31 mmoles, 2,0 equiv.) en DMF (2 ml), se agitó a temperatura ambiente durante 2 días, después de lo cual se añadió yoduro de metilo adicional (0,020 ml, 0,31 mmoles, 2,0 equiv.), y la mezcla se calentó a 50°C durante 3 h. La mezcla resultante se trató con agua (25 ml). La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Los orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄ anh.), y se concentraron a presión reducida para dar 2-(4-{1-[(terc-butoxicarbonil)amino]ciclobutil}fenil)-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-6-carboxilato de metilo (0,087 g, 113%), que se usó sin purificación adicional:

UPLC-MS (Método 3): RT = 1,46 min.; m/z (intensidad rel.) 499 (100, (M+H)⁺), 997 (60, (2M+H)⁺).

Ejemplo Intermedio Int-29:

(1-{4-[6,8-Bis(4-fluorofenil)-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il]fenil}ciclobutil)carbamato de terc-butilo



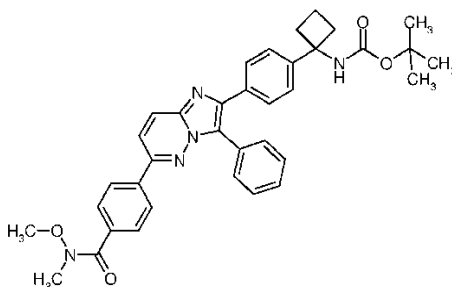
Una mezcla de (1-{4-[3-fenil-6,8-dibromoimidazo[1,2-b]piridazin-2-il]fenil}ciclobutil)carbamato de terc-butilo, que se preparó de una manera análoga a la descrita para el Ejemplo Intermedio Int-6 (0,25 g, 0,42 mmoles), ácido (4-fluorofenil)borónico (0,12 g, 0,84 mmoles, 2,0 equiv.), dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio(II) (0,034 g, 0,042 mmoles, 0,1 equiv.) y carbonato de sodio (0,13 g, 1,25 mmoles, 3,0 equiv.) en una mezcla de agua (0,6 ml) y dioxano (4,5 ml), se irradió en un aparato de microondas a 110°C durante 60 min. La mezcla de reacción resultante se añadió a agua (25 ml). La mezcla acuosa se extrajo con DCM (3 x 25 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una disolución acuosa de NaOH (2 N), se secaron (Na₂SO₄ anh.), y se concentraron a presión reducida

para dar (1-{4-[6,8-bis(4-fluorofenil)-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il]fenil}ciclobutil)carbamato de terc-butilo impuro (0,39 g), que se usó sin purificación adicional:

UPLC-MS (Método 3): RT = 1,84 min.; m/z (intensidad rel.) 629 (100, (M+H)⁺); ES-m/z (intensidad rel.) 673 (100, (M-H+HCO₂H)).

5 Ejemplo Intermedio Int-30:

{1-[4-(6-{4-[Metoxi(metil)carbamoil]fenil}-3-fenil-imidazo[1,2-b]piridazin-2-il)fenil]ciclobutil}carbamato de terc-butilo

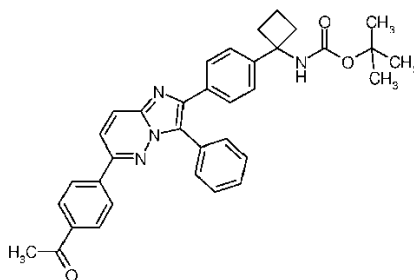


Una mezcla de ácido 2-(4-{1-[(terc-butoxicarbonil)amino]ciclobutil}fenil)-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-6-carboxílico, que se preparó de una manera análoga a la descrita para el Ejemplo Intermedio Int-27 (0,40 g, 0,82 mmoles), hidrocloreto de O,N-dimetilhidroxilamina (0,12 g, 1,24 mmoles, 1,5 equiv.), PYBOP (0,54 g, 1,03 mmoles, 1,25 equiv.) y N,N-diisopropiletilamina (0,9 ml, 4,95 mmoles, 6,0 equiv.) en DMF (15 ml), se agitó a temperatura ambiente durante 21 h. La mezcla resultante se añadió a agua con hielo (50 ml). La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (4 x 25 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron secuencialmente con agua (25 ml) y con una disolución acuosa saturada de NaCl (25 ml), se secaron (Na₂SO₄ anh.), y se concentraron a presión reducida. El aceite marrón resultante (1,48 g) se purificó usando MPLC (Biotage Isolera; cartucho Snap de 25 g, 100% de hexano 2,0 min., gradiente hasta 80% de hexano/20% de EtOAc 1,0 min., 80% de hexano/20% de EtOAc 3,0 min., gradiente hasta 50% de hexano/50% de EtOAc 6,0 min., 50% de hexano/50% de EtOAc 6,5 min., gradiente hasta 10% de hexano/90% de EtOAc 6,0 min., gradiente hasta 100% de EtOAc 2,7 min., 100% de EtOAc 4,5 min.) para dar {1-[4-(6-{4-[metoxi(metil)carbamoil]fenil}-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)fenil]ciclobutil}carbamato de terc-butilo (0,25 g, 57%):

UPLC-MS (Método 3): RT = 1,40 min.; m/z (intensidad rel.) 528 (100, (M+H)⁺); ES-m/z (intensidad rel.) 526 (10, (M-H+HCO₂H)).

Ejemplo Intermedio Int-31:

(1-{4-[6-(4-Acetilfenil)-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il]-fenil}ciclobutil)carbamato de terc-butilo

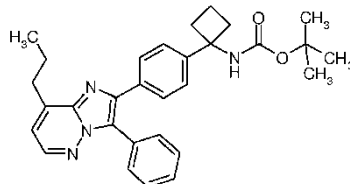


A una disolución de {1-[4-(6-{4-[metoxi(metil)carbamoil]fenil}-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)fenil]ciclobutil}carbamato de terc-butilo, que se preparó de una manera análoga a la descrita para el Ejemplo Intermedio Int-30 (0,25 g, 0,47 mmoles) en THF (10 ml) a 0°C en una atmósfera de argón, se añadió cloruro de metilmagnesio (3 M en THF, 0,40 ml, 1,19 mmoles, 2,5 equiv.) en porciones a través de un tabique. La mezcla resultante se agitó a 0°C y a temperatura ambiente durante 5 h. Se añadió cloruro de metilmagnesio adicional (3 M en THF, 0,16 ml, 0,48 mmoles, 1,0 equiv.), y la mezcla resultante se agitó durante 12 h. La mezcla resultante se añadió a una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio (25 ml). La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 25 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄ anh.), y se concentraron a presión reducida. El aceite amarillo resultante (0,23 g) se purificó usando MPLC (Biotage Isolera; cartucho Snap de 10 g, 100% de hexano 2,0 min., gradiente hasta 50% de hexano/50% de EtOAc 2,0 min., 50% de hexano/50% de EtOAc 2,0 min., gradiente hasta 100% de EtOAc 5,0 min., 100% de EtOAc 21,0 min.) para dar (1-{4-[6-(4-acetilfenil)-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il]fenil}ciclobutil)carbamato de terc-butilo (0,053 g, 23%):

UPLC-MS (Método 3): RT = 1,51 min.; m/z (intensidad rel.) 483 (100, (M+H)⁺), 965 (80, (2M+H)⁺); ES- m/z (intensidad rel.) 481 (10, (M-H)⁻).

Ejemplo Intermedio Int-32:

{1-[4-(3-Fenil-8-propilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)fenil]-ciclobutil}carbamato de terc-butilo

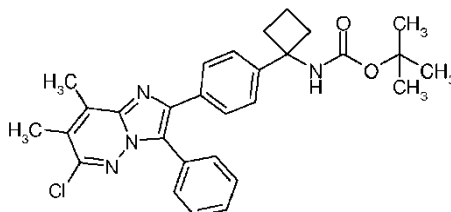


A una mezcla de {1-[4-(6-cloro-8-ciclopropil-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)fenil]ciclobutil}carbamato de terc-butilo, que se preparó de una manera análoga a la descrita para el Ejemplo Intermedio Int-14.6 (0,136 g, 0,26 mmoles) y paladio al 5% sobre carbono (0,026 g) en DMF (1 ml), se añadió una disolución de formiato de sodio (0,18 g, 2,6 mmoles, 10,0 eq.) en agua (0,4 ml). La mezcla resultante se agitó a 80°C durante 3 h, se diluyó con MeOH (10 ml), y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La disolución resultante se filtró a través de un filtro de membrana, y se concentró a presión reducida. El material resultante se purificó usando MPLC (Biotage Isolera; cartucho Snap de 10 g, 100% de hexano 2,0 min., gradiente hasta 80% de hexano/20% de EtOAc 4,0 min., 80% de hexano/20% de EtOAc 2,5 min., gradiente hasta 70% de hexano/30% de EtOAc 2,5 min., 70% de hexano/30% de EtOAc 9,6 min.) para dar {1-[4-(3-fenil-8-propilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)fenil]ciclobutil}carbamato de terc-butilo (0,12 g, 93%):

UPLC-MS (Método 3): RT = 1,65 min.; m/z (intensidad rel.) 483 (100, (M+H)⁺), 965 (60, (M+H)⁺) ; ES- m/z (intensidad rel.) 481 (10, (M-H)⁻).

Ejemplo Intermedio Int-32:

{1-[4-(6-Cloro-7,8-dimetil-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)fenil]ciclobutil}carbamato de *tert*-butilo

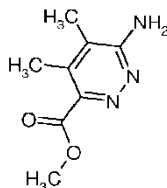


Una mezcla de (1-[4-[bromo(fenil)acetil]fenil]ciclobutil)carbamato de terc-butilo bruto [que se preparó de una manera análoga a la descrita para el Ejemplo Intermedio Int-1-A] (237 mg, ~80% de pureza, 0,430 mmoles, 1,0 eq.), 6-cloro-4,5-dimetilpiridazin-3-amina (nº CAS 76593-36-7, 67,2 mg, 0,430 mmoles, 1,0 eq.) y N,N-diisopropiletilamina (70 µl, 0,430 mmoles, 1,0 eq.) en butironitrilo (2,6 ml) se calentó durante 17 horas a 125°C. Después de enfriar, la mezcla se repartió entre DCM y agua, se agitó vigorosamente, y se filtró a través de un papel de filtro revestido con silicona. El filtrado se concentró a vacío. La mezcla bruta se purificó vía MPLC (Biotage Isolera; cartucho SNAP de 25 g: hexano/EtOAc 9/1 → hexano/EtOAc 3/2) para dar 185 mg (78% de rendimiento) del compuesto del título.

UPLC-MS (Método 2): RT = 1,68 min.; m/z = 504 (M+H)⁺.

Ejemplo Intermedio Int-33:

6-Amino-4,5-dimetilpiridazin-3-carboxilato de metilo



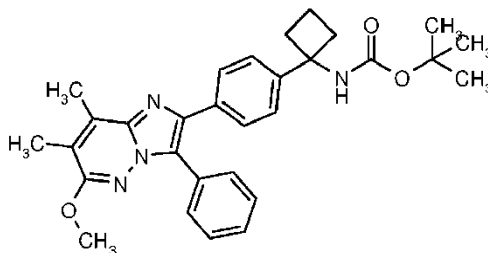
Una mezcla de 6-cloro-4,5-dimetilpiridazin-3-amina (nº CAS 76593-36-7, 1,00 g, 6,35 mmoles, 1,0 eq.), dicloruro de [1,1,-bis(difenilfosfino)ferroceno]-paladio(II) (1,04 g, 1,27 mmoles, 0,2 eq.) y trietilamina (973 µl, 6,98 mmoles, 1,1 eq.) se colocó en un autoclave de 90 ml, y se disolvió en 11,3 ml de MeOH/THF (10/1). El autoclave se inundó con monóxido de carbono (3x), y después se presurizó con monóxido de carbono hasta 9 bares. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min. a RT. El monóxido de carbono se liberó, y el autoclave se desgasificó entonces mediante el uso de alto vacío. El autoclave se presurizó de nuevo a 9 bares con monóxido de carbono, y subsiguientemente se

calentó hasta 100°C. Durante el transcurso de la reacción, se observó el consumo del monóxido de carbono (disminución de la presión de CO). El autoclave se enfrió hasta rt, y tras liberar el monóxido de carbono, se inundó con gas inerte. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla pequeña de Celite. La mezcla bruta se purificó vía MPLC (Biotage Isolera; cartucho SNAP de 50 g: DCM → DCM/etanol 95/5) para dar 1,28 g (95% de rendimiento) del compuesto del título con 85% de pureza (UPLC, % de área).

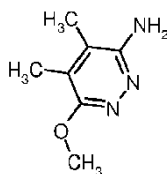
UPLC-MS (Método 2): RT = 0,62 min.; m/z = 182 (M+H)⁺.

Ejemplo Intermedio Int-34:

{1-[4-(6-Metoxi-7,8-dimetil-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)fenil]ciclobutil}carbamato de *terc*-butilo

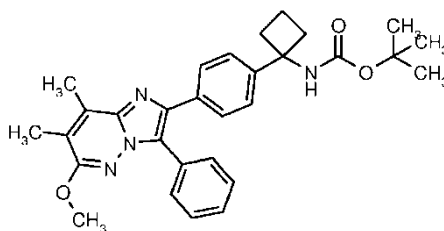


Etapla 1: 6-Metoxi-4,5-dimetilpiridazin-3-amina



Se calentó durante 1 h a 130°C en un horno de microondas de modo único 6-cloro-4,5-dimetilpiridazin-3-amina (nº CAS 76593-36-7, 500 mg, 3,17 mmoles, 1,0 eq.) en 14,51 ml de una disolución al 25% (p/p) de metilato de sodio en MeOH. La mezcla de reacción se repartió entre DCM y agua. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó (Na₂SO₄ anh.). Los componentes volátiles se eliminaron mediante el uso de un evaporador giratorio, y la mezcla bruta se purificó vía MPLC (Biotage Isolera; cartucho SNAP NH2 de 25 g: hexano → hexano/EtOAc 1/1) para dar 250 mg (49% de rendimiento) del compuesto del título. RMN 1H (400 MHz, d6-DMSO): δ [ppm] = 1,98 (s, 3H), 2,00 (s, 3H), 5,49 (s, 3H), NH₂ no asignado.

Etapla 2: {1-[4-(6-Metoxi-7,8-dimetil-3-fenilimidazo[1,2-b]-piridazin-2-il)fenil]ciclobutil}carbamato de *terc*-butilo

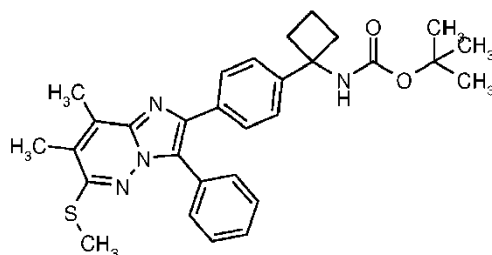


Una mezcla de (1-{4-[bromo(fenil)acetil]fenil}ciclobutil)carbamato de *terc*-butilo bruto [que se preparó de una manera análoga a la descrita para el Ejemplo Intermedio Int-1-A] (391 mg, ~80% de pureza, 0,710 mmoles, 1,0 eq.), 6-metoxi-4,5-dimetilpiridazin-3-amina (que se preparó de una manera análoga a la descrita para el Ejemplo Intermedio Int-34, Etapla 1, 108 mg, 0,710 mmoles, 1,0 eq.) y N,N-diisopropiletilamina (140 µl, 0,780 mmoles, 1,1 eq.) en butironitrilo (4,9 ml) se calentó durante 3 horas a 120°C. Después de enfriar, la mezcla de reacción se concentró a vacío. La mezcla bruta se purificó vía MPLC (Biotage Isolera; cartucho SNAP de 25 g: hexano/EtOAc 9/1 → hexano/EtOAc 2/3) para dar 105 mg (28% de rendimiento) del compuesto del título.

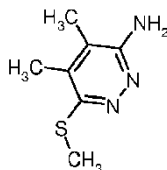
UPLC-MS (Método 2): RT = 1,68 min.; m/z = 499 (M+H)⁺.

Ejemplo Intermedio Int-35:

(1-{4-[7,8-Dimetil-6-(metilsulfanil)-3-fenilimidazo[1,2-b]-piridazin-2-il]fenil}ciclobutil)carbamato de *terc*-butilo

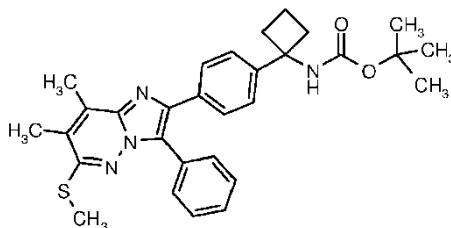


Etapa 1: 4,5-Dimetil-6-(metilsulfanil)piridazin-3-amina



- 5 Se calentaron durante 1 h a 130°C en un horno de microondas de modo único 6-Cloro-4,5-dimetilpiridazin-3-amina (n° CAS 76593-36-7, 400 mg, 2,54 mmoles, 1,0 eq.) y metanotiolato de sodio (196 mg, 2,79 mmoles, 1,1 eq.) en 10,4 ml etanol. La mezcla de reacción se repartió entre DCM y agua. La fase orgánica se lavó con salmuera, y se secó con sulfato de sodio. La mezcla resultante se filtró a través de un filtro Whatman, y los componentes volátiles se eliminaron en vacío. La mezcla bruta se purificó vía MPLC (Biotage Isolera; cartucho SNAP de 50 g: DCM/etanol 95/5 → DCM/etanol 4/1) para dar 182 mg (21% de rendimiento) del compuesto del título con 50% de pureza (UPLC, % de área). UPLC-MS (Método 2): RT = 0,76 min.; m/z = 170 (M+H)⁺.
- 10

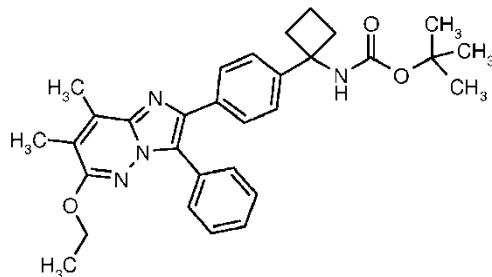
Etapa 2: (1-{4-[7,8-Dimetil-6-(metilsulfanil)-3-fenil-imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]fenil}ciclobutil)carbamato de *terc*-butilo



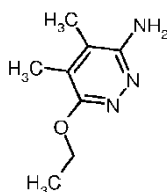
- 15 Una mezcla de (1-{4-[bromo(fenil)acetil]fenil}ciclobutil)carbamato de *terc*-butilo bruto [que se preparó de una manera análoga a la descrita para el Ejemplo Intermedio Int-1-A] (540 mg, ~80% de pureza, 0,970 mmoles, 1,0 eq.), 4,5-dimetil-6-(metilsulfanil)-piridazin-3-amina (que se preparó de una manera análoga a la descrita para el Ejemplo Intermedio Int-35, Etapa 1, 181 mg, ~50% de pureza, 1,07 mmoles, 1,1 eq.) y N,N-diisopropiletilamina (170 µl, 0,970 mmoles, 1,1 eq.) en butironitrilo (4,7 ml) se calentó durante 4 horas a 125°C. Después de enfriar, la mezcla de reacción se concentró a vacío. La mezcla bruta se purificó vía HPLC preparativa de fase inversa para dar 105 mg (19% de rendimiento) del compuesto del título. UPLC-MS (Método 2): RT = 1,74 min.; m/z = 516 (M+H)⁺.
- 20

Ejemplo Intermedio Int-36:

{1-[4-(6-Etoxi-7,8-dimetil-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)fenil]ciclobutil}carbamato de *terc*-butilo



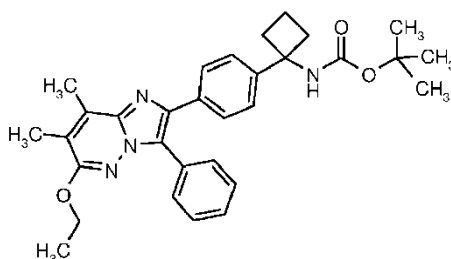
Etapa 1: 6-Etoxi-4,5-dimetilpiridazin-3-amina



Se calentaron durante 2 h a 130°C en un horno de microondas de modo único 6-cloro-4,5-dimetilpiridazin-3-amina (n° CAS 76593-36-7, 500 mg, 3,17 mmoles, 1,0 eq.) y etanolato de sodio en etanol (16 ml, 21% p/p, 53,9 mmoles, 17 eq.). La mezcla de reacción se repartió entre DCM y agua. La fase orgánica se lavó con salmuera, y se secó con sulfato de sodio. La mezcla resultante se filtró a través de un filtro Whatman, y los componentes volátiles se eliminaron a vacío. La mezcla bruta se purificó vía MPLC (Biotage Isolera; cartucho NH2 de 28 g: hexano → hexano/EtOAc 1/1) para dar 267 mg (50% de rendimiento) del compuesto del título.

UPLC-MS (Método 2): RT = 0,78 min.; m/z = 168 (M+H)⁺.

Etapla 2: {1-[4-(6-Etoxi-7,8-dimetil-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)fenil]ciclobutil}carbamato de *terc*-butilo

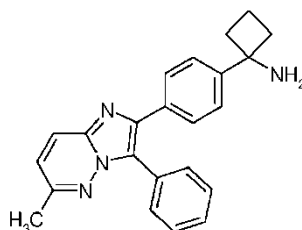


Una mezcla de (1-[4-(bromo(fenil)acetil]fenil]ciclobutil}carbamato de *terc*-butilo bruto [que se preparó de una manera análoga a la descrita para el Ejemplo Intermedio Int-1-A] (300 mg, ~80% de pureza, 0,540 mmoles, 1,0 eq.), 6-etoxi-4,5-dimetilpiridazin-3-amina (que se preparó de una manera análoga a la descrita para el Ejemplo Intermedio Int-36, Etapa 1, 124 mg, ~80% de pureza, 0,590 mmoles, 1,1 eq.) y N,N-diisopropiletilamina (100 µl, 0,590 mmoles, 1,1 eq.) en butironitrilo (3,3 ml) se calentó durante 3,5 horas a 125°C. Después de enfriar, la mezcla de reacción se concentró a vacío. La mezcla bruta se purificó vía MPLC preparativa (Biotage Isolera; cartucho SNAP de 50 g: hexano/EtOAc 9/1 → hexano/EtOAc 1/1) para dar 220 mg (70% de rendimiento) del compuesto del título.

UPLC-MS (Método 2): RT = 1,74 min.; m/z = 514 (M+H)⁺.

Ejemplo 1:

1-[4-(6-Metil-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)fenil]ciclobutan-amina

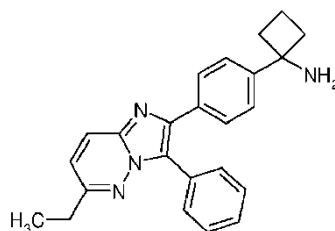


A una mezcla de {1-[4-(6-metil-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)fenil]-ciclobutil}carbamato de *terc*-butilo, que se preparó de una manera análoga a la descrita para el Ejemplo Intermedio Int-1 (200 mg, 0,440 mmoles, 1,0 eq.) en DCM (2,2 ml) y metanol (1,8 ml), se añadió una disolución de cloruro de hidrógeno 4 M en dioxano (2,2 ml, 8,80 mmoles, 20,0 eq.), y la mezcla se agitó durante toda la noche a rt. La mezcla se vertió en hielo, se hizo alcalina con hidróxido de sodio acuoso (2 N), y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron a vacío. La purificación se logró mediante cristalización en éter diisopropílico. El sólido resultante se filtró, y se secó a alto vacío toda la noche para dar 130 mg (83% de rendimiento) del compuesto del título.

UPLC-MS (Método 2): RT = 1,20 min.; m/z = 355,68 (M+H). 1 H-RMN (400 MHz, MeOD): δ [ppm] = 1,96 (m, 1 H), 2,24 (m, 1 H), 2,54-2,64 (m, 2H), 2,67 (s, 3H), 2,70-2,84 (m, 2H), 7,49 - 7,65 (m, 7H), 7,66 - 7,71 (m, 2H), 7,80 (d, 1 H), 8,32 (d, 1 H), NH₂ no asignado.

Ejemplo 2:

1-[4-(6-Etil-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)fenil]ciclobutanamina

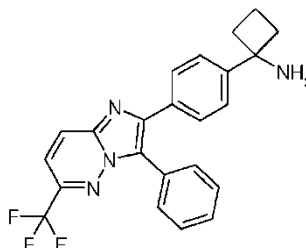


A una mezcla de {1-[4-(6-etil-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)fenil]ciclobutil}carbamato de terc-butilo, que se preparó de una manera análoga a la descrita para el Ejemplo Intermedio Int-2 (300 mg, 0,608 mmoles, 1,0 eq.) en DCM (3,9 ml) y MeOH (2,5 ml), se añadió una disolución de cloruro de hidrógeno 4 M en dioxano (3,0 ml, 12,2 mmoles, 20,0 eq.), y la mezcla se agitó durante toda la noche a rt. La mezcla se vertió en hielo, se hizo alcalina con hidróxido de sodio acuoso (2 N), y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron, y se concentraron a vacío. La purificación se logró mediante cristalización en éter diisopropílico. El sólido resultante se filtró, y se secó a alto vacío toda la noche para dar 119 mg (52% de rendimiento) del compuesto del título.

UPLC-MS (Método 4): RT = 1,37 min.; m/z = 369,29 (M+H). 1 H-RMN (400 MHz, d6-DMSO): δ [ppm] = 1,18 (t, 3H), 1,59 (m, 1 H), 1,82-2,20 (m, 5H), 2,25-2,39 (m, 2H), 2,73 (q, 2H), 7,20 (d, 1 H), 7,31 - 7,38 (m, 2H), 7,39 - 7,56 (m, 7H), 8,06 (d, 1 H).

Ejemplo 3:

1-{4-[3-Fenil-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]fenil}-ciclobutanamina

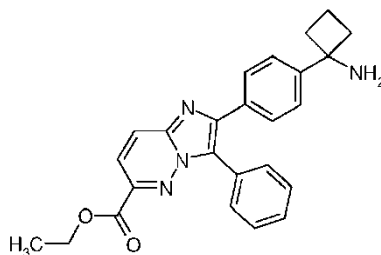


A una mezcla de (1-{4-[3-fenil-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]fenil}ciclobutil)carbamato de terc-butilo, que se preparó de una manera análoga a la descrita para el Ejemplo Intermedio Int-3 (680 mg, 1,177 mmoles, 1,0 eq.) en DCM (7,6 ml) y metanol (4,8 ml), se añadió una disolución de cloruro de hidrógeno 4 M en dioxano (5,9 ml, 23,5 mmoles, 20,0 eq.), y la mezcla se agitó durante toda la noche a rt. La mezcla se vertió en hielo, se hizo alcalina con hidróxido de sodio acuoso (2 N), y se extrajo con EtOAc (3x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron, y se concentraron a vacío. La purificación se logró mediante cristalización en éter diisopropílico. El sólido resultante se filtró, y se secó a alto vacío toda la noche para dar 440 mg (92% de rendimiento) del compuesto del título.

UPLC-MS (Método 4): RT = 1,40 min.; m/z = 393,58 (M-NH₂)⁺. 1 H-RMN (400 MHz, d6-DMSO): δ [ppm] = 1,60 (m, 1 H), 1,85-2,25 (m, 5H), 2,27-2,39 (m, 2H), 7,40 (d, 2H), 7,45 - 7,61 (m, 7H), 7,67 (d, 1 H), 8,46 (d, 1 H).

Ejemplo 4:

2-[4-(1-Aminociclobutil)fenil]-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-6-carboxilato de etilo



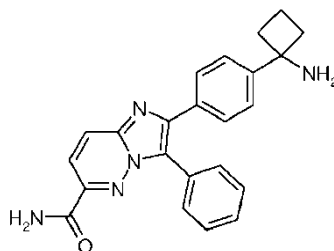
A una mezcla de 2-[4-{1-[(terc-butoxicarbonil)amino]ciclobutil}fenil]-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-6-carboxilato de etilo, que se preparó de una manera análoga a la descrita para el Ejemplo Intermedio Int-4 (0,96 g, 1,87 mmoles) en DCM (12,0 ml) y metanol (7,6 ml), se añadió una disolución de ácido clorhídrico 4 M en dioxano (9,4 ml), y la mezcla se agitó durante 2 horas a rt. La mezcla se vertió en hielo, se hizo alcalina con hidróxido de sodio acuoso (2 N), y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron, y se concentraron a vacío.

La reacción se repitió usando 2,5 g del carbamato, y se combinó el producto bruto de ambas reacciones. La purificación se logró mediante cromatografía sobre sílice (gradiente de elución: DCM:etanol 95:5 hasta DCM:etanol 8:2) para dar dos fracciones del compuesto del título (0,8 g, 88% de pureza y 1,6 g, 93% de pureza).

UPLC-MS (Método 3): RT = 0,97 min.; m/z = 413,44 (M+H).

5 Ejemplo 5:

2-[4-(1-Aminociclobutil)fenil]-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-6-carboxamida

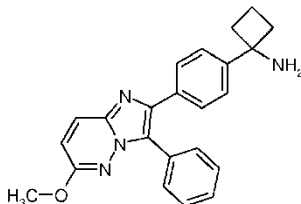


Una mezcla de 2-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-6-carboxilato de etilo, que se preparó de una manera análoga a la descrita para el Ejemplo 4 (1,00 g, 93% de pureza) y amoníaco (17,3 ml de una disolución 7M en metanol), se calentó a 130°C bajo irradiación de microondas durante 5 horas. Los componentes volátiles se eliminaron mediante destilación a presión reducida. La cristalización en metanol/éter diisopropílico dio el compuesto del título (672 mg, 72% de rendimiento) como un sólido amarillo.

UPLC-MS (Método 2): RT = 0,99 min.; m/z = 366,59 (M-NH₂). 1 H-RMN (400 MHz, d₆-DMSO): δ [ppm] = 8,26 (d, 1 H), 7,87 (br s, 1 H), 7,69 (d, 1 H), 7,61 - 7,63 (m, 2H), 7,55 - 7,57 (m, 3H), 7,44 - 7,53 (m, 3H), 7,39 (d, 2H), 2,29 - 2,36 (m, 2H), 1,89 - 2,06 (m, 5H), 1,55 - 1,65 (m, 1 H).

Ejemplo 6:

1-[4-(6-Metiloxi-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)fenil]ciclobutanamina



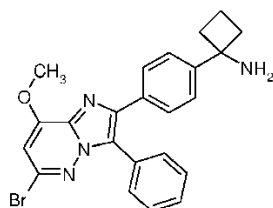
A una mezcla de (1-[4-[3-fenil-6-metoxiimidazo[1,2-b]piridazin-2-il]fenil]ciclobutil)carbamato de terc-butilo, que se preparó de una manera análoga a la descrita para el Ejemplo Intermedio Int-5 (550 mg, 1,17 mmoles) en DCM (7,5 ml) y MeOH (0,8 ml), se añadió una disolución 4 M de cloruro de hidrógeno en dioxano (5,8 ml, 23,4 mmoles, 20,0 eq.), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla resultante se añadió a agua con hielo, se hizo alcalina con hidróxido de sodio acuoso (2 N), y se extrajo con EtOAc (3 x 25 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron, se secaron (Na₂SO₄ anh.), y se concentraron a presión reducida. El material resultante se purificó usando MPLC (Biotage Isolera; cartucho SNAP de 100 g: 100% de DCM 3,5 min., gradiente hasta 95% de DCM/5% de MeOH 1 min., 95% de DCM/5% de MeOH 3,5 min., gradiente hasta 90% de DCM/10% de MeOH 1 min., 90% de DCM/10% de MeOH 4,5 min.) para dar 1-[4-(6-metiloxi-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)fenil]ciclobutanamina (379 mg, 83% de rendimiento):

UPLC-MS (Método 3): RT = 1,28 min.; m/z (intensidad rel.) 371 (95, (M+H)⁺).

1 H-RMN (DMSO-d₆): δ [ppm] 1,52-1,66 (m, 1 H), 1,87-2,08 (m, 3H), 2,05-2,28 (br m, 2H), 2,28-2,38 (m, 2 H), 3,79 (s, 3H), 6,91 (d, J=9,6 Hz, 1 H), 7,35 (d, J=8,7 Hz, 2H), 7,40-7,53 (m, 3H), 7,49 (d, 8,5 Hz, 2H), 7,57 (ddm, J=8,3, 1,5 Hz, 2H), 8,05 (d, J=9,6 Hz).

Ejemplo 7:

1-[4-(6-Bromo-8-metiloxi-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)fenil]-ciclobutanamina



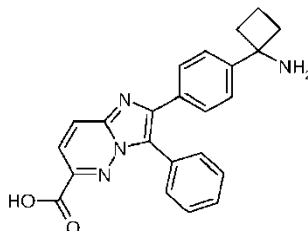
A una disolución de (1-[4-[3-fenil-6-bromo-8-metoximidazo[1,2-b]piridazin-2-il]fenil]ciclobutil)carbamato de terc-butilo, que se preparó de una manera análoga a la descrita para el Ejemplo Intermedio Int-7 (100 mg, 0,18 mmoles) en dioxano (4 ml) se añadió ácido trifluorometanosulfónico (0,61 ml, 1,8 mmoles, 10,0 eq.), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla resultante se añadió a agua con hielo, se hizo alcalina con hidróxido de sodio acuoso (2 N), y se extrajo con EtOAc (3 x 25 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron, se secaron (Na_2SO_4 anh.), y se concentraron a presión reducida. El material resultante se purificó usando MPLC (Biotage Isolera; cartucho SNAP de 10 g: 100% de DCM 4,0 min., gradiente hasta 95% de DCM/5% de MeOH 1 min., 95% de DCM/5% de MeOH 3,5 min., gradiente hasta 80% de DCM/10% de MeOH 1 min., 90% de DCM/10% de MeOH 3,5 min., gradiente hasta 80% de DCM/20% de MeOH 6 min., 80% de DCM/20% de MeOH 4,7 min.) para dar material (40 mg) que se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa (Waters Autopurification System equipado con una bomba 254, Sample Manager 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424 y SQD 3001 usando una columna Xselect CSH C18 5 μM 100 x 30 mm; 60% de agua con 1% de HCO_2H /40% de metanol 1 min., gradiente hasta 10% de agua con 1% de HCO_2H /90% de metanol 7 min.) para dar 1-[4-(6-bromo-8-metiloxi-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)fenil]ciclobutanamina (15 mg, 18%):

UPLC-MS (Método 3): RT = 1,32 min.; m/z (intensidad rel.) 432 (95, $(\text{M}+\text{H}-17)^+$), 449 (60, $(\text{M}+\text{H})^+$).

^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$): δ [ppm] 1,55-1,65 (m, 1 H), 1,90-2,00 (m, 1 H), 2,03-2,11 (m, 2H), 2,30-2,38 (m, 2H), 4,10 (s, 3H), 7,03 (s, 1 H), 7,36 (d, $J=8,6$ Hz, 2H), 7,45-7,54 (m, 7H).

Ejemplo 8:

Ácido 2-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-6-carboxílico



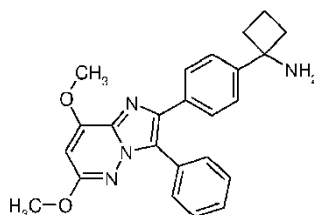
A una disolución de 2-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-6-carboxilato de etilo, que se preparó de una manera análoga a la descrita para el Ejemplo 4 (260 mg, 0,63 mmoles) en metanol (1,5 ml), se añadió hidróxido de sodio acuoso (3N, 0,63 ml, 1,89 mmoles, 3,0 eq.), y la mezcla resultante se agitó a 50°C durante 1 h. La mezcla resultante se añadió a agua con hielo, se hizo ligeramente ácida con ácido cítrico acuoso (10%), y se lavó con DCM (3 x 25 ml). La fase acuosa se hizo alcalina y se ajustó a pH 4 usando ácido clorhídrico (1 N). El precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con agua, y se secó a alto vacío toda la noche para producir 218 mg (88% de rendimiento) del compuesto del título.

UPLC-MS (Método 1): RT = 0,71 min.; m/z (ES_{neg}) = 383 ($\text{M}-\text{H}$)⁻.

^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$, + 1 gota TFA-d): δ [ppm] 1,77 (m, 1 H), 1,10 (m, 1 H), 2,40-2,64 (m, 4H, parcialmente oscurecido por la señal del disolvente), 7,40-7,60 (d, 7H), 7,68 (d, 2H), 7,78 (d, 1 H), 8,30 (d, 1 H), 8,50 (m, 1 H).

Ejemplo 9:

1-[4-(6,8-Dimetiloxi-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)fenil]-ciclobutanamina



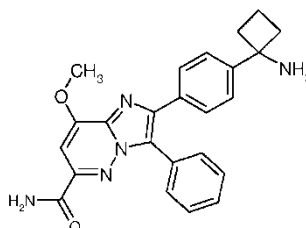
A una disolución de (1-[4-[3-fenil-6,8-dimetoxiimidazo[1,2-b]piridazin-2-il]fenil]ciclobutil)carbamato de terc-butilo, que se preparó de una manera análoga a la descrita para el Ejemplo Intermedio Int-7 (0,18 g, 0,37 mmoles) en metanol (2,2 ml) y DCM (3,5 ml), se añadió cloruro de hidrógeno (4 M en dioxano, 1,8 ml, 7,3 mmoles, 20,0 eq.), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. La mezcla resultante se añadió a agua con hielo, se hizo alcalina con hidróxido de sodio acuoso (2 N), y se extrajo con EtOAc (3 x 25 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), y se concentraron a presión reducida. El material resultante se purificó usando MPLC (Biotage Isolera; cartucho SNAP de 10 g: 100% de DCM 6,0 min., gradiente hasta 95% de DCM/5% de MeOH 4 min., 95% de DCM/5% de MeOH 5 min., gradiente hasta 90% de DCM/10% de MeOH 3,5 min.) para dar 1-[4-(6,8-dimetiloxi-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)fenil]ciclobutanamina (0,11 g, 79%):

UPLC-MS (Método 3): RT = 1,31 min.; m/z (intensidad rel.) 384 (100, (M+H-17)⁺), 401 (70, (M+H)⁺).

¹ H-RMN (DMSO-d₆): δ [ppm] 1,52-1,65 (m, 1 H), 1,88-2,07 (m, 5H), 2,27-2,38 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 4,03 (s, 3H), 6,40 (s, 1 H), 7,34 (d, J=8,5 Hz, 2H), 7,39-7,50 (m, 5H), 7,51-7,56 (m, 2H).

Ejemplo 10:

2-[4-(1-Aminociclobutil)fenil]-8-metoxi-3-fenilimidazo[1,2-b]-piridazin-6-carboxamida



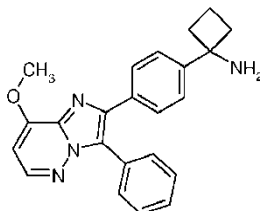
A una disolución de 2-[4-{1-[(terc-butoxicarbonil)amino]ciclobutil}fenil]-8-metoxi-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-6-carboxilamida, que se preparó de una manera análoga a la descrita para el Ejemplo Intermedio Int-10 (0,095 g, 0,18 mmoles) en MeOH (1 ml) y DCM (1,8 ml), se añadió cloruro de hidrógeno (4 M en dioxano, 0,9 ml, 3,7 mmoles, 20,0 eq.), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. La mezcla resultante se añadió a agua con hielo, se hizo alcalina con hidróxido de sodio acuoso (2 N), y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄ anh.), y se concentraron a presión reducida. El material resultante se purificó usando HPLC preparativa (Waters Autopurification System, equipado con una bomba 254, Sample Manager 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424 y SQD 3001 usando una columna Xselect CSH C18 5 uM 100 x 30 mm; 60% de agua con 1% de HCO₂H/40% de MeOH 1 min., gradiente hasta 10% de agua con 1% de HCO₂H/90% de MeOH 7 min.) para dar 2-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-8-metoxi-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-6-carboxamida (0,020 g, 31%):

UPLC-MS (Método 3): RT = 1,03 min.; m/z (intensidad rel.) 397 (100, (M+H-17)⁺), 414 (50, (M+H)⁺); ES- m/z (intensidad rel.) 412 (70, (M-H)).

¹ H-RMN (DMSO-d₆): δ [ppm] 1,53-1,66 (m, 1 H), 1,89-2,07 (m, 5H), 2,12 (br s, 2H), 2,28-2,38 (m, 2H), 4,07 (s, 3H), 7,15 (s, 1 H), 7,37 (d, J=8,5 Hz, 2H), 7,42-7,56 (m, 6H), 7,56-7,62 (m, 2H), 7,82 (br s, 1 H).

Ejemplo 11:

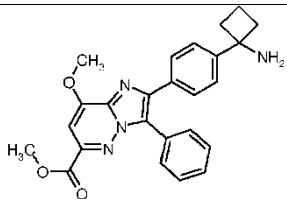
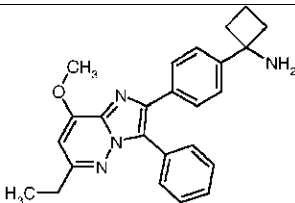
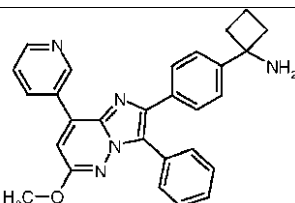
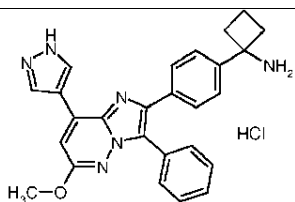
1-[4-(8-Metoxi-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)fenil]ciclobutanamina

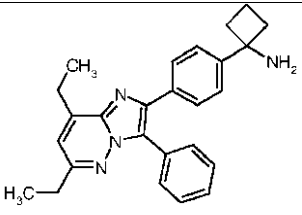


A una disolución de {1-[4-(8-metoxi-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)fenil]ciclobutil}carbamato de terc-butilo, que se preparó de una manera análoga a la descrita para el Ejemplo Intermedio Int-11 (0,055 g, 0,12 mmoles) en una mezcla de MeOH (0,7 ml) y DCM (1,1 ml), se añadió una disolución acuosa concentrada de HCl (aproximadamente 12 N, 0,6 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 60 h, y después se vertió en hielo agua (15 ml). La mezcla resultante se hizo básica con una disolución de NaOH 2 N, y después se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄ anh.), y se concentraron a presión reducida. El aceite resultante (34 mg) se purificó usando HPLC preparativa (Agilent Prep 1200 equipada con 2 x Prep Pump, DLA, MWD, ELSD y Prep FC usando una columna XBrigde C18 5 μm 100 x 30 mm; gradiente desde 70% de agua con 0,2% de NH₃/30% de CH₃CN hasta 40% de agua con 0,2% de NH₃/60% de CH₃CN durante 17,5 min., gradiente desde 40% de agua con 0,2% de NH₃/60% de CH₃CN hasta 100% de CH₃CN durante 2,5 min.) para dar 1-[4-(8-

metoxi-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il]fenil]ciclobutanamina (0,021 g, 48% de rendimiento): UPLC-MS (Método 3): RT = 1,18 min.; m/z (intensidad rel.) 371 (30, (M+H)⁺). 1 H-RMN (DMSO-d₆): δ [ppm] 1,52-1,65 (m, 1 H), 1,87-2,13 (m, 5H), 2,12 (br s, 2H). 2,28-2,37 (m, 2H), 4,06 (s, 3H), 6,73 (d, J=5,7 Hz 1 H), 7,35 (d, J=8,7 Hz, 2H), 7,43-7,50 (m, 5H), 7,53, (d, J=8,7 Hz, 2H).

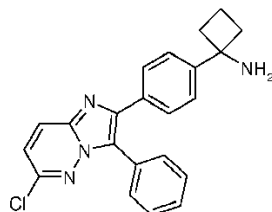
- 5 Los siguientes ejemplos se prepararon de una manera análoga al Ejemplo 11, haciendo reaccionar los intermedios de carbamato correspondientes con una disolución acuosa concentrada de HCl

Ejemplo	Estructura/Nombre	Caracterización
12	 2-[4-(1-Aminociclobutil)fenil]-8-metoxi-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-6-carboxilato de Metilo	UPLC-MS (Método 3): RT = 1,21 min.; m/z (intensidad rel.) 429 (70, (M+H)⁺). 1H-RMN (DMSO-d₆): δ [ppm] 1,55-1,64 (m, 1H), 1,89-2,05 (m, 4H), 2,12 (br s, 2H). 2,30-2,36 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 4,15 (s, 3H), 7,18 (s, 1H), 7,36 (d, J=8,6 Hz, 2H), 7,46-7,55 (m, 7H).
13	 1-[4-(6-Etil-8-metoxi-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)fenil]ciclobutanamina	UPLC-MS (Método 3): RT = 1,34 min.; m/z (intensidad rel.) 399 (50, (M+H)⁺). 1H-RMN (DMSO-d₆): δ [ppm] 1,19 (t, J=7,5 Hz, 3H), 1,53-1,65 (m, 1H), 1,87-2,10 (m, 5H), 2,27-2,37 (m, 2H), 2,68 (q, J=7,5 Hz, 2H), 4,05 (s, 3H), 6,70 (s, 1H), 7,34 (d, J=8,5 Hz, 2H), 7,42-7,52 (m, 7H).
14	 1-[4-[6-Metoxi-3-fenil-8-(piridin-3-il)imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]fenil]ciclobutanamina	UPLC-MS (Método 3): RT = 1,41 min.; m/z (intensidad rel.) 431 (100, (M+H-17)⁺), 448 (70, (M+H)⁺). 1H-RMN (DMSO-d₆): δ [ppm] 1,55-1,65 (m, 1H), 1,87-2,20 (m, 5H), 2,29-2,39 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 7,35 (s, 1H), 7,38 (d, J=8,5 Hz, 2H), 7,43-7,54 (m, 5H), 7,58-7,63 (m, 3H), 8,70-8,77 (m, 2H), 9,50 (dm, J=2,2 Hz, 1H).
15	 Sal HCl de 1-[4-[6-metoxi-3-fenil-8-(1H-pirazol-4-il)imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]fenil]ciclobutanamina	UPLC-MS (Método 3): RT = 1,34 min.; m/z (intensidad rel.) 420 (100, (M+H-17)⁺), 437 (50, (M+H)⁺). 1H-RMN (DMSO-d₆): δ [ppm] 1,56-1,64 (m, 1H), 1,89-2,12 (m, 4H), 2,33-2,38 (m, 3H), 3,78 (s, 3H), 7,23 (s, 1H), 7,36-7,41 (m, 3H), 7,44-7,50 (m, 4H), 7,54-7,62 (m, 4H), 9,22 (s, 1H), 8,60-8,93 (br m, 2H).

Ejemplo	Estructura/Nombre	Caracterización
16	 1-[4-(6,8-Dietil-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)fenil]ciclobutanamina	UPLC-MS (Método 3): RT = 1,52 min.; m/z (intensidad rel.) 380 (90, (M+H-17)⁺), 397 (100, (M+H)⁺). ¹H-RMN (CD₃OD): δ [ppm] 1,33 (t, J=7,6 Hz, 3H), 1,47 (t, J=7,6 Hz, 3H), 1,76-1,82 (m, 1H), 2,06-2,15 (m, 2H), 2,24-2,32 (m, 2H), 2,57-2,63 (m, 2H), 2,85 (q, J=7,6 Hz, 2H), 3,14 (qd, J=7,6, 1,0 Hz, 2H), 7,08 (s, 1H), 7,42-7,49 (m, 5H), 7,55 (dd, J=7,9, 1,3 Hz), 7,61 (d, J=8,5 Hz, 2 H).

Ejemplo 17:

1-[4-(6-Cloro-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)fenil]ciclobutanamina



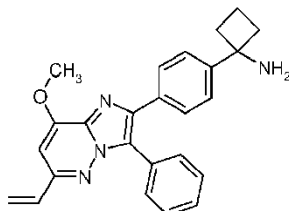
- 5 A una disolución de {1-[4-(6-cloro-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)fenil]ciclobutil}carbamato de terc-butilo, que se preparó de una manera análoga a la descrita para el Ejemplo Intermedio Int-6.2 (0,075 g, 0,15 mmoles) en MeOH (0,65 ml) y DCM (1,0 ml), se añadió cloruro de hidrógeno (4 M en dioxano, 0,8 ml, 3,2 mmoles, 20,0 eq.), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 19 h. La mezcla resultante se añadió a agua con hielo (50 ml), se hizo alcalina con hidróxido de sodio acuoso (2 N), y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄ anh.), y se concentraron a presión reducida. El material resultante se recrystalizó usando éter diisopropílico para dar 1-[4-(6-cloro-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)fenil]ciclobutanamina (0,040 g, 68%):

UPLC-MS (Método 3): RT = 1,32 min.; m/z (intensidad rel.) 358 (100, (M+H-17)⁺), 375 (60, (M+H)⁺).

- 15 ¹H-RMN (DMSO-d₆): δ [ppm] 1,52-1,65 (m, 1 H), 1,87-2,07 (m, 3H), 2,16 (br s, 2H), 2,27-2,37 (m, 2H), 7,35-7,40 (m, 3H), 7,48-7,56 (m, 7H), 8,25 (d, J=9,4 Hz, 1 H).

Ejemplo 18:

1-[4-(8-Metoxi-3-fenil-6-vinilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)fenil]-ciclobutanamina

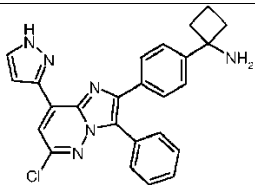
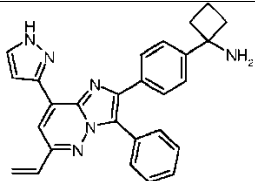
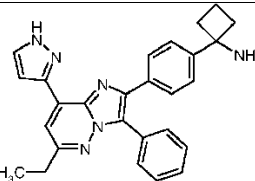
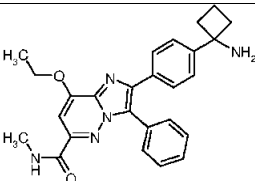


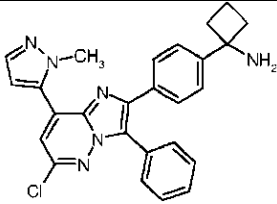
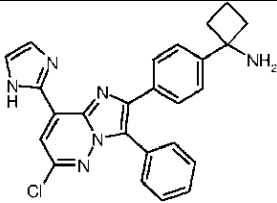
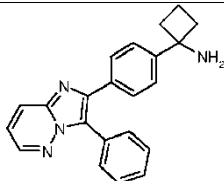
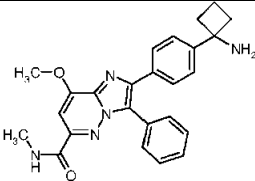
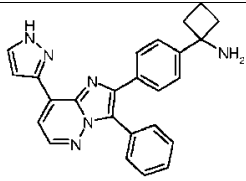
- 20 A una disolución de {1-[4-(8-metoxi-3-fenil-6-vinilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)fenil]ciclobutil}carbamato de terc-butilo, que se preparó de una manera análoga a la descrita para el Ejemplo Intermedio Int-12 (40 mg, 0,081 mmoles) en dioxano (1,7 ml), se añadió ácido trifluorometanosulfónico (0,61 ml, 1,8 mmoles, 10,0 eq.), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla resultante se añadió a agua con hielo, se hizo alcalina con hidróxido de sodio acuoso (2 N), y se extrajo con EtOAc (3 x 25 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron, se secaron (Na₂SO₄ anh.), y se concentraron a presión reducida. El material resultante se purificó usando MPLC (Biotage Isolera; cartucho SNAP de 10 g: 100% de DCM 3,0 min., gradiente hasta 95% de DCM/5% de MeOH 1 min., 95% de DCM/5% de MeOH 2,5 min., gradiente hasta 90% de DCM/10% de MeOH 3 min., 90% de DCM/10% de MeOH 3,5 min.) para dar 1-[4-(8-metoxi-3-fenil-6-vinilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)fenil]ciclobutanamina (0,022 g, 70%):

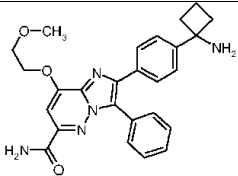
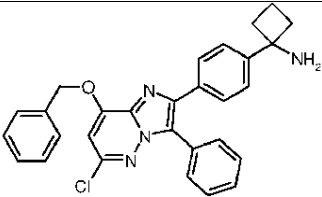
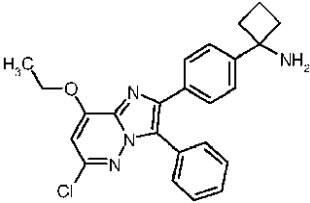
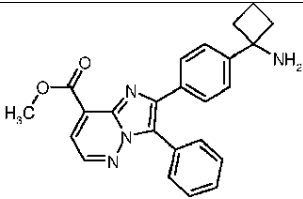
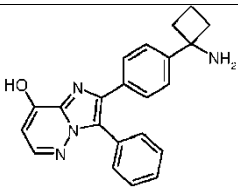
UPLC-MS (Método 3): RT = 1,32 min.; m/z (intensidad rel.) 380 (95, (M+H-17)⁺), 397 (70, (M+H)⁺).

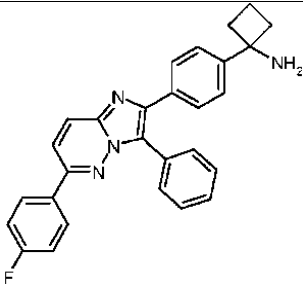
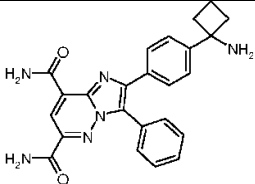
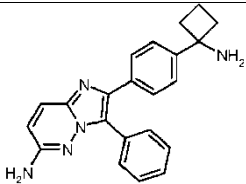
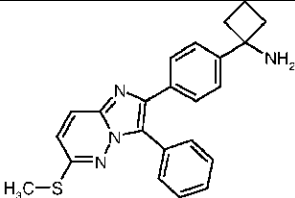
¹H-RMN (DMSO-d₆): δ [ppm] 1,54-1,64 (m, 1 H), 1,89-2,10 (m, 5H), 2,28-2,36 (m, 2H), 4,11 (s, 3H), 5,63 (d, J=11,4 Hz, 1 H), 6,27 (d, J=17,7 Hz, 1 H), 6,64 (dd, J=17,7, 11,1 Hz, 1 H), 7,06 (s, 1 H), 7,35 (d, J=8,3 Hz, 2H), 7,42-7,53 (m, 8H).

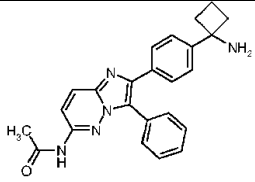
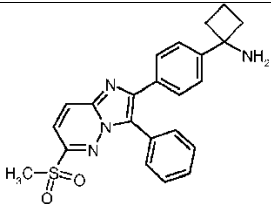
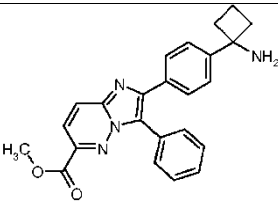
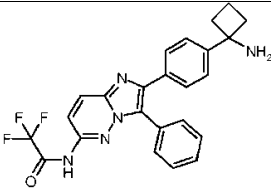
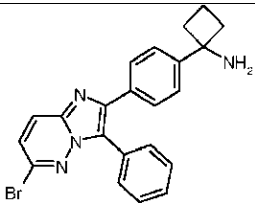
- 5 Los siguientes ejemplos se prepararon de una manera análoga al Ejemplo 18, haciendo reaccionar los intermedios de carbamato correspondientes con ácido trifluorometanosulfónico

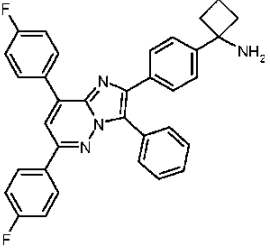
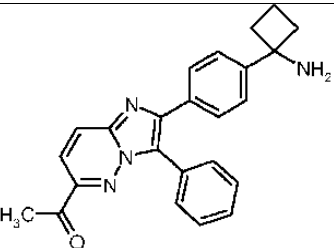
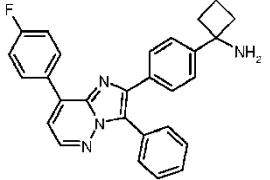
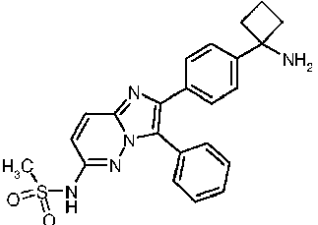
Ejemplo	Estructura/Nombre	Caracterización
19	 1-{4-[6-Chloro-3-fenil-8-(1H-pirazol-3-il)imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]fenil}ciclobutanamina	UPLC-MS (Método 3): RT = 1,39 min.; m/z (intensidad rel.) 424 (90 (M+H-17)⁺), 441 (100, (M+H)⁺); ES- m/z (intensidad rel.) 438 (100, (M-H)⁺). ¹H-RMN (DMSO-d₆): δ [ppm] 1,55-1,66 (m, 1H), 1,90-1,99 (m, 1H), 2,00-2,09 (m, 2H), 2,31-2,39 (m, 2H), 7,41 (d, J=8,3 Hz, 2H), 7,49-7,56 (m, 5H), 7,62 (d, J=8,3 Hz, 2H), 7,74-7,76 (m, 2H), 7,97 (d, J=2 Hz, 1H).
20	 1-{4-[3-Fenil-8-(1H-pirazol-3-il)-6-vinylimidazo[1,2-b]piridazin-2-il]fenil}ciclobutanamina	UPLC-MS (Método 3): RT = 1,39 min.; m/z (intensidad rel.) 416 (90 (M+H-17)⁺), 433 (100, (M+H)⁺), 865 (10 (2M+H)⁺); ES-m/z (intensidad rel.) 431 (100, (M-H)⁺). ¹H-RMN (DMSO-d₆): δ [ppm] 1,53-1,67 (m, 1H), 1,88-2,21 (m, 5H), 2,29-2,39 (m, 3H), 5,66 (d, J=11,1 Hz, 1H), 6,24 (d, J=17,7 Hz, 1H), 6,76 (dd, J=17,7, 11,1 Hz, 1H), 7,39 (d, J=8,3 Hz, 2H), 7,47-7,57 (m, 5H), 7,63 (d, J=8,5 Hz, 2H), 7,72 (d, J=1,5 Hz, 1H), 7,93 (br s, 1H), 8,03 (s, 1H).
21	 1-{4-[6-Etil-3-fenil-8-(1H-pirazol-3-il)imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]fenil}ciclobutanamina	UPLC-MS (Método 3): RT = 1,42 min.; m/z (intensidad rel.) 418 (90 (M+H-17)⁺), 435 (100, (M+H)⁺), 891 (10 (2M+Na)⁺); ES- m/z (intensidad rel.) 433 (100, (M-H)⁺). ¹H-RMN (DMSO-d₆): δ [ppm] 1,23 (t, J=7,6 Hz, 3H), 1,55-1,65 (m, 1H), 1,88-1,98 (m, 1H), 2,00-2,20 (m, 3H), 2,31-2,38 (m, 2H), 2,79 (q, J=7,6 Hz, 2H), 7,39 (d, J=8,3 Hz, 2H), 7,43-7,57 (m, 5H), 7,68 (s, 1H), 7,69 (br s, 1H), 7,91 (br s, 1H).
22	 2-[4-(1-Aminociclobutil)fenil]-8-etoxi-N-metil-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-6-carboxamida	UPLC-MS (Método 3): RT = 1,17 min.; m/z (intensidad rel.) 425 (100 (M+H-17)⁺), 442 (70, (M+H)⁺), 883 (30 (2M+H)⁺); ES- m/z (intensidad rel.) 440 (60, (M-H)⁺). ¹H-RMN (DMSO-d₆): δ [ppm] 1,47 (t, J=7,1 Hz, 3H), 1,55-1,65 (m, 1H), 1,89-2,06 (m, 6H), 2,28-2,37 (m, 2H), 2,77 (d, J=4,6 Hz, 3H), 4,45 (q, J=7,1 Hz, 2H), 7,10 (s, 1H), 7,37 (d, J=8,3 Hz, 2H), 7,43-7,53 (m, 6H), 7,55-7,59 (m, 2H), 8,09 (q, J=4,8 Hz, 1H).

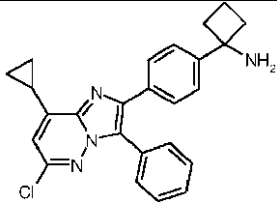
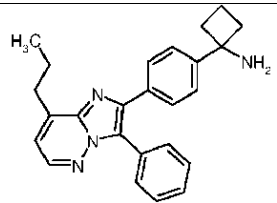
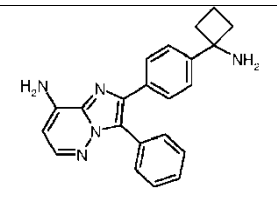
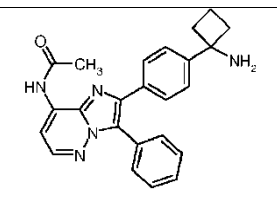
Ejemplo	Estructura/Nombre	Caracterización
23	 1-{4-[6-Chloro-8-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il]fenil}ciclobutanamina	UPLC-MS (Método 3): RT = 1,39 min.; m/z (intensidad rel.) 438 (100 (M+H-17)⁺), 455 (40, (M+H)⁺). 1H-RMN (DMSO-d₆): δ [ppm] 1,70-1,82 (m, 1H), 2,03-2,14 (m, 1H), 2,51-2,59 (m, 2H, parcialmente oscurecido por la señal del disolvente), 4,06 (s, 3H), 7,01 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,46 (d, J=8,3 Hz, 2H), 7,51-7,57 (m, 5H), 7,58 (s, 1H), 7,64-7,68 (m, 3H).
24	 1-{4-[6-Chloro-8-(1H-imidazol-2-il)-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il]fenil}ciclobutanamina	UPLC-MS (Método 3): RT = 1,33 min.; m/z (intensidad rel.) 424 (100 (M+H-17)⁺), 441 (70, (M+H)⁺), 881 (20, (M+H)⁺). 1H-RMN (DMSO-d₆): δ [ppm] 1,54-1,66 (m, 1H), 1,86-2,09 (m, 3H), 2,29-2,39 (m, 2H), 4,06 (s, 3H), 7,28 (s, 1H), 7,41 (d, J=8,5 Hz, 2H), 7,50-7,57 (m, 4H), 7,60 (d, J=8,5 Hz, 2H), 7,93 (s, 1H), 8,51 (t, J=1,4 Hz, 1H), 9,29 (s, 1H).
25	 1-[4-(3-Fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)fenil]ciclobutanamina	UPLC-MS (Método 3): RT = 1,06 min.; m/z (intensidad rel.) 324 (100 (M+H-17)⁺), 341 (40, (M+H)⁺); ES- m/z (intensidad rel.) 339 (100, (M-H)⁻). 1H-RMN (DMSO-d₆): δ [ppm] 1,55-1,67 (m, 1H), 1,86-2,09 (m, 3H), 2,29-2,39 (m, 2H), 4,06 (s, 3H), 7,25 (dd, J=9,2, 4,3 Hz, 1H), 7,37 (d, J=8,5 Hz, 2H), 7,43-7,52 (m, 5H), 7,57 (d, J=8,5 Hz, 2H), 8,16 (dd, J=9,2, 1,5 Hz, 1H), 8,43 (dd, J=4,5, 1,7 Hz, 1H).
26	 2-[4-(1-Aminociclobutil)fenil]-8-metoxi-N-metil-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-6-carboxamida	UPLC-MS (Método 3): RT = 1,15 min.; m/z (intensidad rel.) 411 (80 (M+H-17)⁺), 427 (60, (M+H)⁺), 853 (70, (2M+H)⁺); ES- m/z (intensidad rel.) 425 (40, (M-H)⁻). 1H-RMN (DMSO-d₆): δ [ppm] 1,55-1,65 (m, 1H), 1,89-2,10 (m, 5H), 2,28-2,37 (m, 2H), 2,77 (d, J=4,8 Hz, 3H), 4,34 (s, 3H), 7,13 (s, 1H), 7,37 (d, J=8,3 Hz, 2H), 7,46-7,53 (m, 5H), 7,58 (dm, J=8,3 Hz, 2H), 8,10 (q, J=4,8 Hz, 1H).
27	 1-{4-[3-Fenil-8-(1H-pirazol-3-il)imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]fenil}ciclobutanamina	UPLC-MS (Método 3): RT = 1,25 min.; m/z (intensidad rel.) 390 (100 (M+H-17)⁺), 407 (80, (M+H)⁺), 813 (10, (2M+H)⁺); ES- m/z (intensidad rel.) 405 (100, (M-H)⁻), 811 (10, (2M-H)⁻). 1H-RMN (DMSO-d₆): δ [ppm] 1,54-1,67 (m, 1H), 1,87-2,17 (m, 5H), 2,29-2,38 (m, 2H), 7,40 (d, J=8,1 Hz, 2H), 7,46-7,57 (m, 5H), 7,64 (d, J=8,1 Hz, 2H), 7,70-7,75 (m, 2H), 7,93 (br s, 1H),

Ejemplo	Estructura/Nombre	Caracterización
		8,46 (d, J=4,7 Hz, 1H).
28	 2-[4-(1-Aminociclobutil)fenil]-8-(2-metoxietoxi)-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-6-carboxamida	UPLC-MS (Método 3): RT = 1,07 min.; m/z (intensidad rel.) 441 (90 (M+H-17)⁺), 458 (100, (M+H)⁺), 915 (30, (2M+H)⁺); ES- m/z (intensidad rel.) 456 (100, (M-H)⁻), 913 (10, (2M-H)⁻). ¹H-RMN (DMSO-d₆): δ [ppm] 1,56-1,68 (m, 1H), 1,88-2,10 (m, 4H), 2,29-2,39 (m, 3H), 3,34 (s, 3H), 3,77-3,82 (m, 2H), 4,51-4,56 (m, 2H), 7,16 (s, 1H), 7,38 (d, J=8,5 Hz, 2H), 7,43-7,61 (m, 9H), 7,82 (br s, 1H).
29	 1-[4-[8-(Benciloxi)-6-cloro-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il]fenil]ciclobutanamina	UPLC-MS (Método 3): RT = 1,52 min.; m/z (intensidad rel.) 464 (100 (M+H-17)⁺), 481 (80, (M+H)⁺), 961 (50, (2M+H)⁺). ¹H-RMN (DMSO-d₆): δ [ppm] 1,55-1,66 (m, 1H), 1,89-1,98 (m, 1H), 2,00-2,08 (m, 2H), 2,28-2,36 (m, 2H), 5,48 (s, 2H), 7,08 (s, 1H), 7,34 (d, J=8,6 Hz, 2H), 7,40-7,56 (m, 13H).
30	 1-[4-(6-Cloro-8-etoxi-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)fenil]ciclobutanamina	UPLC-MS (Método 3): RT = 1,39 min.; m/z (intensidad rel.) 402 (100 (M+H-17)⁺), 419 (80, (M+H)⁺), 837 (10, (2M+H)⁺). ¹H-RMN (DMSO-d₆): δ [ppm] 1,46 (t, J=7,0 Hz, 3H), 1,54-1,65 (m, 1H), 1,87-2,07 (m, 5H), 2,27-2,36 (m, 2H), 4,43 (q, J=7,2 Hz, 2H), 6,93 (s, 1H), 7,35 (d, J=8,5 Hz, 2H), 7,44-7,54 (m, 7H).
31	 2-[4-(1-Aminociclobutil)fenil]-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-8-carboxilato de metilo	UPLC-MS (Método 3): RT = 1,22 min.; m/z (intensidad rel.) 382 (80 (M+H-17)⁺), 399 (100, (M+H)⁺). ¹H-RMN (DMSO-d₆): δ [ppm] 1,55-1,68 (m, 1H), 1,86-2,10 (m, 3H), 2,29-2,40 (m, 2H), 3,98 (s, 3H), 7,39 (d, J=8,7 Hz, 2H), 7,48-7,53 (m, 5H), 7,57 (d, J=8,5 Hz, 2H), 7,64 (d, J=4,5 Hz, 1H), 8,58 (d, J=4,5 Hz, 1H).
32	 2-[4-(1-Aminociclobutil)fenil]-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-8-ol	UPLC-MS (Método 3): RT = 0,69 min.; m/z (intensidad rel.) 340 (70 (M+H-17)⁺), 357 (100, (M+H)⁺), 713 (20, (M+H)⁺); ES- m/z (intensidad rel.) 355 (80, (M-H)⁻). RMN ¹H (DMSO-d₆): δ [ppm] 1,67-1,81 (m, 1H), 2,03-2,19 (m, 1H), pico oscurecido por la señal del disolvente, 5,84 (d, J=5,8 Hz, 1H), 7,32 (d, J=8,5 Hz, 2H), 7,35-7,50 (m, 7H), 7,74 (d,

Ejemplo	Estructura/Nombre	Caracterización
		J=5,8 Hz, 1H).
33	 1-{4-[6-(4-Fluorofenil)-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il]fenil}ciclobutanamina	UPLC-MS (Método 3): RT = 1,05 min.; m/z (intensidad rel.) 418 (40 (M+H-17)⁺), 435 (20, (M+H)⁺); ES- m/z (intensidad rel.) 479 (80, (M-H+HCO₂H)⁻). ¹H-RMN (DMSO-d₆): δ [ppm] 1,55-1,69 (m, 1H), 1,86-2,12 (m, 3H), 2-31-2,41 (m, 2H), 5,84 (d, J=5,8 Hz, 1H), 7,34 (t, J=8,9 Hz, 2H), 7,39 (d, J=8,5 Hz, 2H), 7,45-7,63 (m, 7H), 7,85 (d, J=9,4 Hz, 1H), 8,01 (dd, J=8,9, 5,5 Hz, 2H), 8,25 (d, 9,4 Hz, 1H).
34	 2-[4-(1-Aminociclobutil)fenil]-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-6,8-dicarboxamida (Enfoque 2)	UPLC-MS (Método 3): RT = 1,03 min.; m/z (intensidad rel.) 410 (90 (M+H-17)⁺), 427 (100, (M+H)⁺); ES- m/z (intensidad rel.) 425 (30, (M-H)⁻), 851 (10, (2M-H)⁻). RMN ¹H (DMSO-d₆): δ [ppm] 1,56-1,72 (m, 1H), 1,92-2,04 (m, 1H), 2,07-2,18 (m, 2H), 2,33-2,42 (m, 2H parcialmente oscurecido por la señal del disolvente), 7,44 (d, J=8,5 Hz, 2H), 7,48-7,57 (m, 3H), 7,59-7,67 (m, 5H), 7,96 (br s, 1H), 8,20 (d, J=2,6 Hz, 2H), 8,47 (br s, 1H), 9,17 (br s, 1H).
35	 2-[4-(1-Aminociclobutil)fenil]-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-6-amina	UPLC-MS (Método 3): RT = 1,05 min.; m/z (intensidad rel.) 339 (70 (M+H-17)⁺), 356 (100, (M+H)⁺); ES- m/z (intensidad rel.) 337 (30, (M-H-17)⁻), 851 (10, (2M-H)⁻). ¹H-RMN (DMSO-d₆): δ [ppm] 1,55-1,66 (m, 1H), 1,90-1,99 (m, 1H), 2,03-2,11 (m, 2H), 2,30-2,48 (m, 2H), 6,27 (s, 2H), 6,64 (d, J=9,6 Hz, 1H), 7,30 (d, J=8,6 Hz, 2H), 7,38-7,48 (m, 7H), 7,75 (d, J=9,6 Hz, 1H), 8,27 (br s, 0,5 H).
36	 1-{4-[6-(Metilsulfanil)-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il]fenil}ciclobutanamina	UPLC-MS (Método 3): RT = 1,39 min.; m/z (intensidad rel.) 370 (100 (M+H-17)⁺), 387 (80, (M+H)⁺). ¹H-RMN (DMSO-d₆): δ [ppm] 1,53-1,66 (m, 1H), 1,86-2,09 (m, 5H), 2,28-2,38 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 7,18 (d, J=9,4 Hz, 31H), 7,37 (d, J=8,5 Hz, 2H), 7,42-7,59 (m, 7H), 7,98 (d, J=9,4 Hz, 1H).

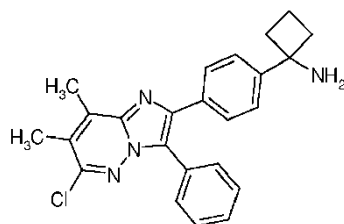
Ejemplo	Estructura/Nombre	Caracterización
37	 N-{2-[4-(1-Aminociclobutil)fenil]-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}acetamida	UPLC-MS (Método 3): RT = 1,08 min.; m/z (intensidad rel.) 381 (80 (M+H-17)⁺), 398 (100, (M+H)⁺); ES- m/z (intensidad rel.) 396 (100, (M-H)⁻). ¹H-RMN (DMSO-d₆): δ [ppm] 1,53-1,67 (m, 1H), 1,88-2,10 (m, 3H), 2,05 (s, 3H), 2,28-2,39 (m, 2H), 7,34 (d, J=8,5 Hz, 2H), 7,42-7,54 (m, 7H), 7,92 (br d, J=9,8 Hz, 1H), 8,12 (d, J=9,8 Hz, 1H), 10,69 (br s, 1H).
38	 N-{2-[4-(1-1-[4-[6-(Metilsulfonyl)-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il]fenil]ciclobutanamina	UPLC-MS (Método 3): RT = 1,13 min.; m/z (intensidad rel.) 402 (100 (M+H-17)⁺), 419 (60, (M+H)⁺), 837 (10, (2M+H)⁺). ¹H-RMN (DMSO-d₆): δ [ppm] 1,65-1,80 (m, 1H), 1,98-2,13 (m, 1H), 2,28-2,39 (m, 2H), 3,35 (s, 3H), 7,16 (br s, 2H), 7,47 (d, J=8,7 Hz, 2H), 7,51-7,62 (m, 5H), 7,68 (d, J=8,5 Hz, 2H), 7,77 (d, J=9,4 Hz, 1H), 8,50 (d, J=9,4 Hz, 1H).
39	 2-[4-(1-Aminociclobutil)fenil]-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-6-carboxilato de metilo	UPLC-MS (Método 3): RT = 1,22 min.; m/z (intensidad rel.) 382 (100 (M+H-17)⁺), 399 (50, (M+H)⁺). RMN ¹H (DMSO-d₆): δ [ppm] 1,60-1,75 (m, 1H), 1,93-2,08 (m, 1H), 2,15-2,26 (m, 2H), pico oscurecido por la señal del disolvente, 3,86 (s, 3H), 7,42 (d, J=8,5 Hz, 2H), 7,50-7,56 (m, 5H), 7,62 (d, J=8,5 Hz, 2H), 7,75 (d, J=9,4 Hz, 1H), 8,31 (d, J=9,4 Hz, 1H).
40	 N-{2-[4-(1-Aminociclobutil)fenil]-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-2,2,2-trifluoroacetamida	UPLC-MS (Método 3): RT = 0,70 min.; m/z (intensidad rel.) 435 (100 (M+H-17)⁺), 452 (70, (M+H)⁺); ES- m/z (intensidad rel.) 450 (100, (M-H)⁻). ¹H-RMN (CD₃OD): δ [ppm] 1,82-1,90 (m, 1H), 2,11-2,19 (m, 1H), 2,64-2,70 (m, 2H), 6,80 (d, J=9,8 Hz, 1H), 7,42 (d, J=8,3 Hz, 2H), 7,43-7,48 (m, 3H), 7,52 (dm, J=7,5 Hz, 2H), 7,58 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,72 (d, J=9,8 Hz, 1H).
41	 1-[4-(6-Bromo-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)fenil]ciclobutanamina	UPLC-MS (Método 3): RT = 1,33 min.; m/z (intensidad rel.) 402 (100 (M+H-17)⁺), 419 (80, (M+H)⁺). ¹H-RMN (DMSO-d₆): δ [ppm] 1,62-1,69 (m, 1H), 1,95-2,02 (m, 1H), 2,06-2,11 (m, 2H), 2,35-2,41 (m, 2H), 7,42 (d, J=8,7 Hz, 1H), 7,49 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,52-7,60 (m, 7H), 8,19 (d, J=9,4

Ejemplo	Estructura/Nombre	Caracterización
		Hz, 1H).
42	 1-{4-[6,8-Bis(4-fluorofenil)-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il]fenil}ciclobutanamina	UPLC-MS (Método 3): RT = 1,74 min.; m/z (intensidad rel.) 512 (100 (M+H-17)⁺), 529 (90, (M+H)⁺). 1H-RMN (DMSO-d₆): δ [ppm] 1,62-1,69 (m, 1H), 1,95-2,02 (m, 1H), 2,06-2,11 (m, 2H), 2,37-2,42 (m, 2H), 7,40 (t, J=8,7 Hz, 2H), 7,45 (d, J=8,3 Hz, 2H), 7,49-7,55 (m, 3H), 7,59 (t, J=7,53 Hz, 2H), 7,64 (d, J=8,3 Hz, 2H), 7,69 (2, J=7,2 Hz, 2H), 8,12 (s, 1H), 8,18 (dd, J=9,0, 5,7 Hz, 2H), 8,69 (dd, J=9,0, 5,7 Hz, 2H).
43	 1-{2-[4-(1-Aminociclobutil)fenil]-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}etanon	UPLC-MS (Método 3): RT = 1,28 min.; m/z (intensidad rel.) 366 (100 (M+H-17)⁺), 383 (90, (M+H)⁺), 765 (5, (2M+H)⁺). 1H-RMN (DMSO-d₆): δ [ppm] 1,62-1,70 (m, 1H), 1,96-2,04 (m, 1H), 2,07-2,12 (m, 2H), 2,37-2,43 (m, 2H), 2,56 (s, 3H), 7,46 (d, J=8,7 Hz, 2H), 7,52-7,55 (m, 1H), 7,57-7,60 (m, 2H), 7,65-7,69 (m, 4H), 7,74 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,82 (d, J=9,4 Hz, 1H).
44	 1-{4-[8-(4-Fluorofenil)-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il]fenil}ciclobutanamina	UPLC-MS (Método 3): RT = 1,53 min.; m/z (intensidad rel.) 418 (100 (M+H-17)⁺), 435 (80, (M+H)⁺).
45	 N-{2-[4-(1-Aminociclobutil)fenil]-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}metanosulfonamida	UPLC-MS (Método 3): RT = 0,69 min.; m/z (intensidad rel.) 417 (100 (M+H-17)⁺), 434 (80, (M+H)⁺); ES- m/z (intensidad rel.) 432 (100, (M-H)⁻). 1H-RMN (DMSO-d₆): δ [ppm] 1,64-1,81 (m, 1H), 1,99-2,12 (m, 1H), 2,29-2,41 (m, 2H), pico oscurecido por la señal del disolvente, 6,60 (d, J=9,6 Hz, 1H), 7,33-7,44 (m, 5H), 7,53-7,61 (m, 4H), 7,65-7,69 (m, 4H), 7,67 (d, J=9,6 Hz, 1H).

Ejemplo	Estructura/Nombre	Caracterización
46	 1-[4-(6-Cloro-8-ciclopropil-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)fenil]ciclobutanamina	UPLC-MS (Método 3): RT = 1,53 min.; m/z (intensidad rel.) 398 (100 (M+H-17)⁺). RMN 1H (DMSO-d₆): δ [ppm] 1,23-1,30 (m, 2H), 1,34-1,41 (m, 2H), 1,59-1,70 (m, 1H), 1,92-2,03 (m, 1H), 2,09-2,20 (m, 2H), 2,33-2,39 (m, 1,6H, parcialmente oscurecido por la señal del disolvente), 2,56-2,64 (m, 1,9H, parcialmente oscurecido por la señal del disolvente), 7,01 (s, 1H), 7,39 (d, J=8,5 Hz, 2H), 7,44-7,53 (m, 5H), 7,56 (d, J=8,3 Hz, 2H).
47	 1-[4-(3-Fenil-8-propilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)fenil]ciclobutanamina	UPLC-MS (Método 3): RT = 1,44 min.; m/z (intensidad rel.) 366 (80 (M+H-17)⁺), 383 (100 (M+H-17)⁺). RMN 1H (DMSO-d₆): δ [ppm] 0,98 (t, J=7,4 Hz, 3H), 1,52-1,66 (m, 1H), 1,84 (sext aparente, J=7,6 Hz, 2H), 1,90-2,09 (m, 5H), 2,28-2,38 (m, 2H), 2,99 (q, J=7,5 Hz, 2H), 7,08 (d, J=4,7 Hz, 1H), 7,37 (d, J=8,5 Hz, 2H), 7,43-7,57 (m, 8H).
48	 2-[4-(1-Aminociclobutil)fenil]-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-8-amina	UPLC-MS (Método 3): RT = 1,13 min.; m/z (intensidad rel.) 339 (70 (M+H-17)⁺), 356 (100 (M+H-17)⁺); ES- m/z (intensidad rel.) 354 (20, (M-H)⁻). 1H-RMN (DMSO-d₆): δ [ppm] 1,54-1,65 (m, 1H), 1,88-2,07 (m, 3H), 2,28-2,38 (m, 2H), 6,13 (d, J=5,5 Hz, 1H), 6,92 (br s, 2H), 7,34 (d, J=8,5 Hz, 2H), 7,39-7,49 (m, 5H), 7,52 (d, J=8,3 Hz, 2H), 7,89 (d, J=5,5 Hz, 1H).
49	 N-[2-[4-(1-Aminociclobutil)fenil]-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-8-il]acetamida	UPLC-MS (Método 3): RT = 1,23 min.; m/z (intensidad rel.) 381 (100 (M+H-17)⁺), 398 (100 (M+H-17)⁺); ES- m/z (intensidad rel.) 396 (100, (M-H)⁻). 1H-RMN (DMSO-d₆): δ [ppm] 1,53-1,66 (m, 1H), 1,88-2,15 (m, 5H), 2,28-2,38 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 7,38 (d, J=8,5 Hz, 2H), 7,43-7,52 (m, 5H), 7,59 (d, J=8,3 Hz, 2H), 7,90 (d, J=5,5 Hz, 1H), 8,29 (d, J=5,3 Hz, 1H).

Ejemplo 50:

1-[4-(6-Cloro-7,8-dimetil-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)fenil]-ciclobutanamina



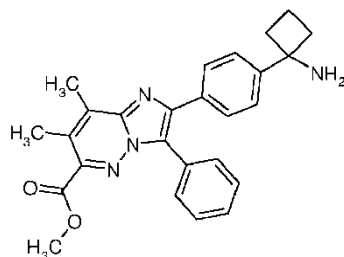
A una mezcla del {1-[4-(6-cloro-7,8-dimetil-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)fenil]ciclobutilcarbamato de *terc*-butilo, que se preparó de una manera análoga a la descrita para el Ejemplo Intermedio Int-32 (179 mg, 0,360 mmoles, 1,0 eq.) en DCM (2,29 ml) y MeOH (1,44 ml), se añadió una disolución de cloruro de hidrógeno 4 M en dioxano (1,78 ml, 7,12 mmoles, 20,0 eq.), y la mezcla se agitó toda la noche a rt. La mezcla se vertió en hielo, se hizo alcalina con hidróxido de sodio acuoso (2 N), y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron, y se concentraron a vacío. La mezcla bruta se purificó vía MPLC (Biotage Isolera; cartucho SNAP de 10 g: DCM → DCM/etanol 95/5) para dar 64 mg (44% de rendimiento) del compuesto del título.

UPLC-MS (Método 2): RT = 1,48 min.; m/z = 403 (M+H)⁺.

- 10 1 H-RMN (400 MHz, d6-DMSO): δ [ppm] = 1,59 (m, 1 H), 1,93 (m, 1 H), 2,02 (m, 2H), 2,11 (br s, 2H), 2,31 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,64 (s, 3H), 7,37 (d, 2H), 7,46 - 7,52 (m, 5H), 7,54 (d, 2H).

Ejemplo 51:

2-[4-(1-Aminociclobutil)fenil]-7,8-dimetil-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-6-carboxilato de metilo



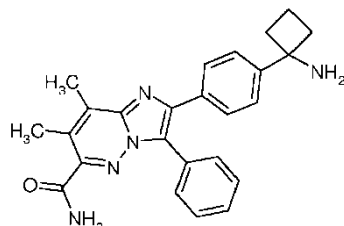
- 15 Una mezcla de (1-[4-[bromo(fenil)acetil]fenil]ciclobutil)carbamato de *terc*-butilo bruto, [que se preparó de una manera análoga a la descrita para el Ejemplo Intermedio Int-1-A] (630 mg, ~90% de pureza, 1,28 mmoles, 1,0 eq.), 6-amino-4,5-dimetilpiridazin-3-carboxilato de metilo, [que se preparó de una manera análoga a la descrita para el Ejemplo Intermedio Int-34] (257 mg, 1,28 mmoles, 1,0 eq.), N,N-diisopropiletilamina (220 µl, 1,28 mmoles, 1,0 eq.) en butironitrilo (2,6 ml), se calentó durante 17 horas a 125°C. Después de enfriar, la mezcla se repartió entre DCM y agua, se agitó vigorosamente, y se filtró a través de un papel de filtro revestido con silicona. El filtrado se concentró a vacío. La mezcla bruta se purificó vía HPLC de fase inversa preparativa para dar 89 mg (16% de rendimiento) del compuesto del título directamente como la amina libre.

UPLC-MS (Método 2): RT = 1,35 min.; m/z = 427 (M+H)⁺.

- 25 1 H-RMN (400 MHz, MeOD): δ [ppm] = 1,75 (m, 1 H), 2,06 (m, 1 H), 2,24 (m, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,56 (m, 2H), 2,71 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 7,38 - 7,47 (m, 5H), 7,48-7,54 (m, 2H), 7,60 (d, 2H).

Ejemplo 52:

2-[4-(1-Aminociclobutil)fenil]-7,8-dimetil-3-fenilimidazo[1,2-b]-piridazin-6-carboxamida



- 30 Una disolución de 2-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-7,8-dimetil-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-6-carboxilato de metilo, [que se preparó de una manera análoga a la descrita para el Ejemplo 51] (80 mg, ~90% de pureza, 0,170 mmoles, 1,0 eq.) en 2,41 ml de amoníaco 7N en MeOH (~100 eq. de NH₃), se calentó durante 2 horas a 130°C mediante el uso de un horno de microondas de modo único (Biotage). Después de enfriar, los componentes volátiles se eliminaron a

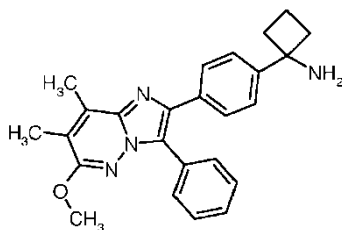
vacío. La mezcla bruta se purificó vía MPLC (Biotage Isolera; cartucho SNAP NH₂ de 11 g: hexano/EtOAc 1:1 → EtOAc) para dar 54 mg (77% de rendimiento) del compuesto del título.

UPLC-MS (Método 2): RT = 1,22 min.; m/z = 412 (M+H)⁺.

5 1 H-RMN (400 MHz, MeOD): δ [ppm] = 1,74 (m, 1 H), 2,06 (m, 1 H), 2,24 (m, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,55 (m, 2H), 2,70 (s, 3H), 7,38 - 7,48 (m, 5H), 7,52-7,57 (m, 2H), 7,60 (d, 2H).

Ejemplo 53:

1-[4-(6-Metoxi-7,8-dimetil-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)fenil]-ciclobutanamina



10 A una disolución de {1-[4-(6-metoxi-7,8-dimetil-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)fenil]ciclobutil}carbamato de *tert*-butilo, [que se preparó de una manera análoga a la descrita para el Ejemplo Intermedio Int-34] (80 mg, ~80% de pureza, 0,160 mmoles, 1,0 eq.) en DCM (1,03 ml) y MeOH (0,65 ml), se añadió una disolución de cloruro de hidrógeno 4 M en dioxano (0,80 ml, 3,21 mmoles, 20,0 eq.), y la mezcla se agitó durante toda la noche a rt. La mezcla se vertió en hielo, se hizo alcalina con hidróxido de sodio acuoso (2 N), y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron, y se concentraron a vacío. La mezcla bruta se purificó

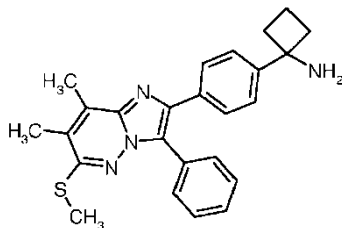
15 vía HPLC preparativa para dar 44 mg (62% de rendimiento) del compuesto del título.

UPLC-MS (Método 2): RT = 1,48 min.; m/z = 399 (M+H)⁺.

1 H-RMN (400 MHz, d₆-DMSO): δ [ppm] = 1,61 (m, 1 H), 1,94 (m, 1 H), 2,05 (m, 2H), 2,16 (s, 3H), 2,34 (m, 2H), 2,52 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 7,32 - 7,42 (m, 3H), 7,45 (m, 2H), 7,51 (m, 2H), 7,55 (m, 2H), NH₂ no asignado..

Ejemplo 54:

20 1-[4-[7,8-Dimetil-6-(metilsulfanil)-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il]-fenil]ciclobutanamina



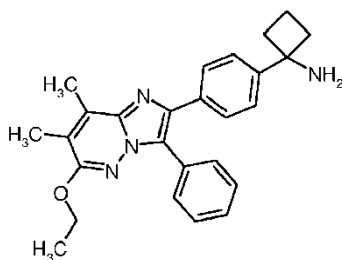
25 A una mezcla del (1-[4-[7,8-dimetil-6-(metilsulfanil)-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il]fenil]ciclobutil)carbamato de *tert*-butilo, que se preparó de una manera análoga a la descrita para el Ejemplo Intermedio Int-35 (95 mg, 0,190 mmoles, 1,0 eq.) en DCM (1,19 ml) y MeOH (0,75 ml), se añadió una disolución de cloruro de hidrógeno 4 M en dioxano (0,92 ml, 3,69 mmoles, 20,0 eq.), y la mezcla se agitó toda la noche a rt. La mezcla se vertió en hielo, se hizo alcalina, se trató con DCM, y se filtró a través de un separador de fases. Los componentes volátiles de la fase orgánica se eliminaron a vacío para dar 75 mg (94% de rendimiento) del compuesto del título.

UPLC-MS (Método 2): RT = 1,55 min.; m/z = 415 (M+H)⁺.

30 1H-RMN (400 MHz, d₆-DMSO): δ [ppm] = 1,60 (m, 1 H), 1,87-2,09 (m, 3H), 2,12 (br s, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,33 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 7,33 - 7,50 (m, 5H), 7,51-7,60 (m, 4H).

Ejemplo 55:

1-[4-(6-Etoxi-7,8-dimetil-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)fenil]-ciclobutanamina



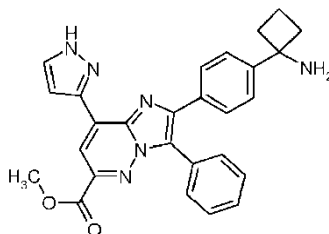
A una mezcla del {1-[4-(6-etoxi-7,8-dimetil-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)fenil]ciclobutil]carbamato de *terc*-butilo, que se preparó de una manera análoga a la descrita para el Ejemplo Intermedio Int-36 (210 mg, 0,410 mmoles, 1,0 eq.) en DCM (2,64 ml) y MeOH (1,66 ml), se añadió una disolución de cloruro de hidrógeno 4 M en dioxano (2,05 ml, 8,19 mmoles, 20,0 eq.), y la mezcla se agitó toda la noche a rt. La mezcla se vertió en hielo, se hizo alcalina, se trató con DCM, y se filtró a través de un separador de fases. Los componentes volátiles de la fase orgánica se eliminaron en vacío para dar 145 mg (82% de rendimiento) del compuesto del título.

UPLC-MS (Método 2): RT = 1,56 min.; m/z = 414 (M+H)⁺.

¹ H-RMN (400 MHz, d₆-DMSO): δ [ppm] = 1,30 (t, 3H), 1,59 (m, 1 H), 1,87-2,10 (m, 5H), 2,15 (s, 3H), 2,33 (m, 2H), 2,51 (s, 3H), 4,17 (q, 2H), 7,34 (m, 2H), 7,37-7,50 (m, 4H), 7,50-7,56 (m, 3H).

Ejemplo 56:

2-[4-(1-Aminociclobutil)fenil]-3-fenil-8-(1H-pirazol-3-il)-imidazo[1,2-b]piridazin-6-carboxilato de metilo

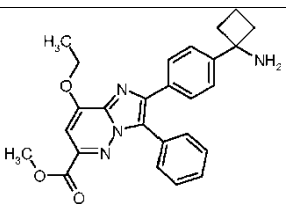
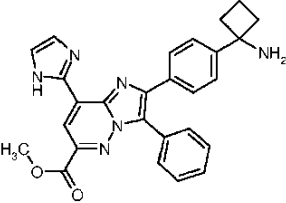


A una disolución de 1-{4-[6-cloro-3-fenil-8-(1H-pirazol-3-il)imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]fenil}ciclobutanamina, que se preparó de una manera análoga a la descrita para el Ejemplo 19 (0,59 g, 1,34 mmoles) en MeOH (2,2 ml) y THF (0,2 ml) en un autoclave, se añadió dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio(II) (0,22 g, 0,27 mmoles, 0,20 equiv.) y trietilamina (0,20 ml, 1,47 mmoles, 1,1 equiv.). El autoclave se inundó con CO (aproximadamente 5 bares) tres veces, después se presurizó con CO (5,2 bares), se agitó a temperatura ambiente 30 min., y se colocó brevemente en una atmósfera reducida (0,06 bares). El autoclave se presurizó entonces con CO (5,9 bares a 20°C), se calentó hasta 110°C, y se agitó a esta temperatura durante 22 h. La disolución resultante se concentró a presión reducida. El material resultante se purificó usando MPLC (Biotage Isolera; cartucho SNAP de 25 g: 100% de DCM 2,0 min., gradiente hasta 95% de DCM/5% de MeOH 1,0 min., 95% de DCM/5% de MeOH 2,5 min., gradiente hasta 90% de DCM/10% de MeOH 1,5 min., 90% de DCM/10% de MeOH 4,5 min.) para dar un material impuro (0,45 g). Una porción del material se purificó adicionalmente usando HPLC preparativa (Agilent Prep 1200 equipada con 2 x Prep Pump, DLA, MWD, ELSD y Prep FC usando una columna XBrigde C18 5µm 100 x 30 mm; gradiente desde 70% de agua con 0,2% de NH₃/30% de CH₃CN hasta 40% de agua con 0,2% de NH₃/60% de CH₃CN durante 17,5 min., gradiente desde 40% de agua con 0,2% de NH₃/60% de CH₃CN hasta 100% de CH₃CN durante 2,5 min.) para dar 2-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-3-fenil-8-(1H-pirazol-3-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-carboxilato de metilo (0,013 g, 17% basado en una purificación del 11%):

UPLC-MS (Método 3): RT = 1,28 min.; m/z (intensidad rel.) 448 (100 (M+H-17)⁺), 465 (80, (M+H)⁺); ES- m/z (intensidad rel.) 463 (40, (M-H)⁺).

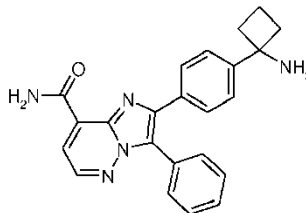
¹ H-RMN (d₆-DMSO): δ 1,56-1,67 (m, 1 H), 1,91-2,00 (m, 1 H), 2,02-2,11 (m, 2H), 2,32-2,39 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 7,42 (d, J=8,6 Hz, 2H), 7,51-7,58 (m, 5H), 7,65 (d, J=8,3 Hz, 2H), 7,77 (d, J=2,3 Hz, 1 H), 7,98 (br s, 1 H), 8,28 (s, 1 H).

Los siguientes ejemplos se prepararon de una manera análoga al Ejemplo 56, haciendo reaccionar el haluro correspondiente con MeOH y CO en presencia de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio(II)

Ejemplo	Estructura/Nombre	Caracterización
57	 2-[4-(1-Aminociclobutil)fenil]-8-etoxi-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-6-carboxilato de metilo	UPLC-MS (Método 3): RT = 1,29 min.; m/z (intensidad rel.) 426 (100 (M+H-17)⁺), 443 (100, (M+H)⁺). ¹H-RMN (DMSO-d₆): δ [ppm] 1,48 (t, J=7,1 Hz, 3H), 1,56-1,65 (m, 1H), 1,89-2,14 (m, 5H), 2,29-2,36 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 4,47 (q, J=7,1 Hz, 2H), 7,14 (s, 1H), 7,37 (d, J=8,6 Hz, 2H), 7,47-7,54 (m, 7H).
58	 2-[4-(1-Aminociclobutil)fenil]-8-(1H-imidazol-2-il)-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-6-carboxilato de metilo	UPLC-MS (Método 3): RT = 1,25 min.; m/z (intensidad rel.) 448 (100 (M+H-17)⁺), 465 (80, (M+H)⁺), 929 (20, (2M+H)⁺). ¹H-RMN (DMSO-d₆): δ [ppm] 1,57-1,68 (m, 1H), 12,90-2,00 (m, 1H), 2,02-2,12 (m, 2H), 2,31-2,39 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 7,27 (s, 1H), 7,43 (d, J=8,5 Hz, 2H), 7,52-7,59 (m, 6H), 7,63 (d, J=8,5 Hz, 2H), 8,09 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 9,31 (s, 1H).

Ejemplo 59:

{1-[4-(8-Acetamido-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)fenil]-ciclobutil}carbamato de terc-butilo



5

Una disolución de 2-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-8-carboxilato de metilo, que se preparó de una manera análoga a la descrita para el Ejemplo 31 (0,040 g, 0,10 mmoles) en una disolución de amoníaco en MeOH (7 N, 0,7 ml, 5,0 mmoles, 50 equiv.), se irradió en un aparato de microondas a 130°C durante 90 min. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El material resultante se trituró con éter diisopropílico para dar

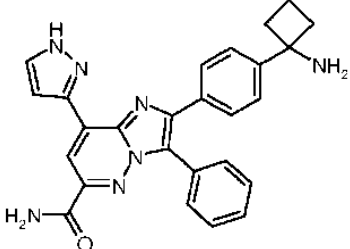
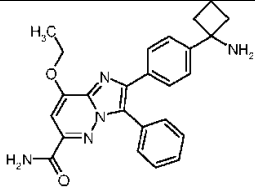
10

{1-[4-(8-acetamido-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)fenil]ciclobutil}carbamato de terc-butilo (0,025 g, 60%):

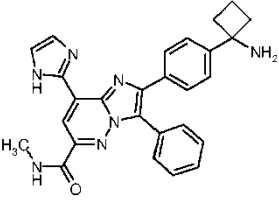
UPLC-MS (Método 3): RT = 1,17 min.; m/z (intensidad rel.) 367 (100, (M+H-17)⁺), 384 (70, (M+H)⁺).

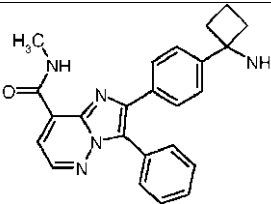
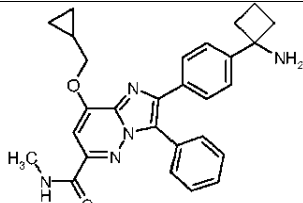
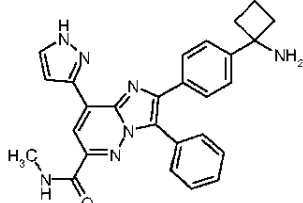
¹H-RMN (DMSO-d₆): δ [ppm] 1,54-1,69 (m, 1 H), 1,90-2,01 (m, 1 H), 2,03-2,13 (m, 2H), 2,31-2,40 (m, 2H), 7,41 (d, J=8,5 Hz, 2H), 7,48-7,56 (m, 5H), 7,61 (d, J=8,5 Hz, 2H), 7,75 (d, J=4,7 Hz, 1 H), 8,41 (br s, 1 H), 8,63 (d, J=4,7 Hz, 1 H), 9,25 (br s, 1 H).

15 Los siguientes ejemplos se prepararon de una manera análoga al Ejemplo 59 haciendo reaccionar el éster correspondiente con amoníaco

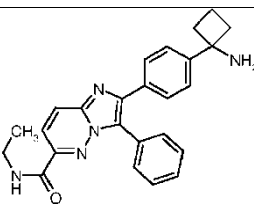
Ejemplo	Estructura/Nombre	Caracterización
60	 2-[4-(1-Aminociclobutil)fenil]-3-fenil-8-(1H-pirazol-3-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-carboxamida	UPLC-MS (Método 3): RT = 1,11 min.; m/z (intensidad rel.) 433 (100 (M+H-17)⁺), 450 (80, (M+H)⁺), 921 (10, (2M+Na)⁺); ES- m/z (intensidad rel.) 448 (100, (M-H)⁻). ¹H-RMN (DMSO-d₆): δ [ppm] 1,56-1,68 (m, 1H), 1,89-2,10 (m, 3H), 2,31-2,41 (m, 3H), 7,43 (d, J=8,5 Hz, 2H), 7,47-7,56 (m, 4H), 7,62-7,68 (m, 4H), 7,75 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,85 (br s, 1H), 7,95 (br s, 1H), 8,25 (s, 1H).
61	 2-[4-(1-Aminociclobutil)fenil]-8-etoxi-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-6-carboxamida	UPLC-MS (Método 3): RT = 1,11 min.; m/z (intensidad rel.) 411 (60 (M+H-17)⁺), 428 (70, (M+H)⁺); ES- m/z (intensidad rel.) 446 (10, (M-H)⁻). ¹H-RMN (DMSO-d₆): δ [ppm] 1,47 (t, J=7,1 Hz, 3H), 1,57-1,65 (m, 1H), 1,89-2,14 (m, 5H), 2,28-2,37 (m, 2H), 4,45 (q, J=7,1 Hz, 2H), 7,12 (s, 1H), 7,37 (d, J=8,3 Hz, 2H), 7,43-7,55 (m, 2H), 7,62-7,68 (m, 6H), 7,59 (d, J=8,1 Hz, 2H), 7,82 (br s, 1H).

Los siguientes ejemplos se prepararon de una manera análoga al Ejemplo 59, haciendo reaccionar el éster correspondiente con metilamina

Ejemplo	Estructura/Nombre	Caracterización
62	 2-[4-(1-Aminociclobutil)fenil]-8-(1 H-imidazol-2-il)-N-metil-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-6-carboxamida	¹H-RMN (CD₃OD): δ [ppm] 1,70-1,82 (m, 1 H), 1,99-2,14 (m, 1H), 2,19-2,31 (m, 2H), 2,50-2,61 (m, 2H), 7,29 (s, 1H), 7,40 (d, J=8,5 Hz, 2H), 7,52-7,61 (m, 5H), 7,68 (d, J=8,5 Hz, 2H), 7,99 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 9,38 (s, 1H).

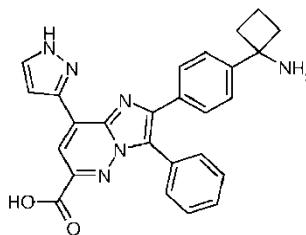
Ejemplo	Estructura/Nombre	Caracterización
63	 2-[4-(1-Aminociclobutil)fenil]-N-metil-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-8-carboxamida	UPLC-MS (Método 3): RT = 1,25 min.; m/z (intensidad rel.) 381 (100 (M+H-17)⁺), 398 (50, (M+H)⁺). ¹H-RMN δ (DMSO-d₆): [ppm] 1,60-1,70 (m, 1H), 1,93-2,03 (m, 1H), 2,07-2,14 (m, 2H), 2,35-2,43 (m, 2H), 3,05 (d, J=4,8 Hz, 3H), 7,44 (d, J=8,5 Hz, 2H), 7,51-7,57 (m, 5H), 7,68 (d, J=8,5 Hz, 2H), 7,79 (d, J=4,5 Hz, 1H), 8,66 (d, J=4,5 Hz, 1H), 9,75 (q, J=4,5 Hz, 1H).
64	 2-[4-(1-Aminociclobutil)fenil]-8-(ciclopropilmetoxi)-N-metil-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-6-carboxamida	UPLC-MS (Método 3): RT = 1,27 min.; m/z (intensidad rel.) 451 (70 (M+H-17)⁺), 468 (100, (M+H)⁺), 935 (70, (2M+H)⁺); ES-m/z (intensidad rel.) 466 (100, (M-H)⁻), 933 (10, (2M-H)⁻), ¹H-RMN (DMSO-d₆): δ [ppm] 0,41-0,46 (m, 2H), 0,62-0,68 (m, 2H), 1,33-1,41 (m, 1 H), 1,55-1,65 (m, 1H), 1,90-2,10 (m, 5H), 2,29-2,37 (m, 2H), 2,77 (d, J=4,8 Hz, 3H), 4,24 (d, J=7,3 Hz, 2H), 7,08 (s, 1H), 7,37 (d, J=8,3 Hz, 2H), 7,45-7,53 (m, 5H), 7,58 (d, J=6,8 Hz, 2H), 8,08 (q, J=4,6 Hz, 1H).
65	 2-[4-(1-Aminociclobutil)fenil]-N-metil-3-fenil-8-(1H-pirazol-3-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-carboxamida	UPLC-MS (Método 3): RT = 1,18 min.; m/z (intensidad rel.) 447 (100 (M+H-17)⁺), 464 (90, (M+H)⁺), 927 (5, (2M+H)⁺); ES-m/z (intensidad rel.) 462 (40, (M-H)⁻), 925 (10, (2M-H)⁻), ¹H-RMN (DMSO-d₆): δ [ppm] 1,56-1,66 (m, 1H), 1,90-1,99 (m, 1H), 2,00-2,09 (m, 2H), 2,31-2,39 (m, 2H), 2,80 (d, J=4,8 Hz, 3H), 7,42 (d, J=8,3 Hz, 2H), 7,48-7,55 (m, 3H), 7,61-7,65 (m, 4H), 7,75 (d, J=2,3 Hz, 1H), 7,95 (br d, J=1,8 Hz, 1H), 8,15 (br q, J=4,8 Hz, 1H), 8,24 (s, 1H).

Los siguientes ejemplos se prepararon de una manera análoga al Ejemplo 59, haciendo reaccionar el éster correspondiente con etilamina

Ejemplo	Estructura/Nombre	Caracterización
66	 2-[4-(1-Aminociclobutil)fenil]-N-etil-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-6-carboxamida	UPLC-MS (Método 3): RT = 1,17 min.; m/z (intensidad rel.) 395 (100 (M+H-17)⁺), 412 (50, (M+H)⁺). 1H-NMR (DMSO-d₆): δ [ppm] 1,07 (t, J=7,1 Hz, 3H), 1,72-1,84 (m, 1H), pico oscurecido por la señal del disolvente, 2,05-2,16 (m, 1H), 2,54-2,65 (m, 2H), 2,31-3,27 (q, J=7,3 Hz, 2H), 7,46-7,55 (m, 5H), 7,61 (dd, J=7,6, 1,5 Hz, 2H), 7,68 (d, J=8,6 Hz, 2H), 7,73 (d, J=9,4 Hz, 1H), 8,30 (d, J=9,4 Hz, 1H), 8,15 (br q, J=4,8 Hz, 1H), 8,24 (s, 1H).

Ejemplo 67:

Ácido 2-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-3-fenil-8-(1H-pirazol-3-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-carboxílico



5 A una disolución de 2-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-3-fenil-8-(1H-pirazol-3-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-carboxilato de metilo, que se preparó de una manera análoga a la descrita para el Ejemplo 56 (0,19 g, 0,41 mmoles) en MeOH (5 ml), se añadió una disolución acuosa de NaOH (10% 0,65 ml, 1,64 mmoles, 4,0 equiv.). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. Se añadió agua (10 ml) a la mezcla resultante, y el pH se ajustó a pH 4

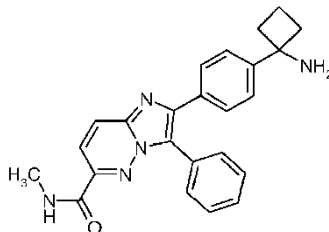
10 usando una disolución acuosa 2N de HCl. El precipitado resultante se recogió mediante filtración, y se recristalizó en sulfóxido de dimetilo para dar ácido 2-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-3-fenil-8-(1H-pirazol-3-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-carboxílico (0,012 g, 6%).

UPLC-MS (Método 3): RT = 0,70 min.; m/z (intensidad rel.) 434 (40 (M+H-17)⁺), 451 (100, (M+H)⁺); ES- m/z (intensidad rel.) 449 (70, (M-H)⁻), 899 (50, (2M-H)⁻).

15 RMN 1H (DMSO-d₆): δ [ppm] 1,70-1,83 (m, 1 H), 2,04-2,17 (m, 1 H), 2,03-2,13 (m, 2H), 2,53-2,64 (m, 3,5H parcialmente oscurecido por la señal del disolvente), 7,50 (d, J=8,5 Hz, 2H), 7,52-7,58 (m, 5H), 7,75-7,80 (m, 3H), 7,97 (d, J=2,3 Hz, 1 H), 8,30 (s, 1 H).

Ejemplo 68:

2-[4-(1-Aminociclobutil)fenil]-N-metil-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-6-carboxamida



20 A una disolución de ácido 2-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-6-carboxílico, que se preparó de una manera análoga a la descrita para el Ejemplo 8 (0,15 g, 0,39 mmoles) y metilamina (2 M en THF, 1,43 ml, 2,93 mmoles, 7,5 equiv.) en DMF (1 ml), se añadió PYBOP (0,22 g, 0,43 mmoles 1,10 equiv.) y N,N-diisopropiletilamina (0,27 ml, 1,56 mmoles, 4,0 equiv.). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 25 h, y después se trató con agua (10 ml). La mezcla acuosa resultante se extrajo con EtOAc (4 x 15 ml). Las fases orgánicas

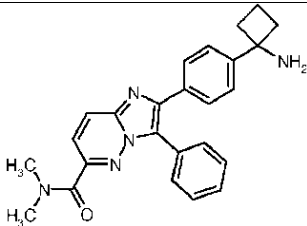
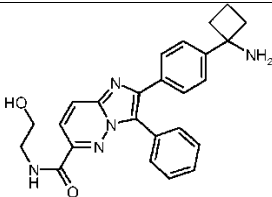
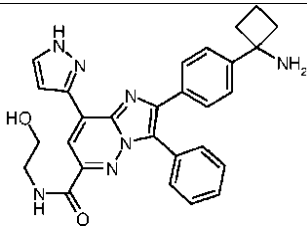
25

combinadas se lavaron con agua (2 x 15 ml), se secaron (Na₂SO₄ anh.), y se concentraron a presión reducida. El material resultante se trituro con MeOH para dar 2-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-N-metil-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-6-carboxamida (0,085 g, 55%):

5 UPLC-MS (Método 3): RT = 1,09 min.; m/z (intensidad rel.) 381 (100 (M+H-17)⁺), 398 (70, (M+H)⁺), 795 (10, (2M+H)⁺); ES- m/z (intensidad rel.) 396 (40, (M-H)⁻).

1 H-RMN (DMSO-d₆): δ [ppm] 1,55-1,66 (m, 1 H), 1,89-2,08 (m, 5H), 2,28-2,38 (m, 2H), 2,78 (d, J=4,7 Hz, 3H), 7,38 (d, J=8,3 Hz, 2H), 7,46-7,56 (m, 5H), 7,61 (dd, J=7,7, 1,3 Hz, 2H), 7,68 (d, J=9,4 Hz, 1 H), 8,16 (br q, J=4,7 Hz, 1 H), 8,26 (s, 1 H).

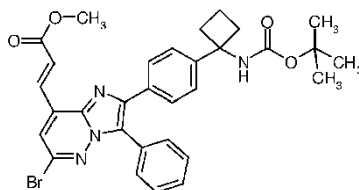
10 Los siguientes ejemplos se prepararon de una manera análoga al Ejemplo 68, mediante la reacción mediada por PYBOP del ácido carboxílico apropiado con la amina apropiada

Ejemplo	Estructura/Nombre	Caracterización
69	 2-[4-(1-Aminociclobutil)fenil]-N,N-dimetil-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-6-carboxamida	UPLC-MS (Método 3): RT = 1,09 min.; m/z (intensidad rel.) 395 (100 (M+H-17)⁺), 412 (90, (M+H)⁺), 823 (10, (2M+H)⁺); ES- m/z (intensidad rel.) 426 (100, (M-H)⁻), 853 (10, (2M-H)⁻). 1H-RMN (DMSO-d₆): δ [ppm] 1,56-1,65 (m, 1H), 1,89-2,07 (m, 5H), 2,28-2,36 (m, 2H), 2,97 (s, 3H), 2,99 (s, 3H), 7,36-7,39 (m, 3H), 7,45-7,54 (m, 5H), 7,57 (d, J=8,3 Hz, 2H), 8,24 (d, J=9,4 Hz, 1H).
70	 2-[4-(1-Aminociclobutil)fenil]-N-(2-hidroxietil)-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-6-carboxamida	UPLC-MS (Método 3): RT = 0,99 min.; m/z (intensidad rel.) 411 (100 (M+H-17)⁺), 427 (80, (M+H)⁺), 855 (10, (2M+H)⁺). 1H-RMN (DMSO-d₆): δ [ppm] 1,58-1,66 (m, 1H), 1,90-2,08 (m, 5H), 2,29-2,37 (m, 2H), 3,33 (q, J=5,8 Hz, 2H), 3,47 (q, J=5,6 Hz, 2H), 4,75 (t, J=5,3 Hz, 1H), 7,39 (d, J=8,3 Hz, 2H), 7,45-7,54 (m, 3H), 7,56 (d, J=8,3 Hz, 2H), 7,61 (dm, J=8,3 Hz, 2H), 7,70 (d, J=9,4 Hz, 1H), 8,06 (t, J=6,1 Hz, 1H), 8,28 (d, J=9,60 Hz, 1H).
71	 2-[4-(1-Aminociclobutil)fenil]-N-(2-hidroxietil)-3-fenil-8-(1H-pirazol-3-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-carboxamida	UPLC-MS (Método 3): RT = 1,02 min.; m/z (intensidad rel.) 477 (60 (M+H-17)⁺), 494 (100, (M+H)⁺); ES- m/z (intensidad rel.) 492 (20, (M-H)⁻). 1H-RMN (DMSO-d₆): δ [ppm] 1,56-1,66 (m, 1H), 1,90-2,14 (m, 5H), 2,32-2,39 (m, 2H), 3,36 (q, J=5,8 Hz, 2H), 3,49 (q, J=5,6 Hz, 2H), 4,76 (t, J=5,3 Hz, 1H), 7,42 (d, J=8,6 Hz, 2H), 7,47-7,55 (m, 3H), 7,62-7,67 (m, 4H), 7,76 (d, J=2,3 Hz, 1H), 7,94 (br s, 1H), 8,05 (br t, J=5,6 Hz, 1H), 8,27 (s, 1H).

Ejemplo 72:

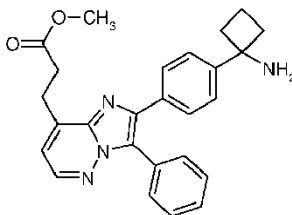
3-{2-[4-(1-Aminociclobutil)fenil]-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-8-il}propanoato de metilo

Etapla 1: (2E)-3-[6-Bromo-2-(4-{1-[(terc-butoxicarbonil)amino]ciclo-butil}fenil)-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-8-il]acrilato de metilo



Una disolución de (1-{4-[3-fenil-6,8-dibromoimidazo[1,2-b]piridazin-2-il]fenil}ciclobutil)carbamato de terc-butilo, que se preparó de una manera análoga a la descrita para el Ejemplo Intermedio Int-6 (0,50 g, 0,84 mmoles), acrilato de metilo (0,11 ml, 1,3 mmoles, 1,5 equiv.) y trietilamina (0,13 ml, 0,96 mmoles, 1,1 equiv.) en acetonitrilo (6 ml), se colocó en una atmósfera de argón. A esto se añadió tri(2-tolil)fosfina (0,043 g, 0,14 mmoles, 0,17 equiv.) y acetato de paladio(II) (0,013 g, 0,059 mmoles, 0,07 equiv.). La mezcla resultante se irradió en un aparato de microondas a 150°C durante 60 min. La mezcla resultante se añadió entonces a agua (15 ml). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (25 ml), se secaron (Na₂SO₄), y se concentraron a presión reducida. El material resultante se purificó usando MPLC (Biotage Isolera; cartucho Snap de 10 g, 100% de hexano 1,5 min., gradiente hasta 80% de hexano/20% de EtOAc 1,0 min., 80% de hexano/20% de EtOAc 2,0 min., gradiente hasta 50% de hexano/50% de EtOAc 3,0 min., 50% de hexano/50% de EtOAc 4,0 min., gradiente hasta 100% de EtOAc 4,5 min., 100% de EtOAc 7,7 min.) para dar (2E)-3-[6-bromo-2-(4-{1-[(terc-butoxicarbonil)amino]ciclobutil}fenil)-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-8-il]acrilato de metilo (0,50 g, 99%), que se usó sin purificación adicional.

Etapla 2: 3-{2-[4-(1-Aminociclobutil)fenil]-3-fenilimidazo[1,2-b]-piridazin-8-il}propanoato de metilo



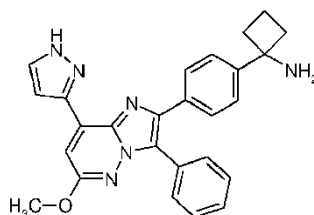
Una mezcla de (2E)-3-[6-bromo-2-(4-{1-[(terc-butoxicarbonil)amino]ciclobutil}fenil)-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-8-il]acrilato de metilo, que se preparó de una manera análoga a la descrita para el Ejemplo 72, Etapa 1 (0,50 g, 0,83 mmoles) y paladio al 10% sobre carbono (0,26 g) en una mezcla de etanol (14 ml) y THF (5 ml), se colocó en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla resultante se trató con paladio al 10% sobre carbono adicional (0,26 g), y se colocó en una atmósfera de hidrógeno durante 1 h. Los sólidos se eliminaron mediante filtración, y se lavaron con etanol (20 ml). Las disoluciones orgánicas combinadas se trataron con paladio al 10% sobre carbono (0,26 g), y se colocaron en una atmósfera de hidrógeno durante 1 h. Los sólidos se eliminaron mediante filtración, y se lavaron con etanol (20 ml). Las disoluciones orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida. El material resultante se purificó usando MPLC (Biotage Isolera; cartucho Snap de 25 g, 100% de hexano 2,0 min., gradiente hasta 80% de hexano/20% de EtOAc 1,5 min., gradiente hasta 74% de hexano/26% de EtOAc 2,5 min., gradiente hasta 70% de hexano/30% de EtOAc 2,0 min., gradiente hasta 50% de hexano/50% de EtOAc 3,0 min., 50% de hexano/50% de EtOAc 6,4 min., gradiente hasta 25% de hexano/75% de EtOAc 3,5 min., 25% de hexano/75% de EtOAc 5,3 min., gradiente hasta 100% de EtOAc 5,3 min., 100% de EtOAc 21,2 min.). El material resultante se purificó adicionalmente usando HPLC preparativa (Agilent Prep 1200 equipada con 2 x Prep Pump, DLA, MWD, ELSD y Prep FC usando una columna XBrigde C18 5 µm 100 x 30 mm; gradiente desde 100% de agua con 0,1% de HCO₂H hasta 70% de agua con 0,1% de HCO₂H/30% de MeOH durante 1,0 min., gradiente hasta 30% de agua con 0,1% de HCO₂H/70% de MeOH durante 7,0 min., gradiente hasta 100% de MeOH durante 0,1 min., 100% de MeOH 1,9 min.) para dar 3-{2-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-8-il}propanoato de metilo (0,003 g, 1%):

UPLC-MS (Método 3): RT = 0,97 min.; m/z (intensidad rel.) 410 (500 (M+H-17)⁺), 427 (60, (M+H)⁺).

¹H-RMN (CD₃OD): δ [ppm] 1,76-1,89 (m, 1 H), 2,04-2,18 (m, 1 H), 2,30-2,41 (m, 2H), 2,58-2,69 (m, 2H), 2,97 (t, J=7,4 Hz, 2H), 3,40 (t, J=7,5 Hz, 2H), 3,68 (s, 3H), 7,10 (d, J=4,5 Hz, 1 H), 7,41-7,47 (m, 5H), 7,48-7,53 (m, 2H), 7,65 (d, J=8,5 Hz, 2H), 8,29 (d, J=4,7 Hz, 1 H).

Ejemplo 73:

1-{4-[6-Metoxi-3-fenil-8-(1H-pirazol-3-il)imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]-fenil}ciclobutanamina



Una disolución de 1-{4-[6-cloro-3-fenil-8-(1H-pirazol-3-il)imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]fenil}ciclobutanamina, que se preparó de una manera análoga a la descrita para el Ejemplo 19 (0,14 g, 0,32 mmoles) y metóxido de sodio (0,051 g, 0,95 mmoles, 3,0 equiv.) en MeOH (0,8 ml), se irradió en un aparato de microondas a 120°C durante 90 min. La mezcla resultante se añadió a agua 10 ml. La mezcla acuosa se extrajo con DCM (3 x 15 ml), se secó (Na₂SO₄ anh.), y se concentró a presión reducida. El material resultante se purificó usando MPLC (Biotage Isolera; cartucho Snap de 10 g, 100% de hexano 2,0 min., gradiente hasta 80% de hexano/20% de EtOAc 1,0 min., 80% de hexano/20% de EtOAc 3,0 min., gradiente hasta 50% de hexano/50% de EtOAc 2,5 min., 50% de hexano/50% de EtOAc 3,5 min., gradiente hasta 100% de EtOAc 3,0 min., 100% de EtOAc 4,8 min.) para dar un aceite que se trituró con MeOH para dar 1-{4-[6-metoxi-3-fenil-8-(1H-pirazol-3-il)imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]fenil}ciclobutanamina (0,052 g, 36%):

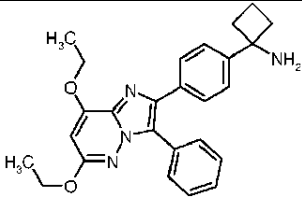
UPLC-MS (Método 3): RT = 1,37 min.; m/z (intensidad rel.) 420 (100 (M+H-17)⁺), 437 (60, (M+H)⁺); ES- m/z (intensidad rel.) 435 (80, (M-H)⁻).

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ [ppm] 1,55-1,66 (m, 1 H), 1,87-2,13 (m, 5H), 2,29-2,39 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 7,32 (s, 1 H), 7,39 (d, J=8,5 Hz, 2H), 7,42-7,53 (m, 3H), 7,56-7,62 (m, 4H), 7,69 (d, J=2,1 Hz, 1 H), 7,91 (br s, 1 H).

Los siguientes ejemplos se prepararon de una manera análoga al Ejemplo 73, mediante la reacción del metóxido de sodio con el haluro apropiado

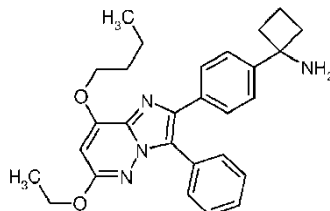
Ejemplo	Estructura/Nombre	Caracterización
74	1-{4-[6-Metoxi-8-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il]fenil}ciclobutanamina	UPLC-MS (Método 3): RT = 1,38 min.; m/z (intensidad rel.) 434 (100 (M+H-17)⁺), 451 (80, (M+H)⁺), 901 (20, (2M+H)⁺). ¹H-RMN (DMSO-d₆): δ [ppm] 1,51-1,65 (m, 1H), 1,85-2,15 (m, 5H), 2,27-2,37 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 4,02 (s, 3H), 6,92 (d, J=1,9 Hz, 1H), 7,06 (s, 1H), 7,35 (d, J=8,5 Hz, 2H), 7,43-7,53 (m, 5H), 7,57-7,62 (m, 3H).
75	1-{4-[6-Metoxi-3-fenil-8-(piridin-4-il)imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]fenil}ciclobutanamina	¹H-RMN (DMSO-d₆): δ [ppm] 1,60-1,65 (m, 1H), 1,93-2,02 (m, 1H), 2,05-2,14 (m, 4H), 2,35-2,41 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 7,43 (d, J=8,5 Hz, 2H), 7,46 (s, 1H), 7,48-7,59 (m, 5H), 7,65 (dM, J=7,3 Hz, 2H), 8,41 (d, J=6,3 Hz, 2H), 8,83 (d, J=6,3 HZ, 2H).

Los siguientes ejemplos se prepararon de una manera análoga al Ejemplo 73, mediante la reacción del etóxido de sodio con el haluro apropiado

Ejemplo	Estructura/Nombre	Caracterización
76	 1-[4-(6,8-Dietoxi-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)fenil]ciclobutanamina	UPLC-MS (Método 3): RT = 1,46 min.; m/z (intensidad rel.) 412 (100 (M+H-17)⁺), 429 (90, (M+H)⁺), 857 (50, (2M+H)⁺). ¹H-RMN (DMSO-d₆): δ [ppm] 1,27 (t, J=7,1 Hz, 3H), 1,43 (t, J=7,1 Hz, 3H), 1,56-1,64 (m, 1H), 1,89-2,09 (m, 5H), 2,28-2,36 (m, 2H), 4,15 (q, J=7,1 Hz, 2H), 4,32 (q, J=7,1 Hz, 2H), 6,36 (s, 1H), 7,34 (d, J=8,6 Hz, 2H), 7,38-7,48 (m, 5H), 7,52 (dm, J=8,1 Hz, 2H).

Ejemplo 77:

1-[4-(8-Butoxi-6-etoxi-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)fenil]-ciclobutanamina

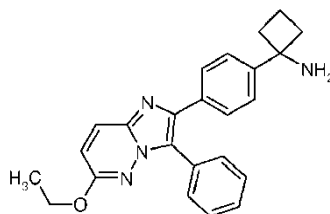


Una mezcla de {1-[4-(6,8-dietoxi-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)fenil]ciclobutil}carbamato de etilo (0,12 g, 0,24 mmoles) e hidróxido de potasio (polvo, 0,077 g, 1,17 mmoles, 5,0 equiv.) en n-butanol (2,5 ml) se calentó a la temperatura de reflujo durante 24 h. La mezcla resultante se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se separó entre una disolución 4:1 de DCM/isopropanol (50 ml) y agua (50 ml). La fase orgánica se lavó con una disolución acuosa saturada de NaCl (25 ml), se secó (Na₂SO₄ anh.), y se concentró a presión reducida. El material resultante se purificó usando MPLC (Biotage Isolera; cartucho SNAP de 10 g: 100% de DCM 4,0 min., gradiente hasta 95% de DCM/5% de MeOH 1 min., 95% de DCM/5% de MeOH 3,5 min., gradiente hasta 90% de DCM/10% de MeOH 1 min., 90% de DCM/10% de MeOH 3,5 min., gradiente hasta 80% de DCM/20% de MeOH 6 min., 80% de DCM/20% de MeOH 4,7 min.) para dar 1-[4-(8-butoxi-6-etoxi-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)fenil]ciclobutanamina (0,013 g, 9%):

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ [ppm] 0,97 (t, J=7,5 Hz, 3H), 1,30 (t, J=7,0 Hz, 3H), 1,49 (sext, J=7,5 Hz, 2H), 1,56-1,67 (m, 1 H), 1,83 aparente (pent, J=7,0 Hz, 2H), 1,91-2,24 (m, 5H), 2,31-2,39 (m, 2H), 4,17 (q, J=7,3 Hz, 2H), 4,30 (t, J=6,6 Hz, 2H), 6,40 (s, 1 H), 7,37 (d, J=8,5 Hz, 2H), 7,40-7,50 (m, 5H), 7,53-7,56 (m, 2H).

Ejemplo 78:

1-[4-(6-Etoxi-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)fenil]ciclobutanamina



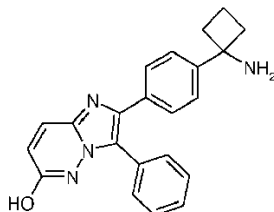
Una mezcla de {1-[4-(6-cloro-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)fenil]ciclobutil}carbamato de terc-butilo, que se preparó de una manera análoga a la descrita para el Ejemplo Intermedio Int-6.2 (0,050 g, 0,11 mmoles) e hidróxido de potasio (polvo, 0,050 g, 0,89 mmoles, 8,5 equiv.) en etanol (0,8 ml), se irradió en un aparato de microondas a 120°C durante 120 min. La mezcla resultante se añadió a agua con hielo (10 ml). La mezcla acuosa se extrajo con una disolución 4:1 de DCM/isopropanol (4 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄ anh.), y se concentraron a presión reducida. El material resultante se purificó usando MPLC (Biotage Isolera; cartucho SNAP de 10 g: 100% de DCM 4,0 min., gradiente hasta 95% de DCM/5% de MeOH 1 min., 95% de DCM/5% de MeOH 3,5 min., gradiente hasta 90% de DCM/10% de MeOH 1 min., 90% de DCM/10% de MeOH 3,5 min., gradiente hasta 80% de DCM/20% de MeOH 6 min., 80% de DCM/20% de MeOH 4,7 min.) para dar 1-[4-(6-etoxi-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)fenil]ciclobutanamina (0,017 g, 42%):

UPLC-MS (Método 3): RT = 1,39 min.; m/z (intensidad rel.) 368 (100 (M+H-17)⁺), 385 (80, (M+H)⁺), 769 (10, (2M+H)⁺).

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ [ppm] 1,28 (t, J=7,0 Hz, 3H), 1,53-1,65 (m, 1 H), 1,87-2,08 (m, 5H), 2,27-2,33 (m, 2H), 4,18 (q, J=7,0 Hz, 2H), 6,88 (d, J=9,6 Hz, 1 H), , 1H), 7,35 (d, J=8,5 Hz, 2H), 7,41-7,56 (m, 7H), 8,03 (d, J=9,6 Hz, 1 H).

Ejemplo 79:

2-[4-(1-Aminociclobutil)fenil]-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-6-ol



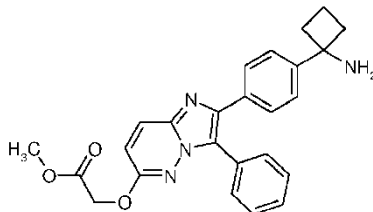
Una mezcla de (1-{4-[3-fenil-6-metoximidazo[1,2-b]piridazin-2-il]fenil}ciclobutil)carbamato de terc-butilo, que se preparó de una manera análoga a la descrita para el Ejemplo Intermedio Int-5 (0,25 g, 0,53 mmoles) en N-metilpirrolidona (5 ml), se calentó hasta 100°C, después se añadió sulfuro de sodio (0,21 g, 2,66 mmoles, 5,0 equiv.), y la mezcla se calentó hasta 160°C durante 10 minutos. La mezcla resultante se añadió a agua con hielo (15 ml). La mezcla acuosa se hizo ácida con una disolución acuosa 2 N de HCl, y después se tamponó con una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. El precipitado resultante se eliminó mediante filtración, se lavó con agua, y se secó a 50°C, a vacío, para dar 2-[4-(1-Aminociclobutil)fenil]-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-6-ol (0,10 g, 53%):

UPLC-MS (Método 3): RT = 0,61 min.; m/z (intensidad rel.) 340 (100 (M+H-17)⁺), 357 (90, (M+H)⁺), 713 (20, (2M+H)⁺); ES- m/z (intensidad rel.) 355 (100, (M-H)⁻), 711 (100, (2M-H)⁻).

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ [ppm] 1,55-1,66 (m, 1 H), 1,86-1,99 (m, 1 H), 2,20-2,11 (m, 2H), 2,30-2,38 (m, 2H), 6,70 (d, J=9,6 Hz, 1 H), 7,32 (d, J=8,3 Hz, 2H), 7,38-7,49 (m, 7H), 7,88 (d, J=9,6 Hz, 1 H).

Ejemplo 80:

((2-[4-(1-Aminociclobutil)fenil]-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)oxi)acetato de metilo



A una disolución de 2-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-6-ol, que se preparó de una manera análoga a la descrita para el Ejemplo 79 (0,093 g, 0,26 mmoles) en DMF (2,5 ml), se añadió carbonato de cesio (0,26 g, 0,79 mmoles, 3,0 equiv.) y éster metílico del ácido bromoacético (0,03 ml, 0,31 mmoles, 1,20 equiv.). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, y después se calentó hasta 60°C durante 3 h. La mezcla resultante se diluyó con agua (10 ml). La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄ anh.), y se concentraron a presión reducida. El material resultante se purificó adicionalmente usando HPLC preparativa (Agilent Prep 1200 equipada con 2 x Prep Pump, DLA, MWD, ELSD y Prep FC usando una columna XBrigde C18 5 μm 100x30 mm; gradiente desde 100% de agua con 0,1% de HCO₂H hasta 70% de agua con 0,1% de HCO₂H/30% de MeOH durante 1,0 min., gradiente hasta 30% de agua con 0,1% de HCO₂H/70% de MeOH durante 7,0 min., gradiente hasta 100% de MeOH durante 0,1 min., 100% de MeOH 1,9 min.) para dar ((2-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)oxi)acetato de metilo (0,056 g, 49%):

UPLC-MS (Método 3): RT = 1,21 min.; m/z (intensidad rel.) 412 (100 (M+H-17)⁺), 429 (60, (M+H)⁺), 857 (10, (2M+H)⁺).

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ [ppm] 1,54-1,68 (m, 1 H), 1,86-2,11 (m, 3H), 2,30-2,39 (m, 2H), 3,56 (s, 3H), 4,81 (s, 2H), 7,03 (d, J=9,6 Hz, 1 H), 7,37 (d, J=8,5 Hz, 2H), 7,41-7,47 (m, 5H), 7,52 (d, J=8,5 Hz, 2H), 8,12 (d, J=9,6 Hz, 1 H).

Investigaciones Biológicas

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

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

- 5 • el valor promedio, también denominado como el valor de la media aritmética, representa la suma de los valores obtenidos dividido entre el número de veces ensayado, y
- el valor de la mediana representa el número central del grupo de los valores cuando se ordenan en orden ascendente o descendente. Si el número de los valores en el conjunto de datos es impar, la mediana es el valor central. Si el número de valores en el conjunto de datos es par, la mediana es la media aritmética de los dos valores

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

Ensayo biológico 1.0: ensayo de cinasa Akt1

- 15 La actividad inhibidora de Akt1 de los compuestos de la presente invención se cuantificó empleando el ensayo de TR-FRET de Akt1 como se describe en los siguientes párrafos.

La Akt1 de longitud completa de cinasa recombinante humana etiquetada con His expresada en células de insecto se adquirió de Invitrogen (número de parte PV 3599). Como sustrato para la reacción de la cinasa, se usó la péptido biotinilado biotina-Ahx-KKLNRTLSTFAEPG (término C en forma de amida), que se puede adquirir, por ejemplo, de la

- 20 compañía Biosynthan GmbH (Berlin-Buch, Alemania).

- Para el ensayo, 50 nl de una disolución concentrada 100 veces del compuesto de ensayo en DMSO se pipetearon en una placa negra de microtitulación de 384 pocillos de bajo volumen (Greiner Bio-One, Frickenhausen, Alemania), se añadieron 2 µl de una disolución de Akt1 en tampón de ensayo [TRIS/HCl 50 mM pH 7,5, MgCl₂ 5 mM, ditiotritol 1 mM, Tritón X-100 al 0,02% (v/v) (Sigma)], y la mezcla se incubó durante 15 min a 22°C para permitir la unión
- 25 previa de los compuestos de ensayo a la enzima antes del comienzo de la reacción de cinasa. Después, la reacción de cinasa se inició mediante adición de 3 µl de una disolución de trifosfato de adenosina (ATP, 16,7 µM => la conc. final en el volumen de ensayo de 5 µl es 10 µM) y sustrato (1,67 µM => la conc. final en el volumen de ensayo de 5 µl es 1 µM) en tampón de ensayo, y la mezcla resultante se incubó durante un tiempo de reacción de 60 min a 22°C. La concentración de Akt1 en el ensayo se ajustó dependiendo de la actividad del lote enzimático, y se eligió
- 30 apropiada para tener el ensayo en el intervalo lineal, las concentraciones de enzima típicas estuvieron en el intervalo de alrededor de 0,05 ng/µl (conc. final en el volumen de ensayo de 5 µl). La reacción se detuvo mediante adición de 5 µl de una disolución de reactivos de detección de HTRF (estreptavidina-XL665 [Cisbio] 200 nM y anticuerpo anti-fosfo-Serina 1,5 nM [Millipore, nº de cat. 35-001] y anticuerpo anti-IgG de ratón marcado con LANCE Eu-W1024 0,75 nM [Perkin Elmer]) en una disolución acuosa de EDTA (EDTA 100 mM, seroalbúmina bovina al 0,1 % (p/v) en
- 35 HEPES 50 mM /NaOH pH 7,5). La mezcla resultante se incubó 1 h a 22°C para permitir la unión del péptido fosforilado biotinilado a la estreptavidina-XL665 y los anticuerpos. Subsiguientemente, la cantidad de sustrato fosforilado se evaluó por medición de la transferencia de energía de resonancia desde el quelato de anti-IgG de ratón-Eu a la estreptavidina-XL665. Por lo tanto, las emisiones de fluorescencia a 620 nm y 665 nm tras la excitación a 350 nm se midieron en un lector de HTRF, por ejemplo un Rubystar (BMG Labtechnologies, Offenburg, Alemania) o un Viewlux (Perkin-Elmer). La relación de las emisiones a 665 nm y a 622 nm se tomó como la medida para la
- 40 cantidad de sustrato fosforilado. Los datos se normalizaron (reacción enzimática sin inhibidor = 0% de inhibición, todos los demás componentes de ensayo pero nada de enzima =100 % de inhibición). Normalmente, el compuesto de ensayo se ensayó en la misma placa de microtitulación a 10 concentraciones diferentes en el intervalo de 20 µM a 1 nM (20 µM, 6,7 µM, 2,2 µM, 0,74 µM, 0,25 µM, 82 nM, 27 nM, 9,2 nM, 3,1 nM y 1 nM, series de diluciones preparadas antes del ensayo al nivel de las disoluciones patrón concentradas 100 veces mediante diluciones 1:3 en serie) en valores por duplicado para cada concentración, y los valores de IC₅₀ se calcularon mediante un ajuste de 4
- 45 parámetros usando un programa informático propio.

Ensayo biológico 2.0: ensayo de la cinasa Akt2

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

Akt2 de longitud completa de cinasa recombinante humana etiquetada con His expresada en células de insecto y activada por PDK1 se adquirió de Invitrogen (número de parte PV 3975). Como sustrato para la reacción de cinasa, se usó la péptido biotinilado biotina-Ahx-KKLNRTLSTFAEPG (término C en forma de amida), que se puede adquirir por ejemplo de la compañía Biosynthan GmbH (Berlin-Buch, Alemania). Para el ensayo, 50 nl de una disolución

55 concentrada 100 veces del compuesto de ensayo en DMSO se pipetearon en una placa de microtitulación de 384 pocillos de volumen bajo negra (Greiner Bio-One, Frickenhausen, Alemania), se añadieron 2 µl de una disolución de

Akt2 en tampón de ensayo [TRIS/HCl 50 mM pH 7,5, MgCl₂ 5 mM, ditioneitol 1 mM, Tritón X-100 al 0,02% (v/v) (Sigma)], y la mezcla se incubó durante 15 min a 22°C para permitir la unión previa de los compuestos de ensayo a la enzima antes del comienzo de la reacción de cinasa. Después, la reacción de cinasa se empezó mediante adición de 3 µl de una disolución de trifosfato de adenosina (ATP, 16,7 µM => la conc. final en el volumen de ensayo de 5 µl es 10 µM) y sustrato (1,67 µM => la conc. final en el volumen de ensayo de 5 µl es 1 µM) en tampón de ensayo, y la mezcla resultante se incubó durante un tiempo de reacción de 60 min a 22°C. La concentración de Akt2 en el ensayo se ajustó dependiendo de la actividad del lote enzimático, y se eligió apropiada para tener el ensayo en el intervalo lineal, las concentraciones de enzima típicas estuvieron en el intervalo de aproximadamente 0,2 ng/µl (conc. final en el volumen de ensayo de 5 µl).

La reacción se detuvo mediante adición de 5 µl de una disolución de reactivos de detección de HTRF (estreptavidina-XL665 [Cisbio] 200 nM y anticuerpo anti-fosfo-Serina 1,5 nM [Millipore, nº de cat. 35-001] y anticuerpo anti-IgG de ratón marcado con LANCE Eu-W1024 0,75 nM [Perkin Elmer]) en una disolución acuosa de EDTA (EDTA 100 mM, seroalbúmina bovina al 0,1% (p/v) en HEPES 50 mM/NaOH pH 7,5). La mezcla resultante se incubó 1 h a 22°C para permitir la unión del péptido fosforilado biotinilado a la estreptavidina-XL665 y los anticuerpos. Subsiguientemente, la cantidad de sustrato fosforilado se evaluó midiendo la transferencia de energía de resonancia desde el quelato de anti-IgG de ratón-Eu a la estreptavidina-XL665. Por lo tanto, las emisiones de fluorescencia a 620 nm y 665 nm después de excitación a 350 nm se midieron en un lector de TR-FRET, por ejemplo un Rubystar (BMG Labtechnologies, Offenburg, Alemania) o un Viewlux (Perkin-Elmer). La relación de las emisiones a 665 nm y a 622 nm se tomó como la medida para la cantidad de sustrato fosforilado. Los datos se normalizaron (reacción enzimática sin inhibidor = 0 % de inhibición, todos los demás componentes pero nada de enzima = 100 % de inhibición). Normalmente, el compuesto de ensayo se ensayó en la misma placa de microtitulación a 10 concentraciones diferentes en el intervalo de 20 µM a 1 nM (20 µM, 6,7 µM, 2,2 µM, 0,74 µM, 0,25 µM, 82 nM, 27 nM, 9,2 nM, 3,1 nM y 1 nM, series de diluciones preparadas antes del ensayo al nivel de las disoluciones patrón concentradas 100 veces mediante diluciones 1:3 en serie) en valores por duplicado para cada concentración, y los valores de IC₅₀ se calcularon mediante un ajuste de 4 parámetros usando un programa informático propio.

Los compuestos preferidos de la presente invención muestran en el ensayo de cinasa Akt1 o Akt2: IC₅₀ de la mediana < 5 µM o más de 50% de inhibición a 5 µM; más preferiblemente, IC₅₀ de la mediana < 0,5 µM o más de 50% de inhibición a 0,5 µM; incluso más preferiblemente, IC₅₀ de la mediana ≤ 0,1 µM o más de 50% de inhibición a 0,1 µM.

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

Ejemplo	Akt1, IC ₅₀ de la mediana, nM	Akt2, IC ₅₀ de la mediana, nM
1	170,0	380,0
2	65,0	97,0
3	120,0	70,0
4	85,0	190,0
5	5,2	18,0
6	4,2	80,0
7	6,9	9,7
8	450,0	400,0
9	3,9	18,0
10	2,6	4,1
11	130,0	110,0
12	21,0	38,0
13	78,0	42,0
14	9,8	65,0
15	4,4	56,0
16	160,0	160,0

ES 2 558 780 T3

Ejemplo	Akt1, IC ₅₀ de la mediana, nM	Akt2, IC ₅₀ de la mediana, nM
17	43,0	92,0
18	86,0	53,0
19	15,0	42,0
20	120,0	170,0
21	73,0	130,0
22	8,0	18,0
23	1200,0	190,0
24	35,0	81,0
25	190,0	160,0
26	6,3	10,0
27	15,0	29,0
28	5,0	5,4
29	56,0	78,0
30	51,0	58,0
31	48,0	140,0
32	3700,0	3300,0
33	690,0	No ensayado
34	3,9	14,0
35	350,0	1200,0
36	17,0	54,0
37	580,0	510,0
38	370,0	140,0
39	38,0	160,0
40	1700,0	1400,0
41	33,0	66,0
42	20000,0	20000,0
43	36,0	110,0
44	190,0	310,0
45	1200,0	6600,0
46	110,0	85,0
47	220,0	350,0
48	180,0	610,0
49	68,0	120,0
50	44,0	27,0
51	42,0	81,0

Ejemplo	Akt1, IC ₅₀ de la mediana, nM	Akt2, IC ₅₀ de la mediana, nM
52	26,0	15,0
53	9,2	2,4
54	12,0	35,0
55	45,0	56,0
56	6,6	16,0
57	25,0	29,0
58	110,0	280,0
59	65,0	110,0
60	7,2	24,0
61	4,1	3,7
62	16,0	62,0
63	46,0	120,0
64	4,8	12,0
65	3,1	2,6
66	51,0	180,0
67	58,0	96,0
68	21,0	66,0
69	310,0	750,0
70	130,0	110,0
71	11,0	20,0
72	310,0	580,0
73	4,3	43,0
74	96,0	120,0
75	21,0	100,0
76	11,0	23,0
77	10,0	61,0
78	32,0	230,0
79	2000,0	2800,0
80	96,0	610,0

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

5 El mecanismo molecular de acción se investigó en una serie de experimentos para evaluar la inhibición de la ruta de PI3K-AKT-mTOR en estirpes celulares respondedoras tales como la estirpe celular de tumor de mama KPL4 (PIK3CA^{H1047R}, HER2^{O/E} e independiente de hormonas). Los fosfo-sustratos del eje de PI3K-AKT-mTOR se usaron como las lecturas para reflejar la inhibición de la ruta. Se sembraron células a 60-80% de confluencia por pocillo en placas de cultivo celular de 96 pocillos. Después de incubar durante toda la noche a 37°C, CO₂ al 5%, las células se trataron con compuestos y vehículo a 37°C durante 2 horas. Después, las células se lisaron en 150 µl de tampón de lisis, y los niveles de fosfo-AKT a T308 y S473 y p-4E-BP1 en los sitios T70 se determinaron con los

correspondientes kits de ensayo AlfaScreen® SureFire® (Perkin Elmer: kit de ensayo 4E-BP1 n° de cat TRG4E2S10K; Akt 1/2/3 p-Ser 473 #TGRA4S500 y Akt 1/2/3 p-Thr 308 #TGRA3S500, así como el kit de detección de IgG #6760617M) como se describe en los manuales. Todas las medidas se realizaron al menos por duplicado y se confirmaron por repetición independiente.

- 5 Como alternativa, pAKT-S473 se midió usando el “Akt Dúplex” del sistema de ensayo MULTI-SPOT® (Fa. Meso Scale Discovery, n° de cat. N41100B-1) siguiendo las instrucciones del fabricante. Cada ensayo usó 20 µg de extracto de proteína, y midió el contenido total de AKT y p-AKT de manera simultánea en un pocillo. Todas las medidas se realizaron al menos por duplicado y se confirmaron por repetición independiente. Los valores para P-AKT se expresan como porcentaje del nivel de P-AKT comparado con el contenido de AKT total de los extractos.

- 10 La siguiente Tabla da datos seleccionados para los Ejemplos seleccionados de la presente invención.

Ejemplo	pAKT-S743, IC ₅₀ de la mediana, nM	P4EBP1-T70, IC ₅₀ de la mediana, nM
1	160,0	No ensayado
2	310,0	2100,0
3	360,0	4500,0
4	610,0	2400,0
5	0,9	35,0
6	210,0	1300,0
7	27,0	1300,0
8	>10000,0	>10000,0
9	36,0	690,0
10	2,4	28,0
11	14,0	160,0
12	52,0	260,0
13	82,0	660,0
14	220,0	320,0
15	590,0	1700,0
16	520,0	2500,0
17	12,0	430,0
18	180,0	710,0
19	390,0	5100,0
20	520,0	1500,0
21	420,0	1700,0
22	0,3	23,0
23	1400,0	2900,0
24	200,0	500,0
25	90,0	550,0
26	0,9	90,0
27	36,0	480,0
28	1,0	6,2

ES 2 558 780 T3

Ejemplo	pAKT-S743, IC ₅₀ de la mediana, nM	P4EBP1-T70, IC ₅₀ de la mediana, nM
29	210,0	1300,0
30	400,0	2500,0
31	1800,0	4300,0
32	160,0	2200,0
33	2900,0	No ensayado
34	3,1	150,0
35	190,0	1700,0
36	26,0	1600,0
37	81,0	2500,0
38	20,0	530,0
39	280,0	7500,0
40	2000,0	6100,0
41	>10000,0	>10000,0
42	120,0	2600,0
43	96,0	1600,0
44	800,0	380,0
45	>10000,0	>10000,0
46	430,0	300,0
47	140,0	96,0
48	42,0	29,0
49	8,0	41,0
50	450,0	2000,0
51	590,0	1200,0
52	2,1	9,9
53	200,0	1000,0
54	690,0	1600,0
55	680,0	1800,0
56	570,0	360,0
57	250,0	1800,0
58	1000,0	10000,0
59	11,0	100,0
60	1,0	8100,0
61	0,5	2,0
62	0,4	35,0
63	3,8	0,3

Ejemplo	pAKT-S743, IC ₅₀ de la mediana, nM	P4EBP1-T70, IC ₅₀ de la mediana, nM
64	0,9	84,0
65	1,4	22,0
66	17,0	180,0
67	>10000,0	>10000,0
68	3,7	5300,0
69	250,0	4400,0
70	5,7	2400,0
71	92,0	10000,0
72	1000,0	590,0
73	230,0	1700,0
74	450,0	1200,0
75	230,0	1500,0
76	120,0	940,0
77	460,0	1400,0
78	92,0	580,0
79	210,0	910,0
80	190,0	9800,0

Ensayo biológico 4.0: Ensayos de proliferación de células tumorales

Los compuestos se ensayaron en un ensayo a base de células que mide la capacidad de los compuestos para inhibir la proliferación de células tumorales tras una exposición a fármacos de 72 horas. La viabilidad celular se determinó usando CellTiter-Glow® (CTG, Promega, nº de cat. G7571/2/3). El Ensayo de Viabilidad Celular Luminescente CellTiter-Glo® es un método homogéneo para determinar el número de células viables en cultivo. La detección se basa en el uso de la reacción de la luciferasa para medir la cantidad de ATP de las células viables. La cantidad de ATP en las células se correlaciona con la viabilidad celular. En minutos después de una pérdida de integridad de la membrana, las células pierden la capacidad para sintetizar ATP, y las ATPasas endógenas destruyen todo ATP restante; de este modo, los niveles de ATP caen precipitadamente.

Las células se colocaron en placas a 3000-5000 células/pocillo (dependiendo de las estirpes celulares) en 90 µl de medio de cultivo en MTPs (Corning; #3603, placa negra, fondo liso transparente). Para cada estirpe celular ensayada, las células se colocaron en una placa separada para la determinación de la fluorescencia en los instantes de tiempo t = 0 horas y t = 72 horas. Después de incubar durante toda la noche a 37°C, los valores de quimioluminiscencia para las muestras a t = 0 se determinaron tras añadir 10 µl de medio y 100 µl de disolución de CTG según el protocolo del fabricante. Las placas para los instantes de tiempo t = 72 horas se trataron con compuestos diluidos en medio de crecimiento a concentración final de diez veces añadida en 10 µl a la placa de cultivo celular. Las células se incubaron entonces durante 72 horas a 37°C. Se determinaron los valores de quimioluminiscencia para las muestras a t = 72 horas. Para el análisis de los datos, de forma breve, se usaron los datos de placas de 24 h para reflejar la inhibición del crecimiento del 100% ("Ci"), y control de DMSO para crecimiento no inhibido ("C0"), y se analizó usando el paquete informático de MTS para IC₅₀ y coeficiente de Hill. Los experimentos se controlaron usando un compuesto de referencia como patrón.

Los compuestos preferidos de la presente invención muestran en este ensayo una inhibición del crecimiento celular de estirpes celulares tales como la estirpe celular de cáncer de mama KPL-4, la estirpe celular de tumor de mama MCF-7 (PIK3CA^{E542K;E545K}, dependiente de hormonas) y la estirpe celular de tumor de próstata LNCaP, con una IC₅₀ de la mediana de < 10 µM, más preferiblemente, IC₅₀ de la mediana ≤ 1µM.

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

ES 2 558 780 T3

Ejemplo	KLP-4, IC ₅₀ de la mediana (nM)	MCF-7, IC ₅₀ de la mediana (nM)
1	1800,0	600,0
2	1700,0	1700,0
3	1700,0	1800,0
4	2400,0	1800,0
5	170,0	63,0
6	1100,0	1200,0
7	250,0	410,0
8	>10000,0	>10000,0
9	770,0	340,0
10	49,0	39,0
11	630,0	470,0
12	2000,0	1800,0
13	1500,0	1100,0
14	1900,0	1800,0
15	1800,0	1800,0
16	2000,0	1800,0
17	No ensayado	No ensayado
18	1600,0	1100,0
19	2000,0	1800,0
20	2600,0	1800,0
21	2000,0	1800,0
22	190,0	240,0
23	2200,0	2100,0
24	1700,0	1800,0
25	2000,0	1900,0
26	1800,0	1800,0
27	1800,0	1800,0
28	1900,0	1800,0
29	2000,0	1700,0
30	6000,0	2600,0
31	8400,0	1400,0
32	No ensayado	No ensayado
33	No ensayado	No ensayado
34	1100,0	330,0
35	6100,0	3000,0

ES 2 558 780 T3

Ejemplo	KLP-4, IC ₅₀ de la mediana (nM)	MCF-7, IC ₅₀ de la mediana (nM)
36	1800,0	1700,0
37	3200,0	2000,0
38	740,0	510,0
39	>10000,0	6100,0
40	>10000,0	8400,0
41	>10000,0	>10000,0
42	2800,0	4200,0
43	6200,0	6700,0
44	2000,0	1900,0
45	>10000,0	>10000,0
46	1900,0	1500,0
47	1700,0	1100,0
48	1100,0	1300,0
49	140,0	610,0
50	1700,0	1800,0
51	7000,0	1400,0
52	140,0	110,0
53	1700,0	870,0
54	740,0	1800,0
55	2000,0	1900,0
56	8200,0	1100,0
57	9400,0	2100,0
58	>10000,0	>10000,0
59	No ensayado	No ensayado
60	1500,0	73,0
61	33,0	56,0
62	No ensayado	No ensayado
63	1600,0	760,0
64	360,0	150,0
65	470,0	280,0
66	2500,0	980,0
67	No ensayado	No ensayado
68	1500,0	680,0
69	10000,0	1500,0
70	2600,0	940,0

Ejemplo	KLP-4, IC ₅₀ de la mediana (nM)	MCF-7, IC ₅₀ de la mediana (nM)
71	2000,0	780,0
72	2200,0	3000,0
73	1800,0	2000,0
74	2100,0	2000,0
75	1800,0	1800,0
76	1700,0	940,0
77	1900,0	1700,0
78	No ensayado	No ensayado
79	10000,0	10000,0
80	10000,0	10000,0

Ejemplo 5.0 - Ensayo de permeabilidad de Caco2

Se sembraron células Caco-2 (adquiridas de DSMZ Braunschweig, Alemania) a una densidad de $4,5 \times 10^4$ células por pocillo en placas de inserto de 24 pocillos, tamaño de poros de $0,4 \mu\text{m}$, y se hicieron crecer durante 15 días en medio DMEM suplementado con suero fetal bovino al 10%, GlutaMAX al 1% (100x, GIBCO), 100 U/ml de penicilina, 100 $\mu\text{g/ml}$ de estreptomycin (GIBCO), y aminoácidos no esenciales al 1% (100x). Las células se mantuvieron a 37°C en una atmósfera humidificada de CO_2 al 5%. El medio se cambió cada 2-3 días. Antes de realizar el ensayo de permeación, el medio de cultivo se sustituyó por tampón de transporte de carbonato-hepes libre de FCS (pH 7,2). Para la evaluación de la integridad de la monocapa, se midió la resistencia eléctrica transepitelial (TEER). Los compuestos de ensayo se disolvieron previamente en DMSO y se añadieron al compartimento apical o basolateral en una concentración final de $2 \mu\text{M}$. Antes y después de 2 h de incubación a 37°C , se tomaron muestras de los dos compartimentos. El análisis de contenido de compuesto se realizó después de la precipitación con metanol mediante análisis de LC/MS/MS. La permeabilidad (P_{app}) se calculó en las direcciones apical a basolateral (A $\rightarrow$ B) y basolateral a apical (B $\rightarrow$ A). La permeabilidad aparente se calculó usando la siguiente ecuación:

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

en la que V_r es el volumen de medio en la cámara receptora, P_o es el área del pico medida del fármaco de ensayo en la cámara dadora a $t=0$, S la superficie de la monocapa, P_2 es el área del pico medida del fármaco de ensayo en la cámara aceptora después de 2 h de incubación, y t es el tiempo de incubación. La relación de flujo basolateral (B) a apical (A) se calculó dividiendo la P_{app} B-A entre la P_{app} A-B. Además, se calculó la recuperación de compuesto. Como control de ensayo, se analizaron compuestos de referencia en paralelo.

Ejemplo 6.0 – farmacocinética de rata in vivo

Para experimentos de farmacocinética in vivo, se administraron compuestos de ensayo a ratas Wistar macho por vía intravenosa a dosis de 0,5 a 1 mg/kg, e intragástrica a dosis de 1 a 10 mg/kg, formulados como disoluciones usando solubilizantes tales como PEG400 en cantidades bien toleradas.

Para la farmacocinética después de la administración intravenosa, los compuestos de ensayo se administraron como bolo i.v., y se tomaron muestras de sangre a 2 min, 8 min, 15 min, 30 min, 45 min, 1 h, 2 h, 4 h, 6 h, 8 h y 24 h después de la dosificación. Dependiendo de la semivida esperada, se tomaron muestras adicionales en instantes de tiempo posteriores (por ejemplo, 48 h, 72 h). Para la farmacocinética después de administración intragástrica, los compuestos de ensayo se administraron intragástricamente a ratas en ayunas, y se tomaron muestras de sangre a 5 min, 15 min, 30 min, 45 min, 1 h, 2 h, 4 h, 6 h, 8 h y 24 h después de la dosificación. Dependiendo de la semivida esperada, se tomaron muestras adicionales en instantes de tiempo posteriores (por ejemplo, 48 h, 72 h). Se recogió sangre en tubos de heparina con litio (Monovetten®, Sarstedt) y se centrifugaron durante 15 min a 3000 rpm. Se tomó una alícuota de 100 μl del sobrenadante (plasma) y se precipitó por adición de 400 μl de acetonitrilo frío y se congeló a -20°C toda la noche. Las muestras se descongelaron subsiguientemente y se centrifugaron a 3000 rpm, 4°C durante 20 minutos. Se tomaron alícuotas de los sobrenadantes para ensayo analítico usando un sistema de HPLC Agilent 1200 con detección de LCMS/MS. Los parámetros PK se calcularon mediante análisis no compartimentado usando un programa informático de cálculo de PK.

Parámetros de PK derivados de perfiles de concentración-tiempo después de i.v.: CLplasma: Eliminación de plasma total de compuesto de ensayo (en l/kg/h); CLsangre: aclaramiento de sangre total del compuesto de ensayo:

CLplasma*Cp/Cb (en l/kg/h), siendo Cp/Cb la relación de concentraciones en plasma y sangre. Parámetros PK calculados a partir de los perfiles de concentración - tiempo después de i.g.: Cmax: Concentración máxima en plasma (en mg/l); Cmaxnorm: Cmax dividido entre la dosis administrada (en kg/l); Tmax: instante de tiempo en el que se observó Cmax (en h). Parámetros calculados a partir de los dos perfiles de concentración-tiempo i.v. e i.g.: AUCnorm: Área bajo la curva de concentración-tiempo de t=0 h al infinito (extrapolado) dividido entre la dosis administrada (en kg*h/l); AUC(0-último)norm: Área bajo la curva de concentración-tiempo de t=0 h al instante de tiempo último para el que se pudieron medir las concentraciones plasmáticas dividido entre la dosis administrada (en kg*h/l); t1/2: semivida terminal (en h); F: biodisponibilidad oral: AUCnorm después de administración intragástrica dividida entre AUCnorm después de administración intravenosa (en %).

- 10 El experto en la técnica conocerá los métodos para demostrar la eficacia *in vivo* de compuestos antineoplásicos. A título ilustrativo, el siguiente ejemplo describe métodos de cuantificación de la eficacia *in vivo* en un modelo de xenoinjerto de ratón. La persona experta podrá aplicar tales principios para derivar modelos de material tumoral alternativo.

Ejemplo 7.0 Estudio de mecanismo de acción de xenoinjerto in vivo

- 15 Para demostrar qué compuestos actúan en los tumores mediante el modo de acción anticipado, se investigó la fosforilación de la proteína AKT en tumores de mama KPL-4 tratados una vez con 50 mg/kg de compuesto.

- En este sentido, se realizaron xenoinjertos de tumores de mama humanos KPL-4 en ratones atímicos. Se cultivaron células de tumores KPL-4 de acuerdo con protocolos ATCC en medios recomendados que contenían FCS al 10%, y se cosecharon para trasplante en un estado subconfluyente (70%). Se implantaron por vía subcutánea 3×10^6 células tumorales suspendidas en Matrigel al 50% en la región inguinal de ratones hembra. Se dejó que los tumores crecieran hasta el tamaño predeterminado de 60-80 mm². Cuando los tumores tuvieron aproximadamente el tamaño, los animales se distribuyeron al azar en grupos de tratamiento y de control (tamaño de los grupos: 9 animales), y se inició el tratamiento. Los animales se trataron una vez con 50 mg/kg de compuesto o vehículo por administración oral (p.o.) llevada a cabo vía un tubo gástrico. El tratamiento de cada animal se basó en el peso corporal individual.
- 20 A las 2, 5 y 24 horas después del tratamiento, se sacrificaron 3 animales de cada uno, y se cortaron los tumores KPL-4. Las muestras de tumores de aproximadamente 5x5x5 mm se lisaron en hielo en tampón de lisis MSD en presencia de inhibidores de proteasa y fosfatasa usando Tissue Lyzer (Qiagen, Alemania). Los niveles de p-AKT S473 en los extractos de tejido tumoral se analizaron en un ensayo a base de ELISA. Este ensayo estaba basado en el "Akt Duplex" del sistema de ensayo MULTI-SPOT® (Fa. Meso Scale Discovery, n° de cat. N41100B-1) siguiendo las instrucciones del fabricante. Cada ensayo usó 20 µg de extracto de proteína, y se midió el contenido de AKT y p-AKT total de manera simultánea en un pocillo. Todas las medidas se realizaron al menos por duplicado y se confirmaron por repetición independiente. Los valores para P-AKT se expresan como porcentaje del nivel de P-AKT comparado con el contenido de AKT total de los extractos. Los tumores tratados con vehículo se analizaron para determinar el nivel basal de P-AKT en este modelo, y se usaron como un control de normalización para determinar el
- 30 % de P-AKT con respecto a niveles de vehículo.

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

Ejemplo 7.1 Estudio de la eficacia de xenoinjerto in vivo

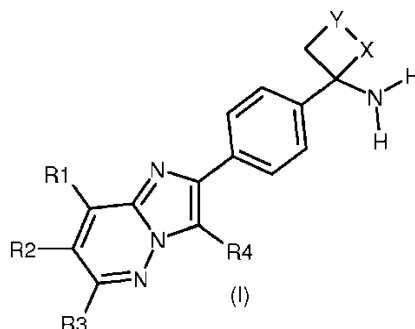
- 40 Para determinar la eficacia terapéutica y la tolerabilidad de los compuestos, se puede observar el crecimiento tumoral de los tumores de de mama KPL-4 xenoinjertados en ratones atímicos. Los ratones se trataron con vehículo o compuestos.

- En este sentido, se establecieron xenoinjertos KPL-4 como se describió anteriormente. Se dejó que los tumores crecieran al tamaño predeterminado de 25 - 35 mm². Cuando los tumores tuvieron aproximadamente el tamaño, los animales se distribuyeron aleatoriamente al azar en grupos de tratamiento y de control (tamaño de los grupos: 8 animales) y se inició el tratamiento. El tratamiento de cada animal se basó en el peso corporal individual, y la administración oral (p.o.) se llevó a cabo vía un tubo gástrico. Los volúmenes de aplicación oral fueron 10 mg/kg para los ratones. Los ratones se trataron una vez al día con 50 mg/kg de los compuestos.

- La respuesta tumoral se evaluó por determinación del área del tumor (producto del diámetro más largo y su perpendicular) usando un calibre. El peso corporal del animal se monitorizó como una medida para la toxicidad relacionada con el tratamiento. La medición del área del tumor y del peso corporal se llevó a cabo 2-3 veces a la semana. El análisis estadístico se evaluó usando el programa informático SigmaStat. Se realizó un análisis de la varianza de una vía, y las diferencias con el control se compararon mediante un procedimiento de comparación por parejas (método de Dunn). Se calcularon las relaciones T/C (Tratamiento/Control) con los pesos finales del tumor al final del estudio.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



en la que

5 R1 es hidrógeno, hidroxilo, NR5R6, halógeno, ciano, CO(NR8R9), C(O)OR8, C(O)(alquilo de C1-6), NHC(O)(alquilo de C1-6), NHS(O)₂R11, NHC(O)NHR11, -S(O)_n-alquilo de C1-6, -S(O)₂NR5R6 o un grupo seleccionado de alquilo de C1-6, alcoxi de C1-6, cicloalquilo de C3-7, arilo, heteroarilo, -(alquilo de C1-6)-arilo, -(alquilo de C1-6)-heteroarilo, -O-(cicloalquilo de C3-7), -O-arilo, -O-(heterociclilo de C3-7), -O-heteroarilo, -O-(alquilo de C1-6)-heteroarilo, -O-(alquilo de C1-6)-(heterociclilo de C3-7), -O-(alquilo de C1-6)-arilo, alqueno de C2-6, alquino de C2-6,

en el que dicho grupo está opcionalmente sustituido, una o más veces, de manera idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado de: hidroxilo, halógeno, alquilo de C1-6, haloalquilo de C1-4, alcoxi de C1-6, -NR8R9, ciano, -C(O)NR8R9, -C(O)OR10, -NHC(O)R11, -NHC(O)NHR11, -NHS(O)₂R11, cicloalquilo de C3-7, heterociclilo de C3-7, arilo,

15 R2 es hidrógeno, hidroxilo, NR5R6, halógeno, ciano, CO(NR8R9), C(O)OR8, C(O)(alquilo de C1-6), NHC(O)(alquilo de C1-6), NHS(O)₂R11, NHC(O)NHR11, -S(O)_n-alquilo de C1-6, -S(O)₂NR5R6 o un grupo seleccionado de alquilo de C1-6, alcoxi de C1-6, cicloalquilo de C3-7, arilo, heteroarilo, -(alquilo de C1-6)-arilo, -(alquilo de C1-6)-heteroarilo, -O-(cicloalquilo de C3-7), -O-arilo, -O-(heterociclilo de C3-7), -O-heteroarilo, -O-(alquilo de C1-6)-heteroarilo, -O-(alquilo de C1-6)-(heterociclilo de C3-7), -O-(alquilo de C1-6)-arilo, alqueno de C2-6, alquino de C2-6,

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

hidroxilo, halógeno, alquilo de C1-6, haloalquilo de C1-4, alcoxi de C1-6, -NR8R9, ciano, -C(O)NR8R9, -C(O)OR10, -NHC(O)R11, -NHC(O)NHR11, -NHS(O)₂R11, heterociclilo de C3-7, arilo,

25 R3 es hidrógeno, hidroxilo, NR5R6, halógeno, ciano, CO(NR8R9), C(O)OR8, C(O)(alquilo de C1-6), NHS(O)₂R11, NHC(O)NHR11, -S(O)_n-alquilo de C1-6, -S(O)₂NR5R6 o un grupo seleccionado de alquilo de C1-6, alcoxi de C1-6, cicloalquilo de C3-7, arilo, heteroarilo, -(alquilo de C1-6)-arilo, -(alquilo de C1-6)-heteroarilo, -O-(cicloalquilo de C3-7), -O-arilo, -O-(heterociclilo de C3-7), -O-heteroarilo, -O-(alquilo de C1-6)-heteroarilo, -O-(alquilo de C1-6)-(heterociclilo de C3-7), -O-(alquilo de C1-6)-arilo, NHC(O)(alquilo de C1-6), alqueno de C2-6, alquino de C2-6, en el que dicho grupo está opcionalmente sustituido, una o más veces, de manera idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado de: hidroxilo, halógeno, alquilo de C1-6, haloalquilo de C1-4, alcoxi de C1-6, -NR8R9, ciano, -C(O)NR8R9, -C(O)OR10, -NHC(O)R11, -NHC(O)NHR11, -NHS(O)₂R11, heterociclilo de C3-7, arilo,

35 R4 es fenilo que está opcionalmente sustituido una, dos o tres veces, de manera idéntica o diferente, con un átomo de halógeno;

R5 es hidrógeno, alquilo de C1-6,

R6 es hidrógeno, alquilo de C1-6,

R8 es hidrógeno, alquilo de C1-6 que está opcionalmente sustituido con hidroxilo,

R9 es hidrógeno, alquilo de C1-6,

40 R10 es hidrógeno, alquilo de C1-6,

R11 es hidrógeno, alquilo de C1-6,

X, Y es CH₂;

n es 0, 1, 2;

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

5 2. El compuesto según la reivindicación 1

en el que

R1 es hidrógeno, hidroxilo, NR₅R₆, halógeno, ciano, CO(NR₈R₉), C(O)OR₈, C(O)(alquilo C1-3), NHC(O)(alquilo de C1-6), NHS(O)₂R₁₁, NHC(O)NHR₁₁, -S(O)_n-alquilo de C1-3, -S(O)₂NR₅R₆ o un grupo seleccionado de alquilo de C1-3, alcoxi de C1-3, cicloalquilo de C3-6, arilo, heteroarilo, -(alquilo de C1-3)-arilo, -(alquilo de C1-3)-heteroarilo, -O-(cicloalquilo C3-6), -O-arilo, -O-(heterociclilo C3-6), -O-heteroarilo, -O-(alquilo de C1-3)-heteroarilo, -O-(alquilo de C1-3)-(heterociclilo C3-6), -O-(alquilo de C1-3)-arilo, alqueno de C2-3, alquino de C2-3,

en el que dicho grupo está opcionalmente sustituido, una o más veces, de manera idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado de: hidroxilo, halógeno, alquilo de C1-3, haloalquilo de C1-3, alcoxi de C1-3, -NR₈R₉, ciano, -C(O)NR₈R₉, -C(O)OR₁₀, -NHC(O)R₁₁, -NHC(O)NHR₁₁, -NHS(O)₂R₁₁, cicloalquilo de C3-6, heterociclilo de C3-6, arilo,

R2 es hidrógeno, hidroxilo, NR₅R₆, halógeno, ciano, CO(NR₈R₉), C(O)OR₈, C(O)(alquilo C1-3), NHC(O)(alquilo C1-3), NHS(O)₂R₁₁, NHC(O)NHR₁₁, -S(O)_n-alquilo de C1-3, -S(O)₂NR₅R₆ o un grupo seleccionado de alquilo de C1-3, alcoxi de C1-3, cicloalquilo de C3-6, arilo, heteroarilo, -(alquilo de C1-3)-arilo, -(alquilo de C1-3)-heteroarilo, -O-(cicloalquilo C3-6), -O-arilo, -O-(heterociclilo C3-6), -O-heteroarilo, -O-(alquilo de C1-3)-heteroarilo, -O-(alquilo de C1-3)-(heterociclilo C3-6), -O-(alquilo de C1-3)-arilo, alqueno de C2-3, alquino de C2-3,

en el que dicho grupo está opcionalmente sustituido, una o más veces, de manera idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado de: hidroxilo, halógeno, alquilo de C1-3, haloalquilo de C1-3, alcoxi de C1-3, -NR₈R₉, ciano, -C(O)NR₈R₉, -C(O)OR₁₀, -NHC(O)R₁₁, -NHC(O)NHR₁₁, -NHS(O)₂R₁₁, heterociclilo de C3-6, arilo,

R3 es hidrógeno, hidroxilo, NR₅R₆, halógeno, ciano, CO(NR₈R₉), C(O)OR₈, C(O)(alquilo C1-3), NHS(O)₂R₁₁, NHC(O)NHR₁₁, -S(O)_n-alquilo de C1-3, -S(O)₂NR₅R₆ o un grupo seleccionado de alquilo de C1-3, alcoxi de C1-3, cicloalquilo de C3-6, arilo, heteroarilo, -(alquilo de C1-3)-arilo, -(alquilo de C1-3)-heteroarilo, -O-(cicloalquilo C3-6), -O-arilo, -O-(heterociclilo C3-6), -O-heteroarilo, -O-(alquilo de C1-3)-heteroarilo, -O-(alquilo de C1-3)-(heterociclilo C3-6), -O-(alquilo de C1-3)-arilo, NHC(O)(alquilo C1-3), alqueno de C2-3, alquino de C2-3, en el que dicho grupo está opcionalmente sustituido, una o más veces, de manera idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado de:

hidroxilo, halógeno, alquilo de C1-3, haloalquilo de C1-3, alcoxi de C1-3, -NR₈R₉, ciano, -C(O)NR₈R₉, -C(O)OR₁₀, -NHC(O)R₁₁, -NHC(O)NHR₁₁, -NHS(O)₂R₁₁, heterociclilo de C3-6, arilo,

R4 es fenilo que está opcionalmente sustituido una, dos o tres veces, de manera idéntica o diferente, con un átomo de halógeno;

R5 es hidrógeno, alquilo de C1-3,

R6 es hidrógeno, alquilo de C1-3,

R8 es hidrógeno, alquilo de C1-3 que está opcionalmente sustituido con hidroxilo,

R9 es hidrógeno, alquilo de C1-3,

R10 es hidrógeno, alquilo de C1-3,

R11 es hidrógeno, alquilo de C1-3,

X, Y es CH₂;

n es 0, 1, 2;

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

3. El compuesto según la reivindicación 1

en el que

5 R1 es hidrógeno, hidroxilo, NR5R6, CO(NR8R9), C(O)OR8, NHC(O)(alquilo de C1-6), o un grupo seleccionado de alquilo de C1-6, cicloalquilo de C3-7, arilo, heteroarilo, alcoxi de C1-4, en el que dicho grupo está opcionalmente sustituido, una o más veces, de manera idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado de: halógeno, alquilo de C1-6, alcoxi de C1-6, -C(O)OR10, cicloalquilo de C3-7, arilo,

R2 es hidrógeno, alquilo de C1-6,

10 R3 es hidrógeno, hidroxilo, NR5R6, halógeno, CO(NR8R9), C(O)OR8, C(O)(alquilo de C1-6), NHS(O)2R11, S(O)n-alquilo de C1-6, o un grupo seleccionado de alquilo de C1-6, alcoxi de C1-6-arilo, NHC(O)(alquilo de C1-6), alqueno de C2-6, en el que dicho grupo está opcionalmente sustituido, una o más veces, de manera idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado de: halógeno, -C(O)OR10,

R4 es fenilo,

R5 es hidrógeno,

R6 es hidrógeno,

R8 es hidrógeno, alquilo de C1-4, que está opcionalmente sustituido con hidroxilo,

15 R9 es hidrógeno, alquilo de C1-4,

R10 es alquilo de C1-4,

R11 es alquilo de C1-4,

X, Y es CH₂

n es 0, 1, 2;

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

4. Un compuesto según la reivindicación 1

en el que

25 R1 es hidrógeno, hidroxilo, amino, metoxi, etoxi, butoxi, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, pirazol-3-ilo, 1-metil-pirazol-3-ilo, imidazol-2-ilo, metilo, propilo, -O-(CH₂)-O-CH₃, -O-CH₂-fenilo, -O-CH₂-ciclopropilo, -C(O)OCH₃, -C(O)-NHCH₃, -C(O)-NH₂, 4-fluoro-fenilo, -(CH₂)₂-C(O)OCH₃, ciclopropilo, -NH-C(O)CH₃,

R2 es hidrógeno, metilo,

30 R3 es hidrógeno, hidroxilo, amino, metilo, etilo, metoxi, etoxi, -O-CH₂-C(O)OCH₃, -S-CH₃, -SO₂-CH₃, bromo, cloro, trifluorometilo, C(O)NH₂, COOH, C(O)OCH₃, C(O)OCH₂CH₃, C(O)NH₂, C(O)NHCH₃, C(O)N(CH₃)₂, C(O)NH(CH₂)₂-OH, -CH=CH₂, 4-fluoro-fenilo, NHC(O)CH₃, NHC(O)CF₃, NH-SO₂-CH₃, C(O)CH₃,

R4 es fenilo

X, Y es CH₂

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

35 5. Un compuesto según la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste en

1-[4-(6-Metil-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)fenil]ciclobutanamina

1-[4-(6-Etil-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)fenil]ciclobutanamina,

1-[4-[3-Fenil-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]-fenil]ciclobutanamina,

2-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-6-carboxilato de etilo

2-[4-(1-Aminociclobutil)fenil]-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-6-carboxamida,

1-[4-(6-Metiloxi-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)-fenil]ciclobutanamina,

1-[4-(6-bromo-8-metiloxi-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)fenil]ciclobutanamina,
ácido 2-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-6-carboxílico,
1-[4-(6,8-dimetiloxi-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)-fenil]ciclobutanamina,
2-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-8-metoxi-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-6-carboxamida,
1-[4-(8-Metoxi-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)fenil]ciclobutanamina,
2-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-8-metoxi-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-6-carboxilato de metilo,
1-[4-(6-Etil-8-metoxi-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)-fenil]ciclobutanamina,
1-{4-[6-Metoxi-3-fenil-8-(piridin-3-il)imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]fenil}ciclobutanamina,
Sal de HCl de 1-{4-[6-Metoxi-3-fenil-8-(1H-pirazol-4-il)imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]fenil}ciclobutanamina,
1-[4-(6,8-Dietil-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)fenil]ciclobutanamina
1-[4-(6-Cloro-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)fenil]ciclobutanamina,
1-[4-(8-Metoxi-3-fenil-6-vinilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)-fenil]ciclobutanamina,
1-{4-[6-Cloro-3-fenil-8-(1H-pirazol-3-il)imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]fenil}ciclobutanamina,
1-{4-[3-Fenil-8-(1H-pirazol-3-il)-6-vinilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il]fenil}ciclobutanamina,
1-{4-[6-Etil-3-fenil-8-(1H-pirazol-3-il)imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]fenil}ciclobutanamina,
2-[4-(1-Aminociclobutil)fenil]-8-etoxi-N-metil-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-6-carboxamida,
1-{4-[6-Cloro-8-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il]fenil}ciclobutanamina,
1-{4-[6-Cloro-8-(1H-imidazol-2-il)-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il]fenil}ciclobutanamina,
1-[4-(3-Fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)fenil]ciclobutanamina,
2-[4-(1-Aminociclobutil)fenil]-8-metoxi-N-metil-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-6-carboxamida,
1-{4-[3-Fenil-8-(1H-pirazol-3-il)imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]-fenil}ciclobutanamina,
2-[4-(1-Aminociclobutil)fenil]-8-(2-metoxietoxi)-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-6-carboxamida,
1-{4-[8-(Benciloxi)-6-cloro-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il]fenil}ciclobutanamina,
1-[4-(6-Cloro-8-etoxi-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)-fenil]ciclobutanamina,
2-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-8-carboxilato de metilo,
2-[4-(1-Aminociclobutil)fenil]-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-8-ol,
1-{4-[6-(4-Fluorofenil)-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il]-fenil}ciclobutanamina,
2-[4-(1-Aminociclobutil)fenil]-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-6,8-dicarboxamida,
2-[4-(1-Aminociclobutil)fenil]-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-6-amina,
1-{4-[6-(Metilsulfanil)-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il]-fenil}ciclobutanamina,
N-{2-[4-(1-Aminociclobutil)fenil]-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}acetamida,
N-{2-[4-(1-1-{4-[6-(Metilsulfonil)-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il]fenil}ciclobutanamina,
2-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-6-carboxilato de metilo,
N-{2-[4-(1-Aminociclobutil)fenil]-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-2,2,2-trifluoroacetamida,
1-[4-(6-Bromo-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)fenil]ciclobutanamina,
1-{4-[6,8-Bis(4-fluorofenil)-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il]fenil}ciclobutanamina,

1-{2-[4-(1-Aminociclobutil)fenil]-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}etanona,
1-{4-[8-(4-Fluorofenil)-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il]-fenil}ciclobutanamina,
N-{2-[4-(1-Aminociclobutil)fenil]-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}metanosulfonamida,
1-[4-(6-Cloro-8-ciclopropil-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)fenil]ciclobutanamina,
1-[4-(3-Fenil-8-propilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)fenil]ciclobutanamina,
2-[4-(1-Aminociclobutil)fenil]-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-8-amina,
N-{2-[4-(1-Aminociclobutil)fenil]-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-8-il}acetamida,
1-[4-(6-Cloro-7,8-dimetil-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)fenil]ciclobutanamina,
2-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-7,8-dimetil-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-6-carboxilato de metilo,
2-[4-(1-Aminociclobutil)fenil]-7,8-dimetil-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-6-carboxamida,
1-[4-(6-Metoxi-7,8-dimetil-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)fenil]ciclobutanamina,
1-{4-[7,8-Dimetil-6-(metilsulfanil)-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il]fenil}ciclobutanamina,
1-[4-(6-Etoxi-7,8-dimetil-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)fenil]ciclobutanamina,
2-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-3-fenil-8-(1H-pirazol-3-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-carboxilato de metilo,
2-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-8-etoxi-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-6-carboxilato de metilo,
2-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-8-(1H-imidazol-2-il)-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-6-carboxilato de metilo,
{1-[4-(8-acetamido-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)fenil]ciclobutil}carbamato de terc-butilo,
2-[4-(1-Aminociclobutil)fenil]-3-fenil-8-(1H-pirazol-3-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-carboxamida,
2-[4-(1-Aminociclobutil)fenil]-8-etoxi-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-6-carboxamida,
2-[4-(1-Aminociclobutil)fenil]-8-(1H-imidazol-2-il)-N-metil-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-6-carboxamida,
2-[4-(1-Aminociclobutil)fenil]-N-metil-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-8-carboxamida,
2-[4-(1-Aminociclobutil)fenil]-8-(ciclopropilmetoxi)-N-metil-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-6-carboxamida,
2-[4-(1-Aminociclobutil)fenil]-N-metil-3-fenil-8-(1H-pirazol-3-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-carboxamida,
2-[4-(1-Aminociclobutil)fenil]-N-etil-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-6-carboxamida,
ácido 2-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-3-fenil-8-(1H-pirazol-3-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-carboxílico,
2-[4-(1-Aminociclobutil)fenil]-N-metil-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-6-carboxamida,
2-[4-(1-Aminociclobutil)fenil]-N,N-dimetil-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-6-carboxamida,
2-[4-(1-Aminociclobutil)fenil]-N-(2-hidroxietil)-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-6-carboxamida,
2-[4-(1-Aminociclobutil)fenil]-N-(2-hidroxietil)-3-fenil-8-(1H-pirazol-3-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-carboxamida,
3-{2-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-8-il}propanoato de metilo,
1-{4-[6-Metoxi-3-fenil-8-(1H-pirazol-3-il)imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]fenil}ciclobutanamina,
1-{4-[6-Metoxi-8-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il]fenil}ciclobutanamina,
1-{4-[6-Metoxi-3-fenil-8-(piridin-4-il)imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]fenil}ciclobutanamina,
1-[4-(6,8-Dietoxi-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)-fenil]ciclobutanamina,
1-[4-(8-Butoxi-6-etoxi-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)-fenil]ciclobutanamina,
1-[4-(6-Etoxi-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)fenil]ciclobutanamina,

2-[4-(1-Aminociclobutil)fenil]-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-6-ol,
({2-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}oxi)acetato de metilo.

6. Un compuesto según la reivindicación 5, seleccionado del grupo que consiste en

1-[4-(6-Etil-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)fenil]ciclobutanamina,
1-{4-[3-Fenil-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]-fenil}ciclobutanamina
2-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-6-carboxilato de etilo
2-[4-(1-Aminociclobutil)fenil]-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-6-carboxamida
1-[4-(6-Metiloxi-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)-fenil]ciclobutanamina
1-[4-(6-bromo-8-metiloxi-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)fenil]ciclobutanamina
1-[4-(6,8-dimetiloxi-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)-fenil]ciclobutanamina
2-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-8-metoxi-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-6-carboxamida
2-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-8-metoxi-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-6-carboxilato de metilo
1-[4-(6-Etil-8-metoxi-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)-fenil]ciclobutanamina
1-{4-[6-Metoxi-3-fenil-8-(piridin-3-il)imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]fenil}ciclobutanamina
Sal de HCl de 1-{4-[6-Metoxi-3-fenil-8-(1H-pirazol-4-il)imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]fenil}ciclobutanamina
1-[4-(6-Cloro-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)fenil]ciclobutanamina
1-[4-(8-Metoxi-3-fenil-6-vinilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)-fenil]ciclobutanamina
1-{4-[6-Cloro-3-fenil-8-(1H-pirazol-3-il)imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]fenil}ciclobutanamina
1-{4-[6-Etil-3-fenil-8-(1H-pirazol-3-il)imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]fenil}ciclobutanamina
2-[4-(1-Aminociclobutil)fenil]-8-etoxi-N-metil-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-6-carboxamida
1-{4-[6-Cloro-8-(1H-imidazol-2-il)-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il]fenil}ciclobutanamina
2-[4-(1-Aminociclobutil)fenil]-8-metoxi-N-metil-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-6-carboxamida
1-{4-[3-Fenil-8-(1H-pirazol-3-il)imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]-fenil}ciclobutanamina
2-[4-(1-Aminociclobutil)fenil]-8-(2-metoxietoxi)-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-6-carboxamida
1-{4-[8-(Benciloxi)-6-cloro-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il]fenil}ciclobutanamina
1-[4-(6-Cloro-8-etoxi-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)-fenil]ciclobutanamina
2-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-8-carboxilato de metilo
2-[4-(1-Aminociclobutil)fenil]-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-6,8-dicarboxamida
1-{4-[6-(Metilsulfanil)-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il]-fenil}ciclobutanamina
2-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-6-carboxilato de metilo
1-[4-(6-Bromo-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)fenil]ciclobutanamina
1-{2-[4-(1-Aminociclobutil)fenil]-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}etanona
1-[4-(6-Cloro-8-ciclopropil-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)fenil]ciclobutanamina
N-{2-[4-(1-Aminociclobutil)fenil]-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-8-il}acetamida
1-[4-(6-Cloro-7,8-dimetil-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)fenil]ciclobutanamina

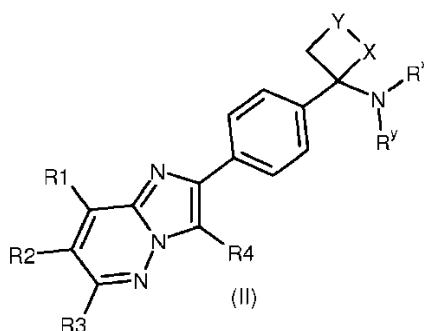
2-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-7,8-dimetil-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-6-carboxilato de metilo
2-[4-(1-Aminociclobutil)fenil]-7,8-dimetil-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-6-carboxamida
1-[4-(6-Metoxi-7,8-dimetil-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)fenil]ciclobutanamina
1-{4-[7,8-Dimetil-6-(metilsulfanil)-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il]fenil}ciclobutanamina
1-[4-(6-Etoxi-7,8-dimetil-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)fenil]ciclobutanamina
2-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-3-fenil-8-(1H-pirazol-3-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-carboxilato de metilo
2-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-8-etoxi-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-6-carboxilato de metilo
{1-[4-(8-acetamido-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)fenil]ciclobutil}carbamato de terc-butilo
2-[4-(1-Aminociclobutil)fenil]-3-fenil-8-(1H-pirazol-3-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-carboxamida
2-[4-(1-Aminociclobutil)fenil]-8-etoxi-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-6-carboxamida
2-[4-(1-Aminociclobutil)fenil]-8-(1H-imidazol-2-il)-N-metil-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-6-carboxamida
2-[4-(1-Aminociclobutil)fenil]-N-metil-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-8-carboxamida
2-[4-(1-Aminociclobutil)fenil]-8-(ciclopropilmetoxi)-N-metil-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-6-carboxamida
2-[4-(1-Aminociclobutil)fenil]-N-metil-3-fenil-8-(1H-pirazol-3-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-carboxamida
2-[4-(1-Aminociclobutil)fenil]-N-etil-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-6-carboxamida
Ácido 2-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-3-fenil-8-(1 H-pirazol-3-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-carboxílico
2-[4-(1-Aminociclobutil)fenil]-N-metil-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-6-carboxamida
2-[4-(1-Aminociclobutil)fenil]-N-(2-hidroxietil)-3-fenil-8-(1H-pirazol-3-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-carboxamida
1-{4-[6-Metoxi-3-fenil-8-(1H-pirazol-3-il)imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]fenil}ciclobutanamina
1-{4-[6-Metoxi-8-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il]fenil}ciclobutanamina
1-{4-[6-Metoxi-3-fenil-8-(piridin-4-il)imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]fenil}ciclobutanamina
1-[4-(6,8-Dietoxi-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)-fenil]ciclobutanamina
1-[4-(8-Butoxi-6-etoxi-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)-fenil]ciclobutanamina
1-[4-(6-Etoxi-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)fenil]ciclobutanamina
{2-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}oxi)acetato de metilo.

7. Un compuesto según la reivindicación 5, seleccionado del grupo que consiste en

2-[4-(1-Aminociclobutil)fenil]-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-6-carboxamida,
1-[4-(6-bromo-8-metiloxi-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)fenil]ciclobutanamina,
1-[4-(6,8-dimetiloxi-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)-fenil]ciclobutanamina,
2-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-8-metoxi-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-6-carboxamida,
1-[4-(8-Metoxi-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)fenil]ciclobutanamina,
2-[4-(1-Aminociclobutil)fenil]-8-etoxi-N-metil-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-6-carboxamida,
N-{2-[4-(1-1-{4-[6-(Metilsulfonil)-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il]fenil}ciclobutanamina,
N-{2-[4-(1-Aminociclobutil)fenil]-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-8-il}acetamida,
1-{4-[7,8-Dimetil-6-(metilsulfanil)-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il]fenil}ciclobutanamina,

2-[4-(1-Aminociclobutil)fenil]-8-etoxi-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-6-carboxamida,
2-[4-(1-Aminociclobutil)fenil]-8-(ciclopropilmetoxi)-N-metil-3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-6-carboxamida,
2-[4-(1-Aminociclobutil)fenil]-N-metil-3-fenil-8-(1H-pirazol-3-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-carboxamida.

8. Procedimiento para la fabricación de compuestos de fórmula general (I) según la reivindicación 1, haciendo reaccionar un compuesto de fórmula general (II)



5 en la que

R1-R4 tienen el significado como se señala en la reivindicación 1, y

R_x, R_y son R₆, o un grupo protector,

en el que la transformación a un compuesto de fórmula general (I) se logra mediante el uso de una reacción de desprotección apropiada.

10 9. Un compuesto según la reivindicación 1, para uso en el tratamiento de enfermedades.

10. Un compuesto para uso según la reivindicación 9, en el que la enfermedad es neoplasia benigna o neoplasia maligna.

11. Un compuesto según la reivindicación 1-7, para uso en el tratamiento de cáncer de mama.

15 12. Una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de fórmula general (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, junto con al menos un aditivo farmacéuticamente aceptable.

13. Una composición farmacéutica que comprende un primer ingrediente activo, que es al menos un compuesto de fórmula general (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, y un segundo ingrediente activo, que es al menos un antineoplásico adicional.

14. Una composición según la reivindicación 12 o 13, para uso en el tratamiento de cáncer de mama.

20