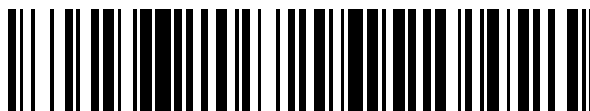


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 568 220**

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: **06.09.2011** **E 11751910 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.01.2016** **EP 2614063**

54 Título: **Imidazopiridazinas sustituidas**

30 Prioridad:

21.06.2011 EP 11170775

21.06.2011 EP 11170771

04.02.2011 EP 11075022

10.09.2010 EP 10176134

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
28.04.2016

73 Titular/es:

BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH

(100.0%)

Alfred-Nobel-Str. 10

40789 Monheim, DE

72 Inventor/es:

KLAR, ULRICH;

KOPPITZ, MARCUS;

JAUTELAT, ROLF;

KOSEMUND, DIRK;

BOHLMANN, ROLF;

LIENAU, PHILIP;

SIEMEISTER, GERHARD y

WENGNER, ANTJE, MARGRET

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

Observaciones :

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

ES 2 568 220 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 sustituidas

La presente invención se relaciona con compuestos de imidazopiridazina sustituida de fórmula general I, como se describe y se define en el presente documento, con procedimientos para preparar dichos compuestos, con composiciones y combinaciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos, con el uso de dichos compuestos para preparar una composición farmacéutica para el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad, así como a compuestos intermedios útiles para preparar dichos compuestos.

Antecedentes de la invención

La presente invención se relaciona con compuestos químicos que inhiben la quinasa Mps-1 (del huso monopolar 1) (también conocida como quinasa de tirosina y treonina, TTK). Mps-1 es una quinasa de Ser/Thr con especificidad doble que cumple una función fundamental en la activación del punto de verificación de la mitosis (también conocido como punto de verificación del huso o punto de verificación del ensamblaje del huso), que permite asegurar una segregación apropiada de los cromosomas durante la mitosis [Abrieu A *et al.*, Cell, 2001, 106, 83-93]. Es necesario que en cada célula en división tenga lugar una separación equitativa de los cromosomas replicados entre las células hijas. Una vez que comienza la mitosis, los cromosomas se unen a los microtúbulos del aparato del huso a través de sus cinetocoros. El punto de verificación de la mitosis es un mecanismo de vigilancia que presenta actividad siempre que hay cinetocoros no unidos presentes, por lo que impide que las células en mitosis ingresen en la anafase, y que de esta manera completen la división los cromosomas no unidos [Suijkerbuijk SJ y Kops GJ, Biochemica et Biophysica Acta, 2008, 1786, 24-31; Musacchio A y Salmon ED, Nat Rev Mol Cell Biol., 2007, 8, 379-93]. Una vez que los cinetocoros están unidos al huso mitótico de una manera anfitélica correcta, es decir, bipolar, se cumple con la verificación y la célula ingresa en la anafase y procede en la mitosis. El punto de verificación de la mitosis consiste en una red compleja de diversas proteínas esenciales, incluyendo miembros de las familias MAD (con deficiencias en la detención de la mitosis, MAD 1-3) y Bub (con una brotación no inhibida por el benzimidazol, Bub 1-3), la proteína motora CENP-E, la quinasa Mps-1 y otros componentes, muchos de los cuales se sobreexpresan en las células (por ejemplo, las células cancerosas) y los tejidos en proliferación [Yuan B *et al.*, Clinical Cancer Research, 2006, 12, 405-10]. La función esencial de la actividad de la quinasa Mps-1 en la señalización del punto de verificación de la mitosis ha sido demostrada a través de un silenciamiento con ARNph, por medio de la genética química y con inhibidores químicos de la quinasa Mps-1 [Jelluma N *et al.*, PLoS ONE, 2008, 3, e2415; Jones MH *et al.*, Current Biology, 2005, 15, 160-65; Dorer RK *et al.*, Current Biology, 2005, 15, 1070-76; Schmidt M *et al.*, EMBO Reports, 2005, 6, 866-72].

Hay numerosas evidencias que permiten establecer una relación entre una función reducida pero incompleta del punto de verificación de la mitosis y la aneuploidía y la tumorigénesis [Weaver BA y Cleveland DW, Cancer Research, 2007, 67, 10103-5; King RW, Biochimica et Biophysica Acta, 2008, 1786, 4-14]. En contraste, se ha reconocido que la inhibición completa del punto de verificación de la mitosis da como resultado la agregación severamente inapropiada de los cromosomas de las células tumorales y la inducción de la apoptosis en ellas [Kops GJ *et al.*, Nature Reviews Cancer, 2005, 5, 773-85; Schmidt M y Medema RH, Cell Cycle, 2006, 5, 159-63; Schmidt M y Bastians H, Drug Resistance Updates, 2007, 10, 162-81]. Entonces, la anulación del punto de verificación de la mitosis a través de la inhibición farmacológica de la quinasa Mps-1 o de otros componentes del punto de verificación de la mitosis representa un nuevo abordaje para el tratamiento de trastornos proliferativos, incluyendo los tumores sólidos, tales como los carcinomas, los sarcomas, las leucemias o los tumores malignos linfáticos, o de otros trastornos asociados a una proliferación celular descontrolada.

Los fármacos antimitóticos establecidos, tales como los alcaloides de vinca, taxanos o epotilonas activan la SAC que induce un arresto mitótico ya sea estabilizando o desestabilizando la dinámica de los microtúbulos. Este arresto impide la separación de cromátidas hermanas para formar las dos células hijas. Un prolongado arresto de la mitosis fuerza a la célula ya sea hacia una salida mitótica sin citocinesis o a una catástrofe mitótica que lleva a la muerte celular.

Al contrario, los inhibidores de Mps-1 inducen una inactivación de la SAC que acelera el progreso de las células a través de la mitosis que da como resultado una grave segregación cromosómica defectuosa y finalmente la muerte celular.

Estos descubrimientos sugieren que los inhibidores de Mps-1 deberían tener valor terapéutico para el tratamiento de trastornos proliferativos asociados con la intensificación de procedimientos celulares proliferativos descontrolados tales como, por ejemplo, cáncer, inflamación, artritis, enfermedades virales, enfermedades neurodegenerativas tales como la enfermedad de Alzheimer, enfermedades cardiovasculares, o enfermedades fúngicas en un animal de sangre caliente tal como un ser humano. Por lo tanto, los inhibidores de Mps-1 representan compuestos valiosos que deberían complementar las opciones terapéuticas ya sea como agentes únicos o en combinación con otros fármacos.

En los antecedentes técnicos se han desvelado diversos compuestos que presentan un efecto de inhibición sobre la quinasa Mps-1. El documento WO2010/124826A1 desvela compuestos de imidazoquinoxalina sustituidos, como inhibidores de Mps-1 quinasa o TTK. El documento WO2011/026579A1 desvela aminoquinoxalinas sustituidas como inhibidores de Mps-1. El documento WO2011/063908A1, WO2011/064328A1 así como el documento

WO2011/063907 A1 desvelan derivados de triazolopiridina como inhibidores de Mps-1 quinasa.

Se han desvelado derivados de imidazopiridazina para el tratamiento o la profilaxis de diferentes enfermedades:

El documento WO 2007/038314 A2 (Bristol-Myers Squibb Company) se refiere a compuestos heterocíclicos fusionados útiles como moduladores de quinasa, que incluyen la modulación de MK2. En particular, el documento WO 2007/038314 A2 se refiere a imidazo[1,2-b]piridazinas.

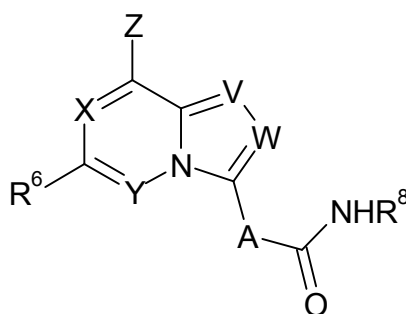
De manera similar, la publicación de solicitud de patente de los Estados Unidos US 2008/0045536 A1 (Bristol-Myers Squibb Company) se refiere a compuestos heterocíclicos fusionados útiles como moduladores de quinasa, que incluyen la modulación de MK2. En particular, se refiere a imidazo[1,2-b]piridazinas.

El documento WO 2010/042699 A1 (Bristol-Myers Squibb Company) se refiere a compuestos heterocíclicos fusionados útiles como moduladores de quinasa, en particular a la modulación de CK2. En particular, el documento WO 2010/042699 A1 se refiere a imidazo[1,2-b]piridazinas que están sustituidas con un grupo nitrilo en posición 3.

El documento WO 2007/025090 A2 (Kalypsis, Inc.) se refiere a compuestos heterocíclicos útiles como inhibidores de MEK quinasa. En particular, el documento WO 2007/025090 A2 se refiere *entre otras cosas*, a imidazo[1,2-b]piridazinas.

El documento WO 1998/08847 A1 (Pfizer, Inc.) se refiere a compuestos heterocíclicos útiles como antagonistas del factor de liberación de corticotropina (hormona) CRF (CRH). En particular, el documento WO 1998/08847 A1 se refiere, entre otras cosas, a imidazo[1,2-b]piridazinas.

El documento WO 2011/013729A1 desvela derivados imidazol fusionados como inhibidores de Mps-1. Entre los derivados imidazol fusionados que se desvelan figuran también las imidazo[1,2-b]piridazinas. Por ejemplo, el documento WO 2011/013729A1 desvela compuestos de fórmula **C1**:



C1

en la que (X, Y, V, W) es (-N=, =CR¹-, =N-, -CR⁷=), (-CR²=, =N-, =N-, -CR⁷=), (-N=, =CR¹-, =N-, -N=) o (-N=, =CR¹-, -O-, -N=);

R⁸ es cicloalquilo sustituido o no sustituido;

Z es un grupo representado por la fórmula -NR³R⁴ o un grupo representado por la fórmula -OR⁵;

A es un anillo hidrocarburo aromático sustituido o no sustituido, anillo heterocíclico aromático sustituido o no sustituido, anillo hidrocarburo no aromático sustituido o no sustituido o anillo heterocíclico no aromático sustituido o no sustituido;

R¹, R³, R⁴, R⁵, y R⁶ representan una gran variedad de sustituyentes (véase el documento WO 2011/013729A1, por ejemplo la reivindicación 1).

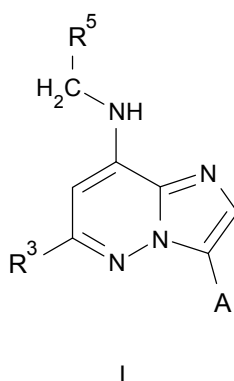
Los inventores de la presente invención observaron sorprendentemente que los compuestos con la fórmula general I según se describen y definen en el presente documento aquí muestran una alta actividad en la inhibición de Mps-1 y muestran una alta estabilidad metabólica.

En el estado de la técnica anterior no se describen los compuestos de imidazopiridina de las reivindicaciones 1 a 4, o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato o una sal del mismo, o mezclas de los mismos, como sí se los describe y se los define en el presente documento, y en adelante llamados "compuestos de la presente invención", ni su actividad ni estabilidad farmacológica. Recientemente, se ha descubierto que los compuestos de la presente invención presentan propiedades sorprendentes y ventajosas, y esto constituye la base de la presente invención.

En particular, sorprendentemente se ha descubierto que los compuestos de la presente invención inhiben de manera efectiva la quinasa Mps-1, por lo que pueden ser usados para el tratamiento o la profilaxis de enfermedades relacionadas con un crecimiento, una proliferación y/o una supervivencia celular descontrolada, con una respuesta inmune celular inapropiada o con una respuesta inflamatoria celular inapropiada, o de enfermedades que están acompañadas por un crecimiento, una proliferación y/o una supervivencia celular descontrolada, por una respuesta inmune celular inapropiada o por una respuesta inflamatoria celular inapropiada, particularmente donde el crecimiento, la proliferación y/o la supervivencia celular descontrolada, la respuesta inmune celular inapropiada o la respuesta inflamatoria celular inapropiada están mediados por Mps-1, por ejemplo, los tumores hematológicos, los tumores sólidos y/o sus metástasis, por ejemplo, las leucemias y el síndrome mielodisplástico, los linfomas malignos, los tumores de la cabeza y el cuello, incluyendo los tumores cerebrales y las metástasis cerebrales, los tumores del tórax, incluyendo los tumores de las células pulmonares no pequeñas y de las células pulmonares pequeñas, los tumores gastrointestinales, los tumores endocrinos, los tumores mamarios y otros tumores ginecológicos, los tumores del tracto urinario, incluyendo los tumores renales, vesicales y prostáticos, los tumores en la piel y los sarcomas, y/o sus metástasis.

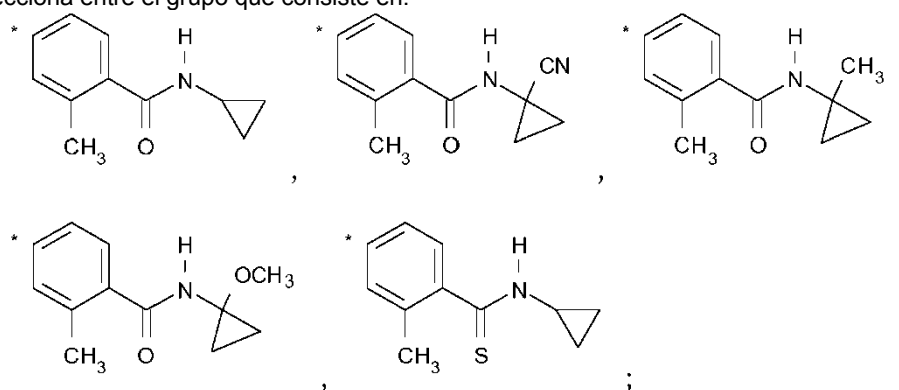
Sumario de la invención

La presente invención comprende compuestos de fórmula general I:



en la que:

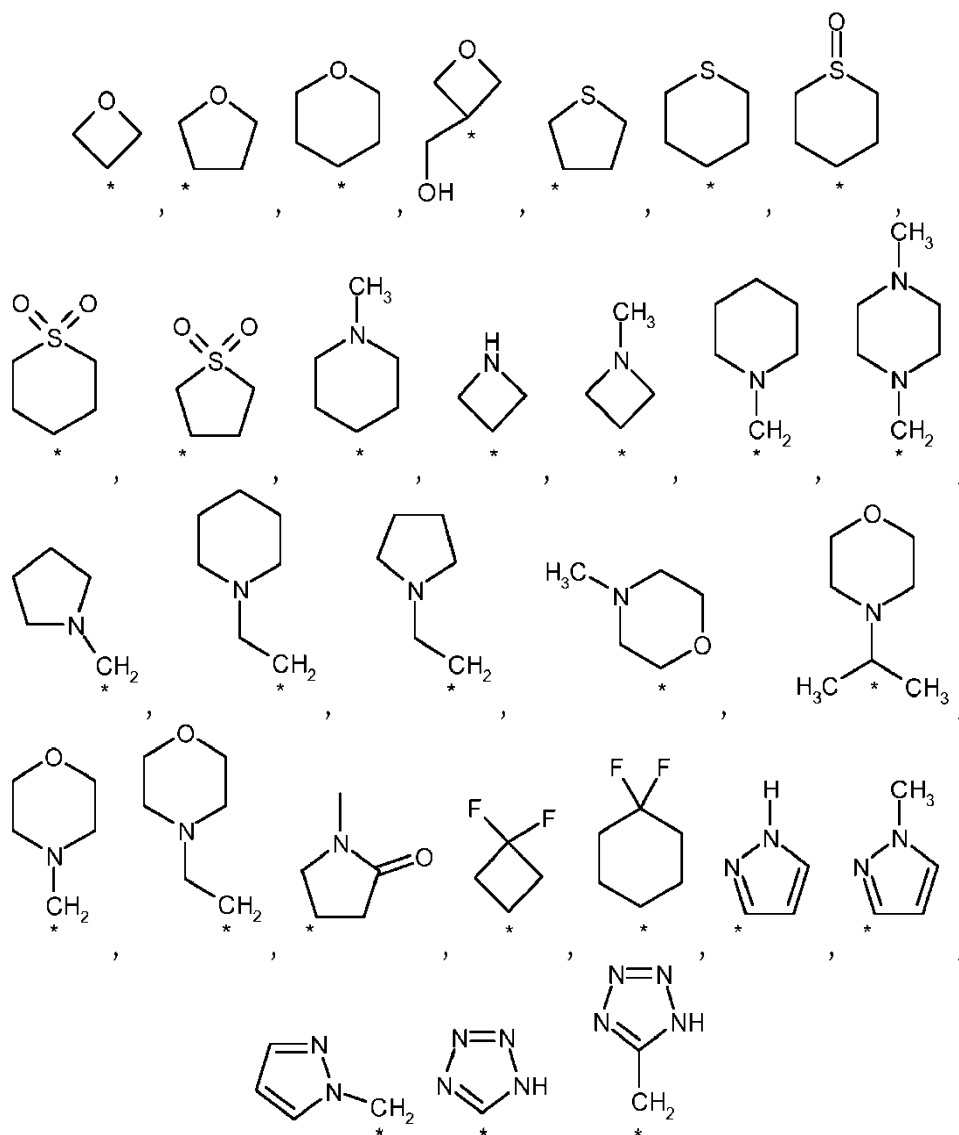
A se selecciona entre el grupo que consiste en:



en el que * indica el punto de unión de dichos grupos con el resto de la molécula;

R^3 representa un grupo fenil- X ; en el que dicho grupo está opcionalmente sustituido, igual o diferente, con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R^7 ;

R^5 se selecciona entre el grupo que consiste en: H, $(CH_3)_2CH-$, CHF_2- , CF_3- , CF_3-CH_2- , $CF_3-CH_2-CH_2-$, $CF_3-CH(OH)-$, $HO-CH_2-$, $HO-C(CH_3)_2-$, $HO-C(CH_3)_2CH_2-$, $HO-CH_2-CH(OH)-$, $H_3C-O-CH_2-$, $H_2N-CH_2-CH_2-$, $H_2N-C(CH_3)_2-$, $(CH_3)_2N-CH_2-$, $(CH_3)_2N-CH_2-CH_2-$, $(CH_3)_2N-CH_2-CH_2-CH_2-$, $(CH_3)_2N-C(CH_3)_2-$, $H_3C-S(=O)_2-CH_2-$, $H_3C-S(=O)_2-CH_2-CH_2-$, $HO-S(=O)_2-CH_2-$, $HO-S(=O)_2-CH_2-CH_2-$, $NC-CH_2-$, $H_3C-C(=O)-N(H)-CH_2-$, $H_3C-C(=O)-N(H)-CH_2-CH_2-$, $H_2N-C(=O)-CH_2-$, $(CH_3)_2N-C(=O)-CH_2-$, $H_3C-N(H)-C(=O)-N(CH_3)-CH_2-CH_2-$,



5 en el que * indica el punto de unión de dichos grupos con el resto de la molécula;

R^6 , R^{6a} y R^{6b} representan, independientemente uno de otro, un átomo de hidrógeno o un grupo alquil- C_1-C_6 ;

R^7 representa un átomo de hidrógeno o halógeno o un grupo $HO-$, $-CN$, alcoxi- C_1-C_6 , alquil- C_1-C_6 , halo-alquil- C_1-C_6 , H_2N -alquil- C_1-C_6 , HO -alquil- C_1-C_6 , alqueno- C_2-C_6 , un heterocicloalquil- de 3 a 7 miembros, $-C(=O)N(H)R^{6a}$, $-N(R^{6a})R^{6b}$, $-N(H)C(=O)R^6$ o $-SR^6$;

X representa O;

o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato o una sal de los mismos, o una mezcla de los mismos.

15 La presente invención también se refiere a procedimientos para preparar dichos compuestos, con composiciones y combinaciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos, con el uso de dichos compuestos en la manufactura de una composición farmacéutica para el tratamiento o profilaxis de tratar o prevenir una enfermedad

Descripción detallada de la invención

Los términos mencionados en el presente texto tienen preferentemente los siguientes significados:

20 La expresión "átomo de halógeno" o "halo-" debe entenderse como un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo, preferentemente un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo.

- La expresión "alquilo-C₁-C₆" debe entenderse preferentemente como un grupo hidrocarburo monovalente lineal o ramificado, saturado que tiene 1, 2, 3, 4, 5, o 6 átomos de carbono, por ejemplo un grupo metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, iso-propilo, iso-butilo, sec-butilo, *terc*-butilo, iso-pentilo, 2-metilbutilo, 1-metilbutilo, 1-etilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, neo-pentilo, 1,1-dimetilpropilo, 4-metilpentilo, 3-metilpentilo, 2-metilpentilo, 1-metilpentilo, 2-etilbutilo, 1-etilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 1,1-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, o 1,2-dimetilbutilo, o un isómero del mismo. Particularmente, dicho grupo tiene 1, 2, 3 o 4 átomos de carbono ("alquilo-C₁-C₄"), por ejemplo un grupo metilo, etilo, propilo, butilo, iso-propilo, iso-butilo, sec-butilo, *terc*-butilo, más particularmente 1, 2 o 3 átomos de carbono ("C₁-C₃-alquilo"), por ejemplo un grupo metilo, etilo, n-propil- o iso-propilo.
- La expresión "haloalquilo-C₁-C₆" debe entenderse preferentemente como un grupo hidrocarburo monovalente lineal o ramificado saturado en el cual el término "alquilo-C₁-C₆" tiene los valores que se definen precedentemente, y en el cual uno o más átomos de hidrógeno se reemplaza por un átomo de halógeno, de igual o diferente manera, por ejemplo un átomo de halógeno en forma independiente de otro. Particularmente, dicho átomo de halógeno es F. Dicho grupo halo-alquilo-C₁-C₆ es, por ejemplo, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -CF₂CF₃, o -CH₂CF₃.
- La expresión "alcoxi-C₁-C₆" debe entenderse preferentemente como un grupo hidrocarburo monovalente saturado lineal o ramificado de fórmula -O-(alquilo-C₁-C₆), en el cual el término "alquilo-C₁-C₆" tiene los valores que se definen precedentemente, por ejemplo un grupo metoxi, etoxi, n-propoxi, iso-propoxi, n-butoxi, iso-butoxi, *terc*-butoxi, sec-butoxi, pentoxi, iso-pentoxi, o n-hexoxi, o un isómero del mismo.
- La expresión "halo-alcoxi-C₁-C₆" debe entenderse preferentemente como un grupo alcoxi-C₁-C₆ lineal o ramificado saturado monovalente, como se define precedentemente, en el cual uno o más de los átomos de hidrógeno se reemplaza, de igual o diferente manera, por uno o más átomos de halógeno. Particularmente, dicho átomo de halógeno es F. Dicho grupo halo-alcoxi-C₁-C₆ es, por ejemplo, -OCF₃, -OCHF₂, -OCH₂F, -OCF₂CF₃ o -OCH₂CF₃.
- La expresión "alcoxi-C₁-C₆-alquilo-C₁-C₆" debe entenderse preferentemente como un grupo alcoxi-C₁-C₆ monovalente saturado lineal o ramificado, como se define precedentemente, en el cual uno o más de los átomos de hidrógeno se reemplaza, de igual o diferente manera, por un grupo alcoxi-C₁-C₆, como se define precedentemente, por ejemplo un grupo metoxialquilo, etoxialquilo, propiloxialquilo, iso-propoxialquilo, butoxialquilo, iso-butoxialquilo, *terc*-butoxialquilo, sec-butoxialquilo, pentiloxialquilo, iso-pentiloxialquilo, hexiloxialquilo, o un isómero del mismo.
- La expresión "halo-alcoxi-C₁-C₆-alquilo-C₁-C₆" debe entenderse preferentemente como un grupo C₁-C₆-alcoxi-C₁-C₆-alquilo lineal o ramificado monovalente saturado, como se define precedentemente, en el cual uno o más de los átomos de hidrógeno se reemplaza, de igual o diferente manera, por uno o más átomos de halógeno. Particularmente, dicho átomo de halógeno es F. Dicho grupo halo-C₁-C₆-alcoxi-C₁-C₆-alquilo es, por ejemplo, -CH₂CH₂OCF₃, -CH₂CH₂OCHF₂, -CH₂CH₂OCH₂F, -CH₂CH₂OCF₂CF₃, o -CH₂CH₂OCH₂CF₃.
- La expresión "alquenilo-C₂-C₆" debe entenderse preferentemente como un grupo hidrocarburo monovalente lineal o ramificado, que contiene una o más uniones dobles, y el cual tiene 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono, particularmente 2 o 3 átomos de carbono ("alquenilo-C₂-C₃"), debiéndose entender que en el caso en el cual dicho grupo alquenilo contiene más de una unión doble, luego dichas uniones dobles pueden estar aisladas o conjugadas entre sí. Dicho grupo alquenilo 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-dimetiletiletil)etenilo, buta-1,3-dienilo, penta-1,4-dienilo, hexa-1,5-dienilo, o metilhexadienilo. Particularmente, dicho grupo es vinilo o alilo.

La expresión “alquinilo-C₂-C₆” debe entenderse preferentemente como un grupo hidrocarburo monovalente lineal o ramificado que contiene una o más uniones triples, y que contiene 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono, particularmente 2 o 3 átomos de carbono (“alquinilo-C₂-C₃”). Dicho grupo alquinilo-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-inilo. Particularmente, dicho grupo alquinilo es etinilo, prop-1-inilo, o prop-2-inilo.

La expresión “cicloalquilo-C₃-C₆” debe entenderse preferentemente como un anillo mono o bicíclico saturado monovalente que contiene 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono (“cicloalquilo-C₃-C₆”). Dicho grupo cicloalquilo-C₃-C₆ es por ejemplo, un anillo hidrocarburo monocíclico, por ejemplo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo o un anillo hidrocarburo bicíclico.

Se debe entender que la expresión “cicloalquenilo-C₄-C₈” significa preferentemente un anillo hidrocarburo monovalente, mono, o bicíclico que contiene 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de carbono y uno, dos, tres o cuatro dobles uniones, conjugadas o no, si lo permite el tamaño de dicho anillo cicloalquenilo. Dicho grupo cicloalquenilo-C₄-C₈ es por ejemplo, un anillo hidrocarburo monocíclico, por ejemplo un ciclobutenilo, ciclopentenilo, o ciclohexenilo o un anillo hidrocarburo bicíclico, por ejemplo un anillo ciclooctadienilo.

Se debe entender que la expresión “heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros”, significa un anillo hidrocarburo saturado, monovalente, mono- o bicíclico que contiene 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono, y uno o más grupos que contienen heteroátomos que se seleccionan entre C(=O), O, S, S(=O), S(=O)₂, NR^a, en los cuales R^a representa un átomo de hidrógeno, o un grupo alquil-C₁-C₆-- o halo-alquil-C₁-C₆--; donde es posible que dicho grupo heterocicloalquilo esté unido al resto de la molécula a través de cualquiera de los átomos de carbono o, si está presente, del átomo de nitrógeno.

En particular, dicho heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros puede contener 2, 3, 4 o 5 átomos de carbono, y uno o más de los grupos que contienen heteroátomos mencionados anteriormente (un “heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros”), más en particular dicho heterocicloalquilo puede contener 4 o 5 átomos de carbono, y uno o más de los grupos que contienen heteroátomos mencionados anteriormente (un “heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros”).

En particular, sin limitarse a esto, dicho heterocicloalquilo puede ser un anillo de 4 miembros, como por ejemplo un azetidínilo, oxetanilo, o un anillo 5 de miembros, como por ejemplo tetrahidrofurano, dioxolinilo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, pirrolinilo, o un anillo 6 de miembros, como por ejemplo tetrahidropirranilo, piperidinilo, morfolinilo, ditanilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, o tritanilo, o un anillo 7 de miembros, como por ejemplo un anillo diazepamilo, por ejemplo. Opcionalmente, dicho heterocicloalquilo puede estar fusionado con un grupo benzo.

Dicho heterocicloilo puede ser bicíclico, tal como, pero sin limitarse a, un anillo bicíclico de 5,5 miembros, por ejemplo un anillo hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il, o un anillo bicíclico de 5,6 de miembros, por ejemplo un anillo hexahidropirrol[1,2-a]pirazin-2(1H)-ilo, o por ejemplo.

Como se mencionó anteriormente, dicho anillo que contiene átomo(s) de nitrógeno puede estar parcialmente insaturado, es decir puede contener una o más dobles uniones, por ejemplo, pero de manera no taxativa, un anillo 2,5-dihidro-1H-pirrolilo, 4H-[1,3,4]tiadiazinilo, 4,5-dihidrooxazolilo, o 4H-[1,4]tiazinilo, por ejemplo, o, puede estar fusionado con un grupo benzo, por ejemplo, pero de manera no taxativa, un anillo dihidroisoquinolinilo, por ejemplo.

Se debe entender que la expresión “heterocicloalquenilo de 4 a 8 miembros”, significa un anillo hidrocarburo insaturado, monovalente, mono o bicíclico que contiene 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de carbono, y uno o más grupos que contienen heteroátomos que se seleccionan entre C(=O), O, S, S(=O), S(=O)₂, NR^a, en los cuales R^a representa un átomo de hidrógeno, o un grupo C₁-C₆-alquilo- o halo-C₁-C₆-alquilo-; donde es posible que dicho grupo heterocicloalquenilo esté unido al resto de la molécula a través de cualquiera de los átomos de carbono o, si está presente, del átomo de nitrógeno. Los ejemplos de dichos heterocicloalquenos pueden contener una o más uniones dobles, por ejemplo los grupos 4H-pirranilo, 2H-pirranilo, 3H-diazirínilo, 2,5-dihidro-1H-pirrolilo, [1,3]dioxolilo, 4H-[1,3,4]tiadiazinilo, 2,5-dihidrofuranilo, 2,3-dihidrofuranilo, 2,5-dihidrotiofenilo, 2,3-dihidrotiofenilo, 4,5-dihidrooxazolilo, o 4H-[1,4]tiazinilo, o, el mismo puede estar fusionado con un grupo benzo.

El término “arilo” debe entenderse preferentemente como un anillo hidrocarburo mono, bi o tricíclico monovalente aromático o parcialmente aromático que tiene 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 o 14 átomos de carbono (un grupo “arilo-C₆-C₁₄”), particularmente un anillo que tiene 6 átomos de carbono (un grupo “arilo-C₆”), por ejemplo un grupo fenilo, o un grupo bifenilo, o un anillo que tiene 9 átomos de carbono (un grupo “arilo-C₉”), por ejemplo un grupo indanilo o indenilo, o un anillo que tiene 10 átomos de carbono (un grupo “arilo-C₁₀”), por ejemplo un grupo tetralinilo, dihidronaftilo, o naftilo, o un anillo que tiene 13 átomos de carbono, (un grupo “arilo-C₁₃”), por ejemplo un grupo fluorenilo, o un anillo que tiene 14 átomos de carbono, (un grupo “arilo-C₁₄”), por ejemplo un grupo antranilo.

El término “heteroarilo” se entiende preferentemente como un sistema de anillos monovalente, mono, bi, o tricíclico aromático que tiene 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 o 14 átomos del anillo (un grupo “heteroarilo de 5 a 14 miembros”), particularmente 5 o 6 o 9 o 10 átomos, y el cual contiene al menos un heteroátomo el cual puede ser idéntico o diferente, donde dicho heteroátomo es tal como oxígeno, nitrógeno o azufre, y además en cada caso puede ser benzocondensado. Particularmente, heteroarilo se selecciona entre tienilo, furanilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, tia-4H-pirazolilo *etc.*, y benzo derivados de los mismos, tales como, por ejemplo, benzofuranilo, benzotienilo, benzoxazolilo, bencisoxazolilo, bencimidazolilo, benzotriazolilo, indazolilo, indolilo, isoindolilo, *etc.*; o piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, *etc.*, y benzo derivados de los mismos, tales como, por ejemplo, quinolinilo, quinazolinilo, isoquinolinilo, *etc.*; o azocinilo, indolizínilo, purínilo, *etc.*, y benzo derivados de los mismos; o cinnolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, pteridinilo, carbazolilo, acridinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, xantenilo, o oxepínilo, *etc.*

En general, y a no ser que se mencione otra cosa, los radicales heteroarílicos o heteroarilénicos incluyen a todas las posibles formas isoméricas de los mismos, por ejemplo los isómeros posicionales de los mismos. Por lo tanto, para algunos ejemplos ilustrativos no taxativos, el término piridinilo o piridinileno incluye piridin-2-ilo, piridin-2-ileno, piridin-3-ilo, piridin-3-ileno, piridin-4-ilo y piridin-4-ileno; o el término tienilo o tienileno incluye tien-2-ilo, tien-2-ileno, tien-3-ilo y tien-3-ileno.

El término “C₁-C₆”, como se utiliza a lo largo de este texto, por ejemplo en el contexto de la definición de “alquilo-C₁-C₆”, “haloalquilo-C₁-C₆”, “alcoxi-C₁-C₆”, o “haloalcoxi-C₁-C₆” debe entenderse como un grupo alquilo que tiene un número finito de átomos de carbono de 1 a 6, por ejemplo 1, 2, 3, 4, 5, o 6 átomos de carbono. Debe entenderse además que dicho término “C₁-C₆” debe interpretarse como cualquier subrango comprendido por el mismo, por ejemplo C₁-C₆, C₂-C₅, C₃-C₄, C₁-C₂, C₁-C₃, C₁-C₄, C₁-C₅, C₁-C₆; en particular C₁-C₂, C₁-C₃, C₁-C₄, C₁-C₅, C₁-C₆; más particularmente C₁-C₄; en el caso de “haloalquilo-C₁-C₆” o “haloalcoxi-C₁-C₆” aún más particularmente C₁-C₂.

De manera similar, como se utiliza en el presente documento, el término “C₂-C₆”, como se utiliza a lo largo de este texto, por ejemplo en el contexto de las definiciones de “alquénilo-C₂-C₆” y “alquinilo-C₂-C₆”, debe entenderse como un grupo alquénilo o un grupo alquinilo que tiene un número finito de átomos de carbono de 2 a 6, por ejemplo 2, 3, 4, 5, o 6 átomos de carbono. Debe entenderse además que dicho término “C₂-C₆” debe interpretarse como cualquier subrango comprendido por el mismo, por ejemplo C₂-C₆, C₃-C₅, C₃-C₄, C₂-C₃, C₂-C₄, C₂-C₅; particularmente C₂-C₃.

Además, como se utiliza en el presente documento, el término “C₃-C₆”, como se utiliza a lo largo de este texto, por ejemplo en el contexto de la definición de “cicloalquilo-C₃-C₆”, debe entenderse como un grupo cicloalquilo que tiene un número finito de átomos de carbono de 3 a 6, por ejemplo 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono. Debe entenderse además que dicho término “C₃-C₆” debe interpretarse como cualquier subrango comprendido por el mismo, por ejemplo C₃-C₆, C₄-C₅, C₃-C₅, C₃-C₄, C₄-C₆, C₅-C₆; particularmente C₃-C₆.

El término “sustituido” significa que uno o más hidrógenos sobre el átomo que se designa son reemplazados por un grupo que se selecciona entre los indicados, con la condición de que no se debe superar la valencia normal del átomo que se designa en las circunstancias existentes, y que la sustitución debe dar como resultado un compuesto estable. Las combinaciones de sustituyentes y/o variables están permitidas solo si dichas combinaciones dan como resultado compuestos estables.

La expresión “opcionalmente sustituido” significa una sustitución opcional con los grupos, radicales o unidades que se especifican.

Un sustituyente que es un sistema de anillo significa un sustituyente unido a un sistema de anillo aromático o no aromático que, por ejemplo, reemplaza a un hidrógeno disponible sobre el sistema de anillo.

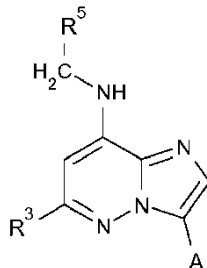
Como se usa en el presente documento, la expresión “grupo saliente” hace referencia a un átomo o un grupo de átomos que es desplazado en una reacción química, en forma de una especie estable que arrastra los electrones del enlace. Preferentemente, el grupo saliente se selecciona del grupo que comprende un grupo halógeno, particularmente cloro, bromo o yodo, metanosulfoniloxilo, p-toluenosulfoniloxilo, trifluorometanosulfoniloxilo, nonafluorobutanossulfoniloxilo, (4-bromo-benceno)sulfoniloxilo, (4-nitro-benceno)sulfoniloxilo, (2-nitro-benceno)sulfoniloxilo, (4-isopropil-benceno)sulfoniloxilo, (2,4,6-tri-isopropil-benceno)sulfoniloxilo, (2,4,6-trimetil-benceno)sulfoniloxilo, (4-tertbutil-benceno)sulfoniloxilo, benzenosulfoniloxilo y (4-metoxi-benceno)sulfoniloxilo.

Como se usa en el presente documento, la expresión “una o más veces”, por ejemplo, en la definición de los sustituyentes de los compuestos de las fórmulas generales de la presente invención, ha de interpretarse como “una, dos, tres, cuatro o cinco veces”, particularmente una, dos, tres o cuatro veces, más particularmente una, dos o tres veces, más particularmente una o dos veces”.

Cuando en el presente documento se usa la forma en plural de la palabra, los compuestos, sales, formas polimórficas, hidratos, solvatos y semejantes, se considera que también comprende un solo compuesto, sal, forma polimórfica, isómero, hidrato, solvato o semejantes.

“Compuesto estable” o “estructura estable” significa un compuesto que es suficientemente robusto como para sobrevivir a la aislación hasta un grado de pureza útil desde una mezcla de reacción, y a la formulación para dar un agente terapéutico eficaz.

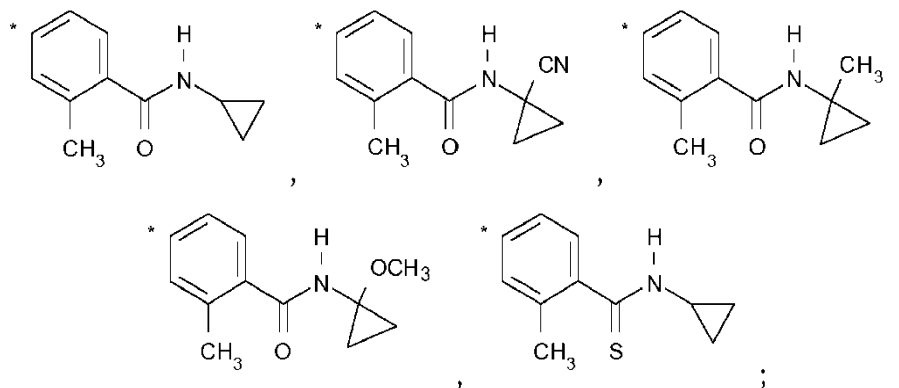
De acuerdo con un primer aspecto, la presente invención hace referencia a compuestos de fórmula general I:



I

en el que:

A se selecciona entre el grupo que consiste en:

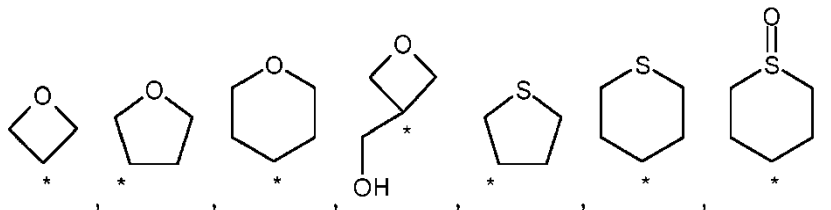


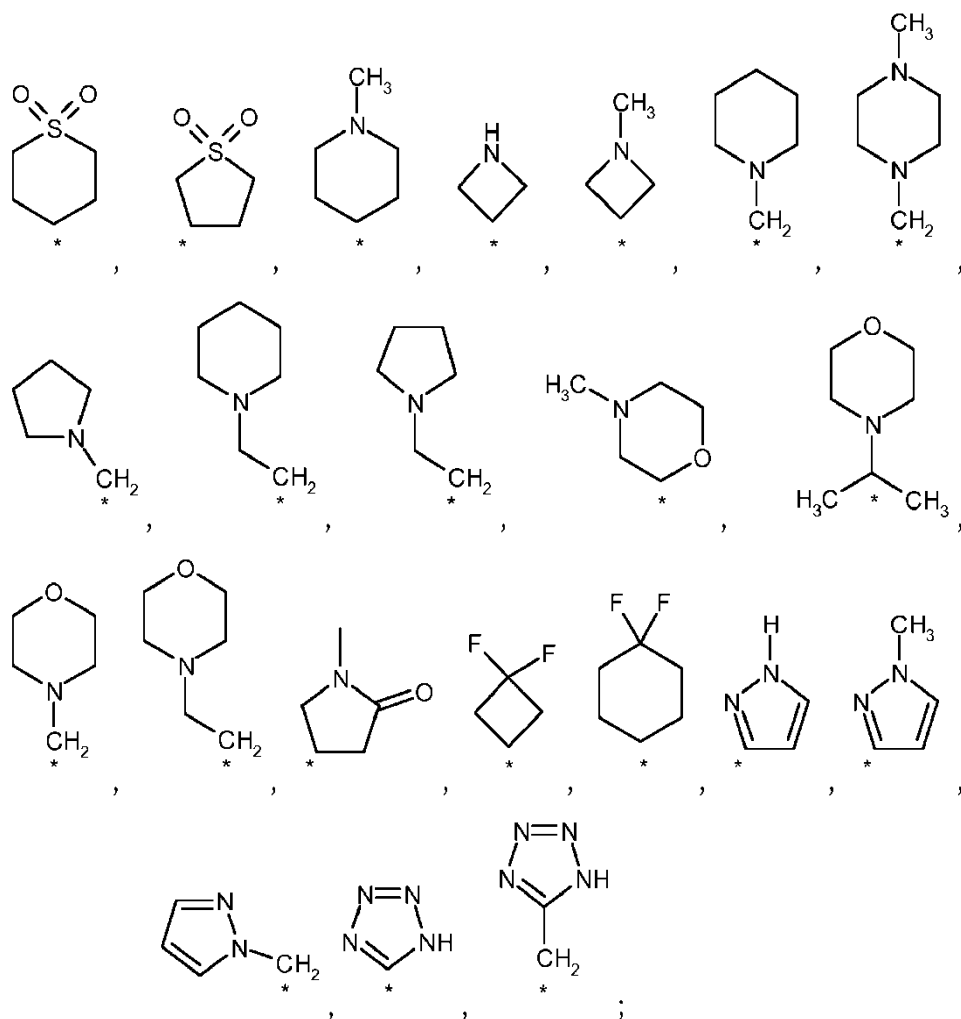
en el que * indica el punto de unión de dichos grupos con el resto de la molécula ;

R^3 representa un grupo fenil- X -; en el que dicho grupo está opcionalmente sustituido, igual o diferente, con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R^7 ;

R^5 se selecciona entre el grupo que consiste en:

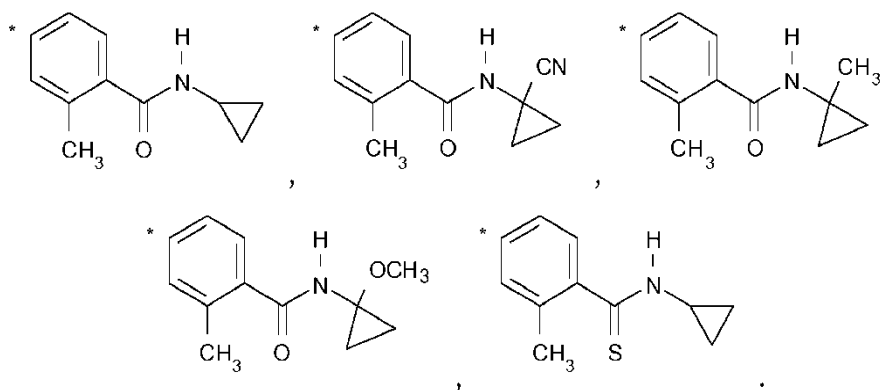
H, $(CH_3)_2CH$ -, CHF_2 -, CF_3 -, CF_3-CH_2 -, $CF_3-CH_2-CH_2$ -, $CF_3-CH(OH)$ -, $HO-CH_2$ -, $HO-C(CH_3)_2$ -, $HO-C(CH_3)_2CH_2$ -, $HO-CH_2-CH(OH)$ -, $H_3C-O-CH_2$ -, $H_2N-CH_2-CH_2$ -, $H_2N-C(CH_3)_2$ -, $(CH_3)_2N-CH_2$ -, $(CH_3)_2N-CH_2-CH_2$ -, $(CH_3)_2N-CH_2-CH_2-CH_2$ -, $(CH_3)_2N-C(CH_3)_2$ -, $H_3C-S(=O)_2-CH_2$ -, $H_3C-S(=O)_2-CH_2-CH_2$ -, $HO-S(=O)_2-CH_2$ -, $HO-S(=O)_2-CH_2-CH_2$ -, $NC-CH_2$ -, $H_3C-C(=O)-N(H)-CH_2$ -, $H_3C-C(=O)-N(H)-CH_2-CH_2$ -, $H_2N-C(=O)-CH_2$ -, $(CH_3)_2N-C(=O)-CH_2$ -, $H_3C-N(H)-C(=O)-N(CH_3)-CH_2-CH_2$ -,





- | | | |
|----|-------------------------------|---|
| 5 | | en el que * indica el punto de unión de dichos grupos con el resto de la molécula; |
| | R^6 , R^{6a} , y R^{6b} | representa, independientemente uno del otro, un átomo de hidrógeno o un grupo alquil- C_1-C_6 ; |
| | R^7 | representa un átomo de hidrógeno o halógeno, o un grupo HO-, -CN, alcoxi- C_1-C_6 -, alquil- C_1-C_6 -, halo-alquil- C_1-C_6 -, H_2N -alquil- C_1-C_6 -, HO-alquil- C_1-C_6 -, alquenilo- C_2-C_6 , heterocicloalquil- de 3 a 7 miembros, $-C(=O)N(H)R^{6a}$, $-N(R^{6a})R^{6b}$, $-N(H)C(=O)R^6$ o $-SR^6$; |
| 10 | X | representa O. |

Como se ha definido anteriormente, A se selecciona entre el grupo que consiste en:



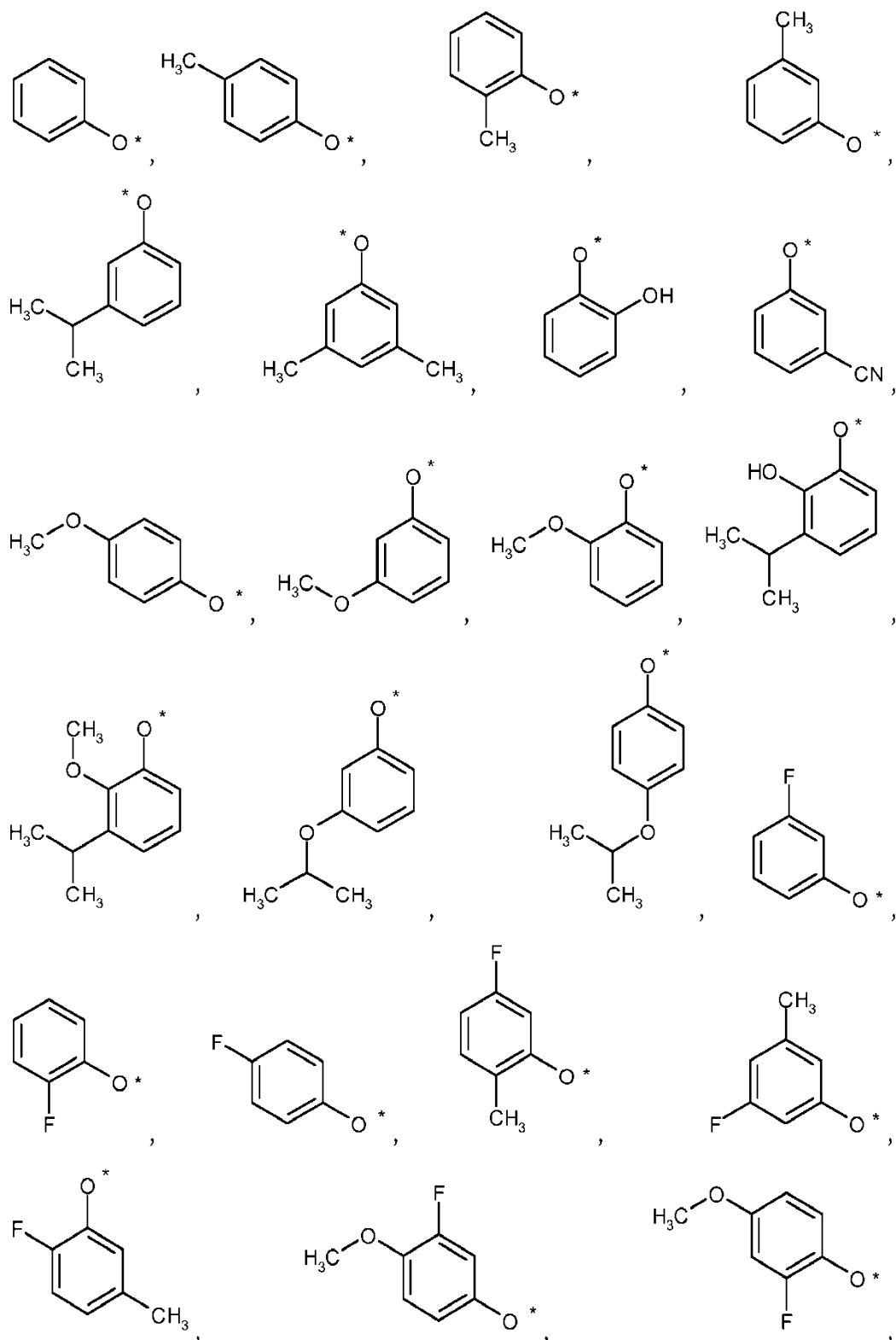
La invención se refiere a compuestos de fórmula I, mencionados anteriormente, en la que:

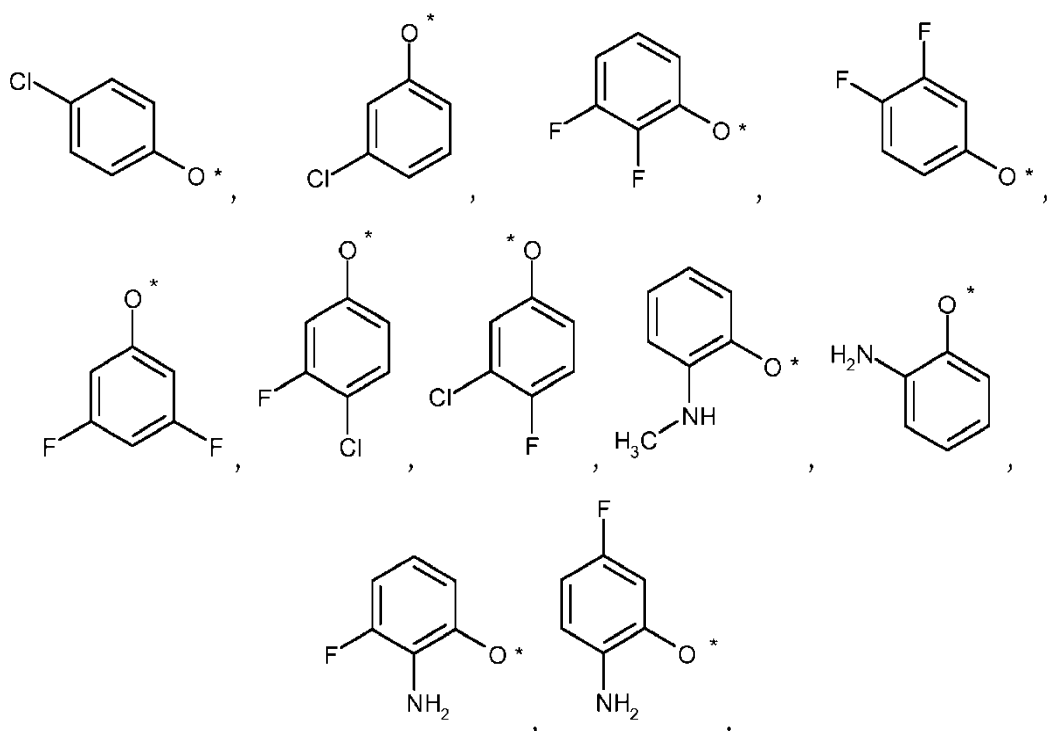
- 15 R^3 es fenil-X-.

R³ está opcionalmente sustituido, igual o diferente, con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R⁷.

En una realización preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula I, en la que R³ está opcionalmente sustituido, igual o diferente, con 1 o 2 grupos R⁷.

5 En otra realización preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula I, en la que R³ se selecciona entre el grupo que consiste en:



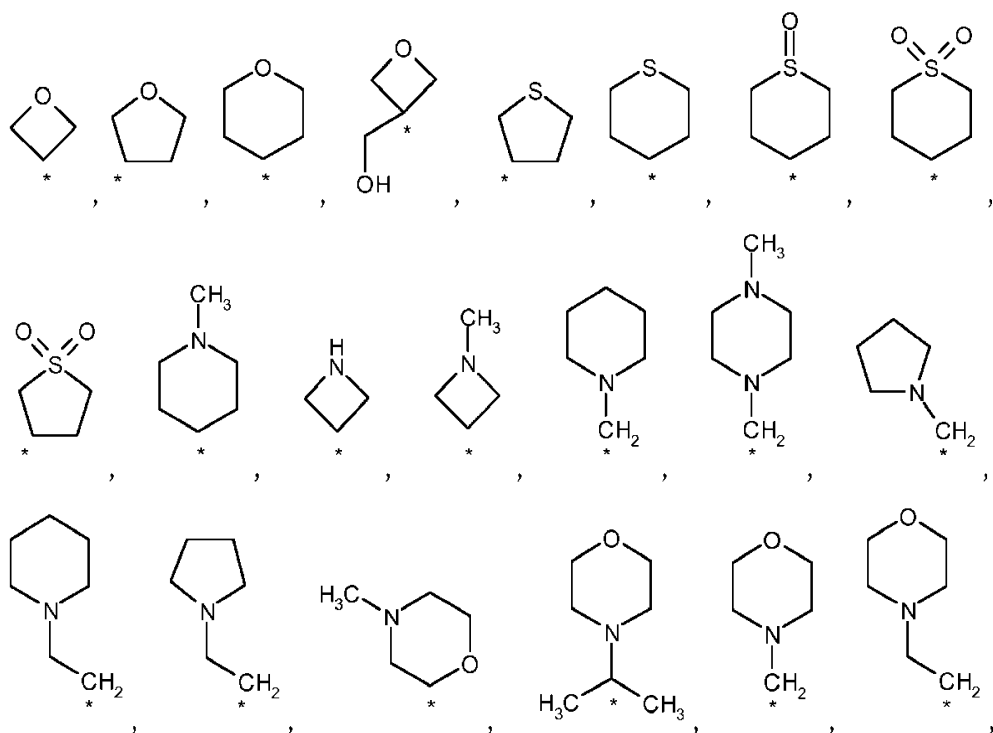


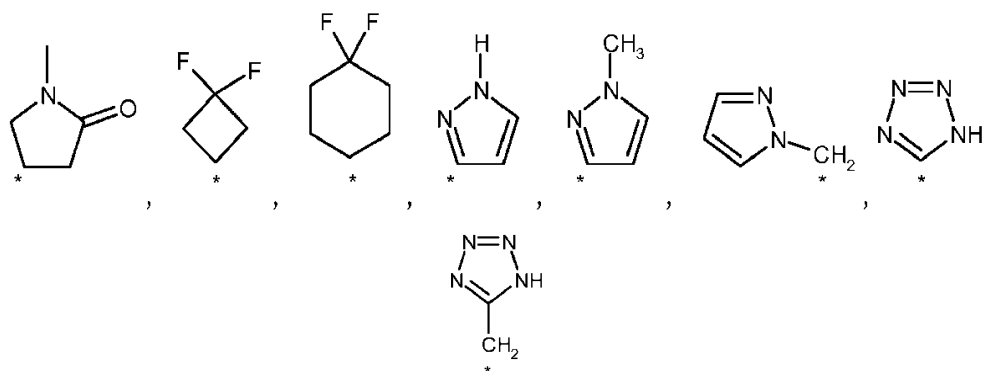
La invención se refiere a compuestos de fórmula I, mencionados anteriormente, en el que:

5 R^5 se selecciona entre el grupo que consiste en:

H, (CH₃)₂CH-, CHF₂-, CF₃-, CF₃-CH₂-, CF₃-CH₂-CH₂-, CF₃-CH(OH)-, HO-CH₂-, HO-C(CH₃)₂-, HO-C(CH₃)₂CH₂-, HO-CH₂-CH(OH)-, H₃C-O-CH₂-, H₂N-CH₂-CH₂-, H₂N-C(CH₃)₂-, (CH₃)₂N-CH₂-, (CH₃)₂N-CH₂-CH₂-, (CH₃)₂N-CH₂-CH₂-CH₂-, (CH₃)₂N-C(CH₃)₂-, H₃C-S(=O)₂-CH₂-, H₃C-S(=O)₂-CH₂-CH₂-, HO-S(=O)₂-CH₂-, HO-S(=O)₂-CH₂-CH₂-, NC-CH₂-, H₃C-C(=O)-N(H)-CH₂-, H₃C-C(=O)-N(H)-CH₂-CH₂-, H₂N-C(=O)-CH₂-, (CH₃)₂N-C(=O)-CH₂-, H₃C-N(H)-C(=O)-N(CH₃)-CH₂-CH₂-,

10





En otra realización preferida, con respecto a los compuestos de fórmula I, mencionados anteriormente, R^5 representa un grupo 1,1,1-trifluoroetilo.

5 La invención se refiere a compuestos de fórmula I, mencionados anteriormente, en la que:

R^6 , R^{6a} y R^{6b} representan, independientemente uno del otro, un átomo de hidrógeno o un grupo alquil- C_1-C_6 .

La invención se refiere a compuestos de fórmula I, mencionados anteriormente, en la que:

10 R^7 representa un átomo de hidrógeno o halógeno, o un grupo HO-, -CN, alcoxi- C_1-C_6 -, alquil- C_1-C_6 -, halo-alquil- C_1-C_6 -, HO-alquil- C_1-C_6 -, H_2N -alquil- C_1-C_6 -, alqueno- C_2-C_6 -, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, - $C(=O)N(H)R^{6a}$ -, $-N(R^{6a})R^{6b}$ -, $-N(H)C(=O)R^6$ o $-SR^6$.

En una realización de los aspectos anteriormente mencionados, la invención se refiere a compuestos de fórmula I, de acuerdo con cualquiera de las realizaciones anteriormente mencionadas, en forma de o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato o una sal del mismo, o una mezcla de los mismos.

15 Se debe entender que la presente invención se refiere a cualquier combinación de las realizaciones preferidas descritas anteriormente.

Aún más en particular, la presente invención abarca a los compuestos con la fórmula general I que se desvelan en la Sección Experimental del presente texto, *más adelante*.

20 Los compuestos de la presente invención pueden contener uno o más centros asimétricos, dependiendo de la localización y la naturaleza de los distintos sustituyentes deseados. Puede haber átomos de carbono asimétricos en la configuración (R) o (S), lo cual dará como resultado mezclas racémicas en el caso de un solo centro asimétrico, y mezclas diastereoméricas en el caso de múltiples centros asimétricos. En determinados casos, también puede haber asimetría presente debido a la rotación restringida alrededor de un enlace determinado, por ejemplo, el enlace central que une los dos anillos aromáticos sustituidos de los compuestos especificados.

25 Los sustituyentes en un anillo también pueden estar presentes en la forma cis o trans. Todas estas configuraciones (incluyendo los enantiómeros y los diastereómeros) han de quedar incluidas dentro del alcance de la presente invención.

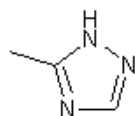
30 Los compuestos preferidos son aquellos que producen la actividad biológica más deseable. Dentro del alcance de la presente invención también se incluyen los isómeros y estereoisómeros o mezclas racémicas o diastereoméricas separados, puros o parcialmente purificados de los compuestos de esta invención. La purificación y la separación de dichos materiales se pueden efectuar usando técnicas estándar conocidas en la materia.

35 Los isómeros ópticos se pueden obtener por resolución de las mezclas racémicas de acuerdo con procedimientos convencionales, por ejemplo, por formación de sales diastereoisoméricas usando un ácido o una base ópticamente activo o por formación de diastereómeros covalentes. Los ejemplos de los ácidos apropiados son el ácido tartárico, diacetiltartárico, ditoluitartárico y canforsulfónico. Pueden separarse las mezclas de diastereoisómeros en sus diastereómeros individuales sobre la base de sus diferencias físicas y/o químicas, empleando procedimientos conocidos en la técnica, por ejemplo, por cromatografía o cristalización fraccionada. Las bases o ácidos ópticamente activos entonces se liberan de las sales diastereoméricas separadas. Un procedimiento diferente para separar isómeros ópticos comprende el uso de cromatografía quiral (por ejemplo, columnas quirales para HPLC), con o sin una derivatización convencional, elegida óptimamente para maximizar la separación de los enantiómeros. Las columnas quirales de HPLC adecuadas son producidas por Diacel, por ejemplo, Chiracel OD y Chiracel OJ, entre muchos otros, todos los cuales se pueden seleccionar de forma rutinaria. También son de utilidad las separaciones enzimáticas, con o sin derivatización. Del mismo modo, pueden obtenerse los compuestos ópticamente activos de la presente invención por síntesis quiral, usando materiales iniciales ópticamente activos.

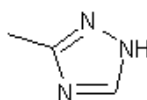
Con el fin de diferenciar los distintos tipos de isómeros unos de otros, puede usarse la Sección E de las reglas de la IUPAC como referencia (*Pure Appl Chem* 45, 11-30, 1976).

La presente invención abarca todos los estereoisómeros posibles de los compuestos de la presente invención, que pueden tomar la forma de estereoisómeros individuales o de mezclas de dichos estereoisómeros, en cualquier proporción. El aislamiento de un único estereoisómero de un compuesto de la presente invención, por ejemplo, un único enantiómero o un único diastereómero, puede efectuarse con cualquier procedimiento adecuado en la técnica, tal como la cromatografía, especialmente, por ejemplo, la cromatografía quiral.

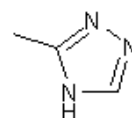
Además, los compuestos de la presente invención pueden existir como tautómeros. Por ejemplo, cualquier compuesto de la presente invención que contenga una unidad de pirazol como un grupo heteroarilo, por ejemplo, podrá existir como un tautómero 1H, o un tautómero 2H o incluso como una mezcla de los dos tautómeros en cualquier cantidad, o un resto de triazol, por ejemplo, puede existir como un tautómero 1H, como un tautómero 2H, como un tautómero 4H o incluso como una mezcla de dichos tautómeros 1H, 2H y 4H en cualquier cantidad, a saber:



tautómero 1H



tautómero 2H



tautómero 4H

La presente invención incluye todos los tautómeros posibles de los compuestos de la presente invención, como tautómeros individuales o como mezclas de dichos tautómeros, en cualquier proporción.

Además, los compuestos de la presente invención pueden existir como N-óxidos, que se definen en que al menos un nitrógeno de los compuestos de la presente invención se oxida. La presente invención incluye todos los N-óxidos posibles.

Además, la presente invención incluye a todas las posibles formas cristalinas o polimorfos, de los compuestos de la presente invención, ya sea como polimorfos únicos, o como una mezcla de más que un polimorfo, en cualquier proporción.

Los compuestos de la presente invención pueden existir como un hidrato o como un solvato, en los que los compuestos de la presente invención contienen disolventes polares, en particular agua, metanol o etanol, por ejemplo, como un elemento estructural de su red cristalina. La cantidad de los disolventes polares, en particular agua, puede existir en una relación estequiométrica o no estequiométrica. En el caso de los solvatos estequiométricos, por ejemplo, los hidratos, son posibles los hemi, (semi), mono, sesqui, di, tri, tetra, penta-solvatos o hidratos, respectivamente, etcétera. La presente invención abarca todos estos hidratos o solvatos.

En una forma de realización de los aspectos mencionados anteriormente, la invención se refiere a compuestos de fórmula I, de acuerdo con cualquiera de las formas de realización mencionadas anteriormente, en la forma de o como un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal de los mismos o una mezcla de los mismos.

Sorprendentemente, se ha descubierto que los compuestos de la presente invención inhiben efectivamente la Mps-1 quinasa y por lo tanto se pueden utilizar para el tratamiento o la profilaxis de enfermedades de crecimiento, proliferación y/o supervivencia celular descontrolados, respuestas inmunes celulares inapropiadas, o respuestas celulares inflamatorias inapropiadas o enfermedades que acompañadas por un crecimiento, proliferación y/o supervivencia celular descontrolados, respuestas inmunes celulares inapropiadas, o respuestas celulares inflamatorias inapropiadas, en particular en los cuales el crecimiento, proliferación y/o supervivencia celular descontrolados, respuestas inmunes celulares inapropiadas, o respuestas celulares inflamatorias inapropiadas son mediados por la Mps-1 quinasa, tal como, por ejemplo, tumores hematológicos, tumores sólidos, y/o metástasis de los mismos, por ejemplo leucemias y síndrome mielodisplástico, linfomas malignos, tumores de cabeza y cuello que incluyen tumores cerebrales y metástasis en el cerebro, tumores de tórax que incluyen tumores pulmonares de células no pequeñas y de células pequeñas, tumores gastrointestinales, tumores endocrinos, tumores mamarios y otros tumores ginecológicos, tumores urológicos, incluyendo tumores renales, de vejiga y de próstata, tumores de piel, y sarcomas, y/o metástasis de los mismos.

Por lo tanto, se espera que los compuestos de fórmula I, citados anteriormente, sean valiosos como agentes terapéuticos.

Por consiguiente, en otra realización, la presente invención tiene como objeto a un compuesto de fórmula general I, citado anteriormente, o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal de los mismos, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o una mezcla de los mismos, para utilizar en el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad.

El término “tratar” o “tratamiento” según se utiliza a través de este documento se usa de la manera convencional, por ejemplo, la gestión o el cuidado de un sujeto con el propósito de combatir, aliviar, reducir, mejorar la condición de una enfermedad o trastorno, como por ejemplo un carcinoma.

El término “sujeto” o “paciente” incluye organismos que pueden padecer un trastorno proliferativo celular o quienes pueden beneficiarse de otra manera con la administración de un compuesto de la invención, como por ejemplo seres humanos y animales no humanos. Los humanos preferidos incluyen pacientes humanos que padecen o son propensos a padecer un trastorno proliferativo celular o un estado asociado, según se describe aquí. El término “animales no humanos” incluye a los vertebrados, por ejemplo, mamíferos, como por ejemplo primates no humanos, ovejas, vacas, perros, gatos y roedores, por ejemplo, ratones, y no mamíferos, como por ejemplo pollos, anfibios, reptiles, etc.

Las expresiones “trastorno proliferativo celular” o “trastorno asociado con la intensificación de procedimientos celulares proliferativos descontrolados” incluyen a los trastornos que incluyen la proliferación no deseada o descontrolada de una célula. Los compuestos de la presente invención se pueden utilizar para prevenir, inhibir, bloquear, reducir, disminuir, controlar, etc., la proliferación celular y/o la división celular, y/o producir su apoptosis. Este procedimiento comprende administrar a un sujeto que lo necesita, incluyendo a un mamífero, incluyendo a un humano, una cantidad de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable, isómero, polimorfo, metabolito, hidrato o solvato de los mismos que sea efectivo para tratar o prevenir el trastorno.

En otra forma de realización, la presente invención tiene como objeto a un compuesto de fórmula general I, o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal de los mismos, en particular una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o una mezcla de los mismos, para utilizar en el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad, donde dicha enfermedad es una enfermedad por crecimiento, proliferación y/o supervivencia celular descontrolados, una respuesta celular inmune inapropiada, o una respuesta celular inflamatoria inapropiada, en particular en la cual el crecimiento, proliferación y/o supervivencia celular descontrolados, la respuesta celular inmune inapropiada, o la respuesta celular inflamatoria inapropiada son mediadas por la vía metabólica de la proteína quinasa activada por mitógeno (MEK-ERK), más en particular en las cuales la enfermedad por crecimiento, proliferación y/o supervivencia celular descontrolados, respuesta celular inmune inapropiada, o respuesta celular inflamatoria inapropiada es un tumor hematológico, un tumor sólido y/o una metástasis de los mismos, por ejemplo leucemias y síndrome mielodisplástico, linfomas malignos, tumores de cabeza y cuello que incluyen tumores cerebrales y metástasis en el cerebro, tumores de tórax que incluyen tumores pulmonares de células no pequeñas y de células pequeñas, tumores gastrointestinales, tumores endocrinos, tumores mamarios y otros tumores ginecológicos, tumores urológicos que incluyen tumores renales, de vejiga y de próstata, tumores de piel, y sarcomas, y/o metástasis de los mismos.

La presente invención también se refiere a formas útiles de los compuestos que se desvelan en el presente documento, como por ejemplo metabolitos, hidratos, solvatos, profármacos, sales, en particular sales farmacéuticamente aceptables, ésteres hidrolizables *in vivo*.

El término “sal farmacéuticamente aceptable” hace referencia a una sal de adición ácida inorgánica u orgánica, relativamente no tóxica, de un compuesto de la presente invención. Por ejemplo, véase S. M. Berge, *et al.* “Pharmaceutical Salts,” J. Pharm. Sci. 1977, 66, 1-19.

Una sal farmacéuticamente aceptable adecuada de los compuestos de la presente invención puede ser, por ejemplo, una sal de adición ácida de un compuesto de la presente invención, que contiene un átomo de nitrógeno en una cadena o en un anillo, por ejemplo, que es suficientemente básico, tal como una sal de adición ácida con un ácido inorgánico, tal como el ácido clorhídrico, bromhídrico, iodhídrico, sulfúrico, bisulfúrico, fosfórico o nítrico, por ejemplo, o con un ácido orgánico, tal como el ácido fórmico, acético, acetoacético, pirúvico, trifluoroacético, propiónico, butírico, hexanoico, heptanoico, undecanoico, láurico, benzoico, salicílico, 2-(4-hidroxibenzoil)-benzoico, canfórico, cinámico, ciclopentanopropiónico, diglucónico, 3-hidroxi-2-naftoico, nicotínico, pamoico, pectínico, persulfúrico, 3-fenilpropiónico, pícrico, piválico, 2-hidroxietanosulfónico, itacónico, sulfámico, trifluorometanosulfónico, dodecilsulfúrico, etanosulfónico, bencenosulfónico, para-toluenosulfónico, metanosulfónico, 2-naftalenosulfónico, naftalenodisulfónico, canforsulfónico, cítrico, tartárico, esteárico, láctico, oxálico, malónico, succínico, málico, adípico, algínico, maleico, fumárico, D-glucónico, mandélico, ascórbico, glucoheptanoico, glicerofosfórico, aspártico, sulfosalicílico, hemisulfúrico o tiocianico, por ejemplo.

Además, otra sal adecuada farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la presente invención que es suficientemente ácida, es una sal de metal alcalino, por ejemplo, una sal de sodio o potasio, una sal de metal alcalino térreo, por ejemplo, una sal de calcio o magnesio, una sal de amonio o una sal con una base orgánica que proporciona un catión aceptable para el uso fisiológico, por ejemplo, una sal con N-metil-glucamina, dimetil-glucamina, etil-glucamina, lisina, diciclohexilamina, 1,6-hexadiamina, etanolamina, glucosamina, sarcosina, serinol, tris-hidroxi-metil-aminometano, aminopropandiol, base sovak, 1-amino-2,3,4-butantriol. Además, los grupos que contienen nitrógeno básico se pueden cuaternizar con agentes tales como haluros de alquilo inferior, tal como metilo, etilo, propilo, y butilo cloruros, bromuros y ioduros; sulfatos de dialquilo como sulfato de dimetilo, dietilo y dibutilo; y sulfatos de diamilo, haluros de cadena larga, tales como cloruros, bromuros y ioduros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo, haluros de aralquilo como bromuros de bencilo y fenetilo y otros.

Aquellos expertos en la materia comprenderán además que las sales de adición ácida de los compuestos reivindicados pueden prepararse por reacción de los compuestos con el ácido inorgánico u orgánico apropiado utilizando cualquiera de los numerosos procedimientos conocidos. Como alternativa, se pueden preparar sales de metales alcalinos y alcalino-térreos de los compuestos ácidos de la invención por reacción de los compuestos de la invención con la base apropiada utilizando diversos procedimientos conocidos.

La presente invención incluye todas las sales posibles de los compuestos de la presente invención, que pueden tomar la forma de sales individuales o de mezclas de cualquiera de dichas sales, en cualquier proporción.

Como se usa en el presente documento, la expresión "éster que puede hidrolizarse *in vivo*" se interpreta como un éster que puede hidrolizarse *in vivo* de un compuesto de la presente invención que contiene un grupo carboxilo o hidroxilo, por ejemplo, un éster farmacéuticamente aceptable que se hidroliza en el cuerpo del ser humano o el animal para producir el ácido o el alcohol original. Los ésteres farmacéuticamente aceptables adecuados para carboxi incluyen por ejemplo, alquilo, cicloalquilo y fenilalquilo opcionalmente sustituido, en particular ésteres de bencilo, ésteres de alcoximetilo C₁-C₆, por ejemplo, metoximetilo, ésteres de alcaniloximetilo C₁-C₆, por ejemplo, pivaloiloximetilo, ésteres de ftalidilo, ésteres de cicloalcoxi-carboniloxi-C₃-C₈C₁-C₆ alquilo, por ejemplo, 1-ciclohexilcarboniloxietilo; ésteres de 1,3-dioxolen-2-onilmetilo, por ejemplo, 5-metil-1,3-dioxolen-2-onilmetilo; y ésteres de alcoxicarboniloxietilo -C₁-C₆, por ejemplo, 1-metoxicarboniloxietilo y pueden formarse en cualquier grupo carboxi en los compuestos de esta invención.

Un éster hidrolizable *in vivo* de un compuesto de la presente invención que contiene un grupo hidroxilo incluye ésteres inorgánicos tal como ésteres de fosfato y éteres de [alfa]-aciloxialquilo y compuestos relacionados que, como resultado de la ruptura del éster por hidrólisis *in vivo* para dar el grupo hidroxilo precursores. Los ejemplos de éteres de [alfa]-aciloxialquilo incluyen acetoximetoxilo y 2,2-dimetilpropioniloximetoxilo. Una selección de grupos formadores de ésteres hidrolizables *in vivo* que forman grupos de hidroxilo incluyen alcanilo, benzoilo, fenilacetilo y benzoilo y fenilacetilo sustituidos, alcoxicarbonilo (para dar ésteres de alquilcarbonato), dialquilcarbamoilo y N-(dialquilaminoetil)-N-alquilcarbamoilo (para dar carbamatos), dialquilaminoacetilo y carboxiacetilo. La presente invención abarca todos estos ésteres.

Los compuestos de fórmula I se pueden administrar como el único agente farmacéutico o en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales donde la combinación no causa efectos adversos inaceptables. Esta terapia de combinación incluye la administración de una única formulación para dosificación farmacéutica que contiene un compuesto de fórmula I y uno o más agentes terapéuticos adicionales, así la como administración del compuesto de fórmula I y cada agente terapéutico adicional en su propia formulación para dosificación farmacéutica separada. Por ejemplo, un compuesto de fórmula I y un agente terapéutico se pueden administrar juntos al paciente en una única composición para dosificación oral tal como una tableta o cápsula, o cada agente se puede administrar en formulaciones para dosificación separada.

Donde se usan formulaciones para dosificación separada, el compuesto de fórmula I y uno o más agentes terapéuticos adicionales se pueden administrar esencialmente al mismo tiempo (por ejemplo, de manera concurrente) o por separado a tiempos escalonados (por ejemplo, en forma consecutiva).

En otro aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula general I, o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal de los mismos, en particular una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o una mezcla de los mismos, y un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

Preferentemente, la combinación farmacéutica comprende:

- uno o más compuestos de fórmula general I, o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal de los mismos, en particular una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o una mezcla de los mismos; y
- uno o más agentes que se seleccionan entre: un taxano, como por ejemplo Docetaxel, Paclitaxel, o Taxol; un epotilona, como por ejemplo Ixabepilona, Patupilona, o Sagopilona; Mitoxantrona; Prednisolona; Dexametasona; Estramustina; Vinblastina; Vincristina; Doxorubicina; Adriamicina; Idarubicina; Daunorubicina; Bleomicina; Etopósido; Ciclofosfamida; Ifosfamida; Procarbazona; Melfalán; 5-Fluorouracilo; Capecitabina; Fludarabina; Citarabina; Ara-C; 2-Cloro-2'-desoxiadenosina; Tioguanina; un antiandrógeno, como por ejemplo Flutamida, acetato de ciproterona, o Bicalutamida; Bortezomib; un derivado de platino, como por ejemplo Cisplatino, o Carboplatino; Clorambucilo; Metotrexato; y Rituximab.

En otro aspecto más, la invención proporciona un procedimiento para preparar una composición farmacéutica. El procedimiento incluye el paso de combinar por lo menos un compuesto de fórmula I según se definió anteriormente con por lo menos un vehículo farmacéuticamente aceptable, y darle a la combinación que se obtiene como resultado una forma de administración adecuada.

En otro aspecto más, la invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula I según se definió anteriormente para la elaboración de una composición farmacéutica para el tratamiento o la prevención de un trastorno proliferativo

celular. En ciertas formas de realización, el trastorno proliferativo celular es cáncer.

El componente activo de la fórmula I puede actuar de manera sistémica y/o localmente. Para dicho propósito, se puede aplicar de una manera adecuada, por ejemplo en forma oral, parenteral, pulmonar, nasal, sublingual, lingual, bucal, rectal, transdérmica, por la conjuntiva, óticamente, o como un implante o estent.

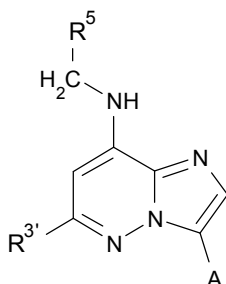
5 Cuando los compuestos de la presente invención se administran como productos farmacéuticos, a seres humanos y animales, los mismos se pueden suministrar tal cual o como una composición farmacéutica que contiene, por ejemplo, en entre 0,1 y 99,5 % (más preferentemente, entre 0,5 y 90 %) de principio activo en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

10 Independientemente de la ruta de administración seleccionada, los compuestos de la invención, que se pueden usar en una forma hidratada adecuada, y/o las composiciones farmacéuticas de la presente invención, se formulan en formas de dosificación farmacéuticamente aceptables usando procedimientos convencionales conocidos por los expertos en la materia.

15 Los niveles de dosificación y el curso de tiempo de administración reales de los principios activos de las composiciones farmacéuticas de la invención se pueden variar de manera tal para obtener una cantidad del principio activo que sea eficaz para obtener la respuesta terapéutica deseada para un paciente, composición, y modalidad de administración en particular, sin que sea tóxica para el paciente.

De acuerdo con otro aspecto, la presente invención abarca procedimientos para preparar los compuestos de la presente invención.

20 De acuerdo con una primera realización, la presente invención se refiere a un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula general I, citado anteriormente, que comprende dicho procedimiento la etapa de permitir que un compuesto intermedio con la fórmula general IV:



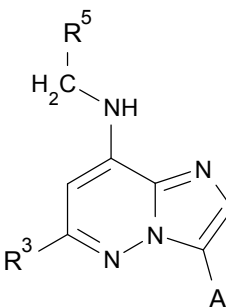
IV

25 en la que A y R⁵ son como se definen para la fórmula general I, citada anteriormente, y R^{3'} es un grupo saliente; reaccione con un compuesto de fórmula general IVa:



en la que R³ es como se define para la fórmula general I, citada anteriormente, e Y es un sustituyente que está desplazado en una reacción de acoplamiento, tal como por ejemplo un átomo de hidrógeno, o un grupo ácido borónico, o un grupo éster borónico, por ejemplo;

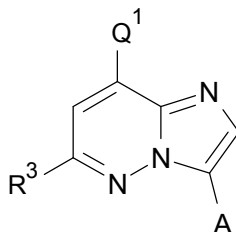
30 para dar de esa manera un compuesto de fórmula general I:



I

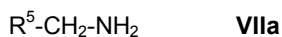
en la que A, R³ y R⁵ son como se definen para la fórmula general I, citada anteriormente.

De acuerdo con una segunda forma de realización, la presente invención también se refiere a un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula general I, citado anteriormente, que comprende dicho procedimiento la etapa de permitir que un compuesto intermedio con la fórmula general VII:



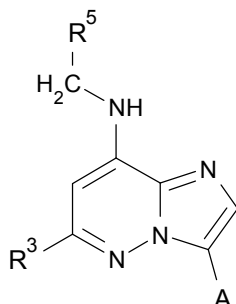
VII

en la que R³ y A son como se definen para la fórmula general I, citada anteriormente, y Q¹ es un grupo saliente, por ejemplo un átomo de halógeno, reaccione con un compuesto de fórmula general VIIa:



en la que R⁵ es como se define para la fórmula general I, citada anteriormente,

para dar de esa manera, tras una desprotección opcional, un compuesto de fórmula general I:



I

en la que R³, R⁵ y A son como se definen para la fórmula general I, citada anteriormente.

Sección experimental

En la siguiente tabla se indican las abreviaturas usadas en este párrafo y en la sección de Ejemplos.

Abreviatura	Significado
EDC	1-Etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida
DIPEA	N,N-diisopropiletilamina
DMF	N,N-Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
Pd(dppf)Cl ₂	Dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II)
RMN	espectroscopía de resonancia magnética nuclear
Ta	Temperatura ambiente
Tr	Tiempo de retención en minutos
PM	Peso molecular
NMP	N-metilpirrolidinona

(continuación)

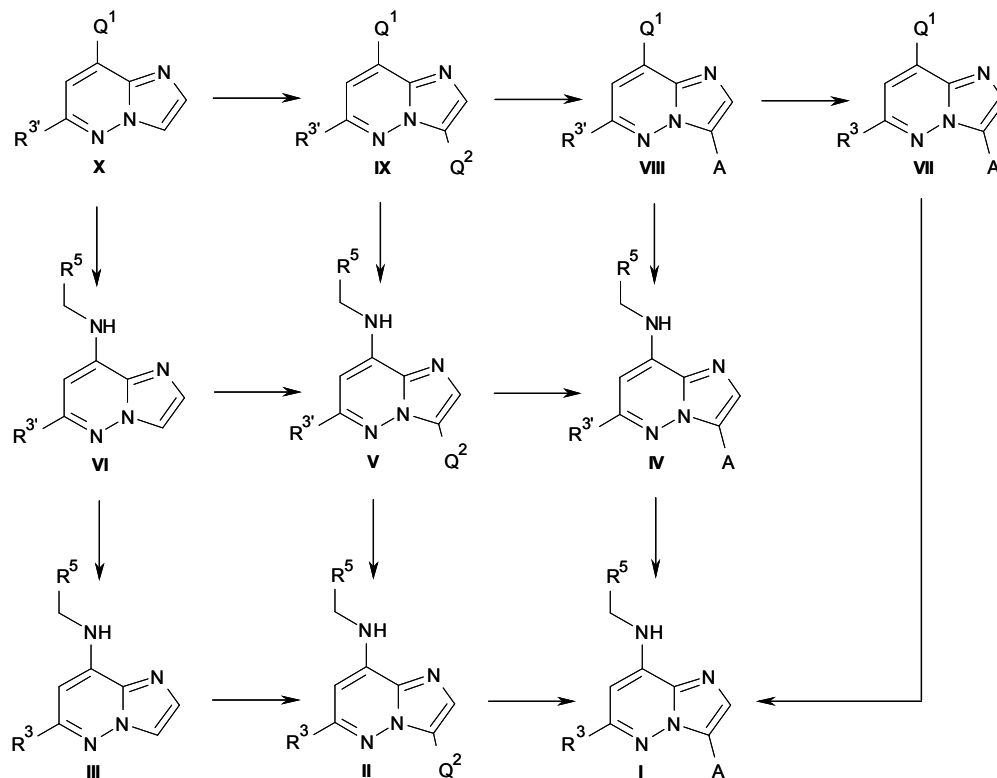
Abreviatura	Significado
Oxone	peroximonosulfato de potasio
UPLC	cromatografía líquida de rendimiento ultra alto

Síntesis de los compuestos de fórmula general I de la presente invención

Los compuestos de fórmula general I se pueden sintetizar según se muestra en el Esquema, con

- 5 A, R^3, R^5 tienen el significado que se les da para la fórmula general I, citada anteriormente;
 R^3, Q^2 representan grupos salientes; y
 Q^1 representa un grupo NH_2 opcionalmente protegido o un grupo saliente.

Los ejemplos de grupos salientes típicos incluyen pero sin limitarse a, a los átomos de halógeno como un átomo de cloro, bromo o yodo, o un grupo metilsulfonyl- o un grupo triflato- o nonaflato-.



10

Esquema

El Esquema ejemplifica las rutas que permiten obtener variaciones para diferentes R^3 , R^5 , Q^1 , Q^2 y A durante la síntesis. Las unidades funcionales en R^3 , R^5 , Q^1 , Q^2 y A se pueden convertir en cada etapa adecuada de la síntesis.

- 15 Sin embargo, para la síntesis de los compuestos objetivo también se utilizaron otras rutas.

Los compuestos de fórmula X se pueden obtener comercialmente o se pueden sintetizar de acuerdo con procedimientos conocidos por las personas con experiencia en el arte, por ejemplo aplicando procedimientos descritos en el documento WO2007/38314A2.

- 20 En los compuestos de fórmula general X, VI o III se puede introducir un grupo saliente Q^2 empleando procedimientos conocidos por las personas con experiencia en el arte, para dar los compuestos de fórmula general IX, V o II. Como un ejemplo, se pueden introducir halógenos usando reactivos de halogenación como N-yodosuccinimida (NIS), N-bromosuccinimida (NBS), o N-clorosuccinimida (NCS), en un disolvente inerte como la N,N-dimetilformamida o la 1-metilpirrolidin-2-ona, por ejemplo, a temperaturas dentro del intervalo entre la temperatura ambiente y el punto de ebullición del disolvente, por ejemplo.

- Los compuestos de fórmula general **I**, **IV** o **VIII** se pueden obtener a partir de los compuestos de fórmula general **II**, **V** o **IX** mediante una reacción de acoplamiento entre un reactivo de fórmula Y-A, en el cual A es como se definió anteriormente e Y representa un grupo funcional adecuado mediante el cual el grupo A se puede transferir al átomo de carbono que porta el grupo Q de los compuestos de fórmula **II**, **V** o **IX**. Los ejemplos de grupos funcionales adecuados para Y en A-Y incluyen ácidos borónicos A-B(OH)₂, o ésteres de ácidos borónicos A-B(Oalquilo-C₁-C₆)₂. Dichas reacciones de acoplamiento se llevan a cabo en presencia de catalizadores adecuados, tales como, por ejemplo, catalizadores a base de paladio como, por ejemplo, acetato de paladio (II), *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) o (1,1-bis(difenilfosfino) ferroceno)dicloropaladio (II) y opcionalmente aditivos adecuados tales como, por ejemplo, fosfinas como, por ejemplo, P(oTol)₃ o trifenilfosfina y opcionalmente con una base adecuada, tal como, por ejemplo, carbonato de potasio, 2-metilpropan-2-olato de sodio, fluoruro de tetrabutilamonio o fosfato tribásico de potasio en un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano. Los ejemplos de dichas reacciones de acoplamiento se pueden ver en el libro de texto cuyo título es "Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions", Armin de Meijere (Editor), François Diederich (Editor) septiembre de 2004, Wiley Interscience ISBN: 978-3-527-30518-6.
- Los compuestos de fórmula general **I**, **II**, **III** o **VII** se pueden obtener a partir de los compuestos de fórmula general **IV**, **V**, **VI** o **VIII** mediante una reacción de acoplamiento usando un reactivo de fórmula Y-R³ en el cual R³ es como se definió anteriormente e Y representa un grupo funcional adecuado mediante el cual el grupo R³ se puede transferir al átomo de carbono que porta al grupo R³ de los compuestos de fórmula **IV**, **V**, **VI** o **VIII**. Los ejemplos de grupos funcionales adecuados Y para usar en reacciones de acoplamiento se dieron anteriormente para la preparación de compuestos de fórmula general **I**, **IV** o **VIII** a partir de compuestos de fórmula general **II**, **V** o **IX**.
- Las reacciones de acoplamiento incluyen reacciones de acoplamiento catalizadas por metales como las reacciones de acoplamiento de Sonogashira con alquinos para la introducción de alquinos, reacciones de acoplamiento de Heck con alquenos para la introducción de alquenos, reacciones de acoplamiento de Hartwig Buchwald con aminas para la introducción de aminas.
- Y en Y-R³ también puede representar un hidrógeno ácido que se puede eliminar usando bases adecuadas, por ejemplo hidruro de sodio, en un disolvente adecuado, como por ejemplo DMSO o tetrahidrofurano a temperaturas dentro del intervalo entre la temperatura ambiente y el punto de ebullición. Los nucleófilos que se obtienen como resultado, como, por ejemplo, grupos que portan aminas primarias o secundarias, alcóxidos, tiolatos o anión carbono se pueden utilizar para reemplazar a R³ en los compuestos de fórmula general **IV**, **V**, **VI** o **VIII** para añadir aminas secundarias o terciarias, éteres, tioéteres o grupos unidos a un átomo de carbono para dar compuestos de fórmula general **I**, **II**, **III** o **VII**.
- Los compuestos de fórmula general **I**, **II**, **III** o **VII** que contienen aminas primarias o secundarias, éteres o tioéteres también se puede construir por reacciones de acoplamiento del tipo de Ullmann en presencia de catalizadores adecuados, tales como, por ejemplo, catalizadores a base de cobre como diacetato de cobre(II) en presencia de una base adecuada, como por ejemplo, carbonato de cesio comenzando a partir de compuestos de fórmula general **IV**, **V**, **VI** o **VIII** en los cuales R³ representa un grupo saliente tal como, por ejemplo, un átomo de yodo, bromo o cloro. Opcionalmente, se pueden añadir ligandos adecuados como N,N-dimetilglicina o pirrolidin-2-ilfosfonato ácido de fenilo.
- En el caso en que Q¹ representa un grupo saliente, se puede conseguir la introducción de un grupo R⁵-CH₂ por sustitución nucleofílica de Q¹ en compuestos de fórmula **VII**, **VIII**, **IX** o **X** es decir por una reacción con aminas R⁵-CH₂-NH₂ adecuadas en presencia de una base adecuada, tal como, por ejemplo DIPEA en un disolvente adecuado tal como N,N-dimetilformamida o 1-metilpirrolidin-2-ona, a temperaturas dentro del intervalo entre la temperatura ambiente y el punto de ebullición del disolvente para dar aminas de fórmula general **I**, **IV**, **V** o **VI**.
- En el caso en que Q¹ representa un grupo saliente, la introducción de un grupo R⁵-CH₂ también se puede conseguir mediante una reacción de acoplamiento en la cual, los Q¹ en los compuestos de fórmula **VII**, **VIII**, **IX** o **X** se hace reaccionar con aminas R⁵-CH₂-NH₂ adecuadas opcionalmente en presencia de un catalizador adecuado, como por ejemplo Pd₂dba₃ y BINAP por ejemplo, y opcionalmente con una base adecuada, tal como, por ejemplo, *terc*-butilato de sodio en un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, N,N-dimetilformamida o 1-metilpirrolidin-2-ona para dar aminas de fórmula general **I**, **IV**, **V** o **VI**.
- En el caso en que Q¹ representa un grupo NH₂ opcionalmente protegido la introducción de un grupo R⁵-CH₂, después de la desprotección de un grupo NH₂, se puede conseguir mediante una reacción de aminación reductiva usando un aldehído de fórmula O=CHR⁵, un agente reductor apropiado, por ejemplo tris(acetato-kappaO)(hidruro)borato de sodio o cianoborohidruro de sodio en un disolvente apropiado como, por ejemplo, ácido acético a temperaturas de reacción dentro del intervalo entre la temperatura ambiente y el punto de ebullición del disolvente.
- Opcionalmente, los residuos de los compuestos de fórmula **I**, **II**, **III**, **IV**, **V**, **VI**, **VII**, **VIII**, **IX** o **X** se pueden modificar. Por ejemplo, los tioéteres se pueden oxidar usando reactivos de oxidación como ácido 3-clorobencenocarboperoxoico, oxone o dimetildioxirano en disolventes inertes como diclorometano o acetona, respectivamente. Dependiendo de la proporción estequiométrica del reactivo de oxidación con los compuestos mencionados anteriormente, se obtendrán sulfóxidos o sulfonas o mezclas de los mismos.

Además, los compuestos de fórmula I de la presente invención se pueden convertir en cualquier sal según se describe aquí, por cualquier procedimiento conocido por las personas con experiencia en el arte. De manera similar, cualquier sal de un compuesto de fórmula I de la presente invención se puede convertir en el compuesto libre, por cualquier procedimiento conocido por las personas con experiencia en el arte.

- 5 Los compuestos e intermedios producidos de acuerdo con los procedimientos de la invención pueden requerir purificación. La purificación de compuestos orgánicos es conocida para el especialista en la materia y pueden haber diversas formas de purificar el mismo compuesto. En algunos casos, puede no ser necesaria purificación alguna. En algunos casos, los compuestos pueden purificarse por cristalización. En algunos casos, las impurezas pueden separarse utilizando un disolvente apropiado. En algunos casos, los compuestos pueden purificarse por cromatografía, particularmente por cromatografía instantánea, usando, por ejemplo, cartuchos de sílice envasados con antelación, por ejemplo, de Separtis, tales como el gel de sílice Isolute® Flash o el sílice Isolute® Flash NH₂, en combinación con un sistema de cromatografía adecuado, tal como un sistema Flashmaster II (Separtis) o un sistema Isolera (Biotage), con eluyentes que pueden incluir, por ejemplo, gradientes de hexano/EtOAc o de DCM/metanol. En algunos casos, los compuestos pueden purificarse por HPLC preparativa utilizando por ejemplo, un autopurificador Waters equipado con un detector por conjunto de diodos y/o espectrómetro de masa de ionización por electroatomización en línea, en combinación con una columna de fase reversa empaquetada previamente adecuada y eluyentes como por ejemplo, gradientes de agua y acetonitrilo que pueden contener aditivos como por ejemplo, ácido trifluoroacético, ácido fórmico o amoníaco acuoso.

Ejemplos

- 20 La UPCL-EMEM analítica se llevó a cabo como se describe a continuación.

Procedimiento A. Sistema: UPLC Acquity (Waters) con un detector PDA y un espectrómetro de masa Waters ZQ. Columna: Acquity BEH C18, de 1,7 µm 2,1 x 50 mm. Temperatura: 60 °C.

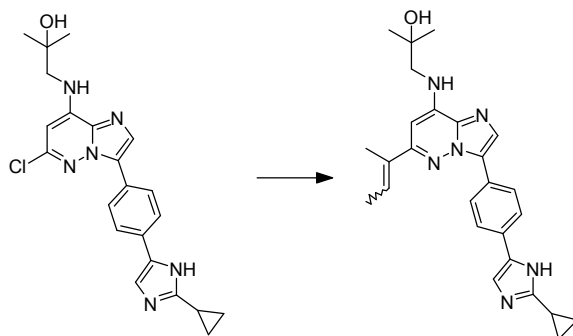
- 25 Didisolvente A: Agua + 0,1 % de ácido fórmico. Didisolvente B: acetonitrilo. Gradiente: 99 % de A → 1 % de A (1,6 minutos) → 1 % de A (0,4 minutos). Flujo: 0,8 ml/minuto. Volumen de inyección: 1,0 µl (con la muestra en una concentración de 0,1 mg/ml-1 mg/ml). Detección: PDA, con un intervalo de barrido fijo de 210-400 nm, y ESI (+), con un intervalo de barrido de 170-800 m/z

General:

Todas las reacciones se ejecutaron en una atmósfera de argón en disolventes desgasificados, a no ser que se especifique otra cosa.

- 30 **Ejemplo de referencia 1**

1-({6-[(2E/Z)-But-2-en-2-il]-3-[4-(2-ciclopropil-1H-imidazol-5-il)fenil]imidazo[1,2-b]piridazin-8-il}amino)-2-metilpropan-2-ol

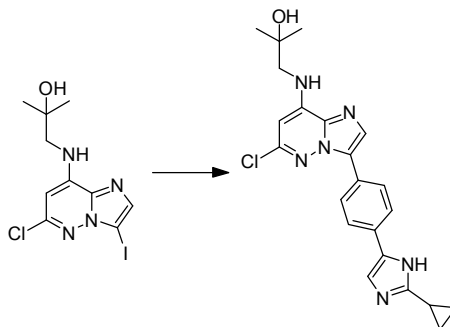


- 35 Una mezcla de 47,5 mg (112 µmol) de 1-({6-cloro-3-[4-(2-ciclopropil-1H-imidazol-5-il)fenil]imidazo[1,2-b]piridazin-8-il}amino)-2-metilpropan-2-ol, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 1a, 47,3 mg de ácido (2E/Z)-but-2-en-2-ilborónico, 1,6 ml de n-propanol, 228 µl de 1-metilpirrolidin-2-ona, 168 µl de una solución acuosa de carbonato de potasio 2M, 1,47 mg de trifenilfosfina, y 7,9 mg de cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio (II) se agitó a 120°C durante 2 horas a irradiación por microondas. El disolvente se retiró y el residuo se purificó mediante cromatografía para dar 20,7 mg (40 %) de los compuestos del título.

- 40 ¹H-RMN (DMSO-d₆): δ= 08,1-09,1 (4H), 11,5 (6H), 17,2 (3H), 19,3 (1H), 20,5 (3H), 31,3+32,6 (2H), 47,5+47,7 (1H), 57,3 (1H), 61,6+61,8 (1H), 67,5 (1H), 71,9+74,5 (1H), 76,5+77,6 (2H), 79,0+79,5 (1H), 80,6+81,4 (2H), 117,9+120,9 (1H) ppm.

Ejemplo intermedio 1a

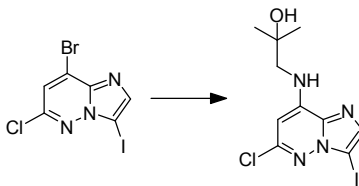
1-[(6-Cloro-3-[4-(2-ciclopropil-1H-imidazol-5-il)fenil]imidazo[1,2-b]piridazin-8-il)amino]-2-metilpropan-2-ol



- Una mezcla que comprende 700 mg (1,91 mmol) de 1-[(6-cloro-3-yodoimidazo[1,2-b]piridazin-8-il)amino]-2-metilpropan-2-ol, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 1b, 610 mg de ácido [4-(2-ciclopropil-1H-imidazol-5-il)fenil]borónico, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 1d, 156 mg de (1,1,-bis(difenilfosfino)ferrocen)-dicloropaladio (II), 2,86 ml de solución acuosa de fostato de potasio tribásica 2 M y 8,2 ml de tetrahidrofurano se agitó a 45°C durante 12 horas. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo y metanol. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. Después de la filtración y la retirada del disolvente, el residuo se purificó mediante cromatografía para dar 345 mg (43 %) del compuesto del título.

Ejemplo intermedio 1b

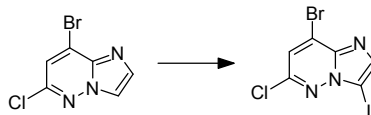
1-[(6-Cloro-3-yodoimidazo[1,2-b]piridazin-8-il)amino]-2-metilpropan-2-ol



- A una solución de 1,20 g (3,35 mmol) de 8-bromo-6-cloro-3-yodoimidazo[1,2-b]piridazina, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 1c, en 24 ml de N,N-dimetilformamida, se le añadieron 895 mg de 1-amino-2-metilpropan-2-ol y la mezcla se agitó a 40°C durante la noche. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con diclorometano y metanol. La fase orgánica se lavó con agua y se secó sobre sulfato de sodio. Después de la filtración y la retirada del disolvente, el residuo se purificó mediante cromatografía para dar 798 mg (65 %) del compuesto del título.

Ejemplo intermedio 1c

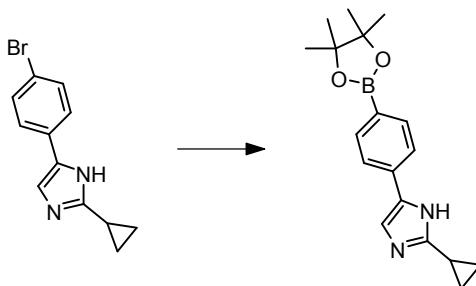
8-Bromo-6-cloro-3-yodoimidazo[1,2-b]piridazina



- Una mezcla que comprende 100 g (430 mmol) de 8-bromo-6-cloroimidazo[1,2-b]piridazina, que se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en US2007/78136 (documento WO2007/38314), 145 g de N-yodosuccinimida, ácido clorhídrico concentrado 5 % en peso y 1 l de triclorometano se calentó a reflujo durante 6 horas, se añadieron 20 g de N-yodosuccinimida y el calentamiento se continuó durante otras 3 horas. El precipitado se retiró y el material filtrado se lavó con solución de hidróxido de sodio 1N, salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. Después de la filtración y la retirada del disolvente se añadió éter diisopropílico y el residuo se agitó a 23°C durante la noche. El precipitado se retiró por filtración y se secó para dar 66,6 g (43 %) del compuesto del título.

Ejemplo intermedio 1d

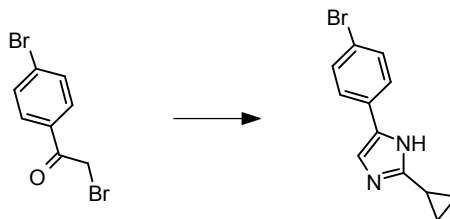
2-Ciclopropil-5-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-1H-imidazol



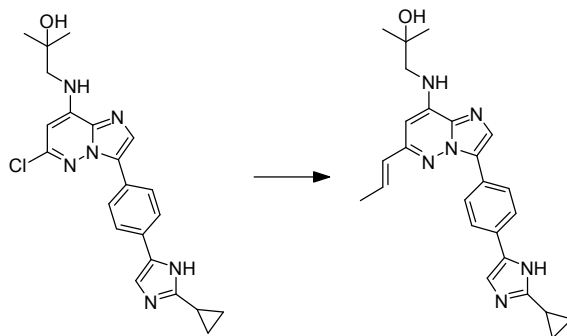
- 5 Una mezcla que comprende 42,1 g (160 mmol) de 5-(4-bromofenil)-2-ciclopropil-1H-imidazol, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 1e, 60,9 g de 4,4,4',4',5,5,5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano, 3,05 g de dicitclohexil(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfina, 1,46 g de tris-(dibencilidenacetona)-dipaladio(0), 23,5 g de acetato de potasio y 267 ml de 1,4-dioxano se agitó a 110°C durante 4 horas. Después de enfriar a 23°C, se añadieron acetato de etilo y ácido clorhídrico 1M y el pH se ajustó a 8,0 añadiendo solución de hidróxido de sodio 5 %. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. Después de la filtración y la retirada del disolvente, el residuo se purificó mediante cristalización para dar 33,5 g (67 %) del compuesto del título.

Ejemplo intermedio 1e

5-(4-Bromofenil)-2-ciclopropil-1H-imidazol



- 15 A una solución de 89,0 g (320 mmol) de 2-bromo-1-(4-bromofenil)etanona en 2,0 l l de N,N-dimetilformamida, se le añadieron clorhidrato de ciclopropancarboximidamida, 132,8 g de carbonato de potasio y la mezcla se agitó a 23°C durante la noche. Después de la retirada del disolvente, se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. Después de la filtración y la retirada del disolvente, el residuo se purificó mediante cristalización para dar 42,1 g (50 %) del compuesto del título.

Ejemplo de referencia 2**1-({3-[4-(2-Ciclopropil-1H-imidazol-5-il)fenil]-6-[(1E/Z)-prop-1-en-1-il]imidazo[1,2-b]piridazin-8-il}amino)-2-metilpropan-2-ol**

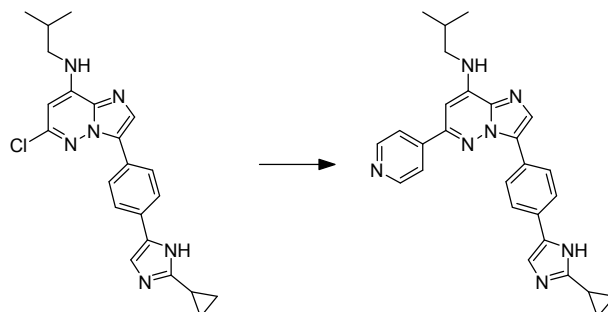
- 25 Se transformaron 47,5 mg (112 µmol) de 1-({6-cloro-3-[4-(2-ciclopropil-1H-imidazol-5-il)fenil]imidazo[1,2-b]piridazin-8-il}amino)-2-metilpropan-2-ol, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 1a, de manera análoga al Ejemplo 1 usando ácido (1E/Z) prop-1-en-1-ilborónico para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 34,1 mg (71 %) de los compuestos del título.

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ= 0,8,1-0,9,3 (4H), 11,6 (6H), 18,3-19,8 (4H), 3:13+32,6 (2H), 47,6 (1H), 63,4-64,6 (2H), 65,9-

67,8 (2H), 71,9+74,5 (1H), 76,6+77,6 (2H), 78,5+79,1 (1H), 80,8+81,5 (2H), 117,9+121,1 (1H) ppm.

Ejemplo de referencia 3

3-[4-(2-Ciclopropil-1H-imidazol-5-il)fenil]-N-isobutil-6-(piridin-4-il)imidazo[1,2-b]piridazin-8-amina

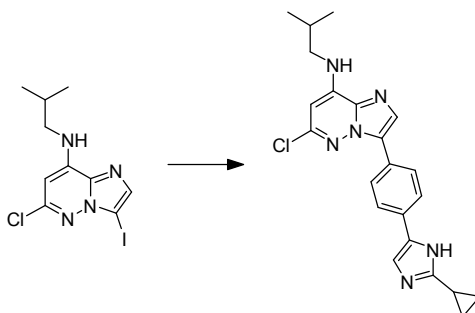


- 5 Se transformaron 50 mg (123 μ mol) de 6-cloro-3-[4-(2-ciclopropil-1H-imidazol-5-il)fenil]-N-isobutilimidazo[1,2-b]piridazin-8-amina, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 3a, de manera análoga al Ejemplo 1 usando ácido piridin-4-ilborónico para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 10,9 mg (20 %) del compuesto del título.

10 1 H-RMN (DMSO- d_6): δ = 08,2-09,1 (4H), 09,4 (6H), 19,4 (1H), 20,4 (1H), 32,6 (2H), 67,4 (1H), 74,9 (1H), 76,8 (1H), 78,2 (2H), 79,8 (1H), 80,5 (2H), 81,6 (2H), 87,2 (2H), 118,2+121,3 (1 H) ppm.

Ejemplo intermedio 3a

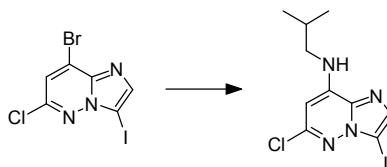
6-Cloro-3-[4-(2-ciclopropil-1H-imidazol-5-il)fenil]-N-isobutilimidazo[1,2-b]piridazin-8-amina



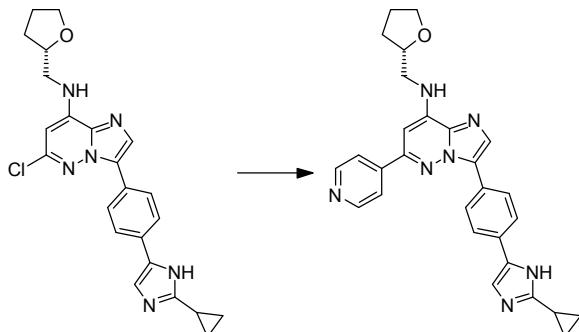
- 15 Se transformaron 200 mg (570 μ mol) de 6-cloro-3-yodo-N-isobutylimidazo[1,2-b]piridazin-8-amina, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 3b, de manera análoga al Ejemplo intermedio 1a para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 114 mg (49 %) del compuesto del título.

Ejemplo intermedio 3b

6-Cloro-3-yodo-N-isobutylimidazo[1,2-b]piridazin-8-amina

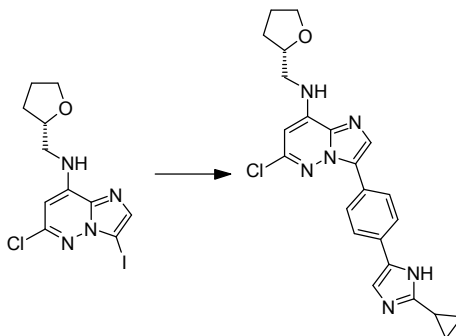


- 20 Se transformaron 200 mg (558 μ mol) de 8-bromo-6-cloro-3-yodoimidazo[1,2-b]piridazina, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 1c, de manera análoga al Ejemplo intermedio 1b usando 2-metilpropan-1-amina para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 188 mg (96 %) del compuesto del título.

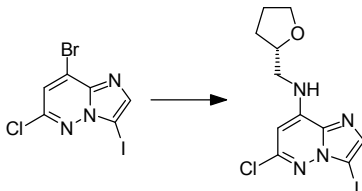
Ejemplo de referencia 4**3-[4-(2-Ciclopropil-1H-imidazol-5-il)fenil]-6-(piridin-4-il)-N-[(2S)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]imidazo[1,2-b]piridazin-8-amina**

- 5 Se transformaron 50 mg (115 μ mol) de 6-cloro-3-[4-(2-ciclopropil-1H-imidazol-5-il)fenil]-N-[(2S)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]imidazo[1,2-b]piridazin-8-amina, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 4a, de manera análoga al Ejemplo 1 usando ácido piridin-4-ilborónico para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 4,4 mg (8 %) del compuesto del título.

10 ^1H -RMN (CDCl_3): δ = 10,1-11,2 (4H), 17,3 (1H), 19,5 (2H), 20,9 (2H), 34,4 (1H), 35,3 (1H), 37,8 (1H), 39,2 (1H), 42,1 (1H), 65,0 (1H), 72,1 (1H), 77,0 (2H), 77,4 (1H), 78,5 (2H), 80,7 (2H), 81,7 (1H), 86,3 (2H) ppm.

Ejemplo intermedio 4a**6-Cloro-3-[4-(2-ciclopropil-1H-imidazol-5-il)fenil]-N-[(2S)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]imidazo[1,2-b]piridazin-8-amina**

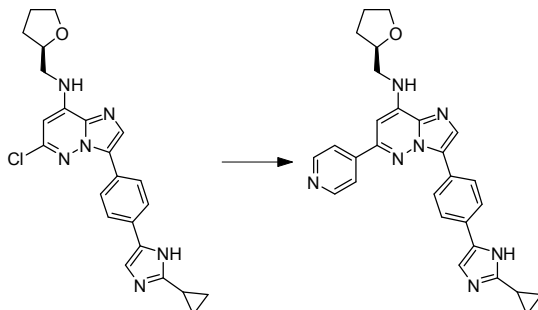
- 15 Se transformaron 232 mg (613 μ mol) de 6-cloro-3-yodo-N-[(2S)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]imidazo[1,2-b]piridazin-8-amina, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 4b, de manera análoga al Ejemplo intermedio 1a para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 118 mg (44 %) del compuesto del título.

Ejemplo intermedio 4b**6-Cloro-3-yodo-N-[(2S)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]imidazo[1,2-b]piridazin-8-amina**

- 20 Se transformaron 500 mg (1,40 mmol) de 8-bromo-6-cloro-3-yodoimidazo[1,2-b]piridazina, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 1c, de manera análoga al Ejemplo intermedio 1b usando 1-[(2S)-tetrahidrofurano-2-il]metanamina para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 497 mg (94 %) del compuesto del título.

Ejemplo de referencia 5

3-[4-(2-Ciclopropil-1H-imidazol-5-il)fenil]-6-(piridin-4-il)-N-[(2R)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]imidazo[1,2-b]piridazin-8-amina

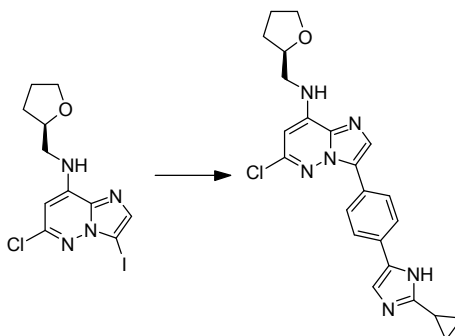


- 5 Se transformaron 50 mg (115 μ mol) de 6-cloro-3-[4-(2-ciclopropil-1H-imidazol-5-il)fenil]-N-[(2R)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]imidazo[1,2-b]piridazin-8-amina, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 5a, de manera análoga al Ejemplo 1 usando ácido piridin-4-ilborónico para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 6,1 mg (11 %) del compuesto del título.

¹H-RMN (CDCl₃): δ = 10,1-11,2 (4H), 17,3 (1 H), 19,5 (2H), 20,9 (2H), 34,4 (1 H), 35,3 (1H), 37,8 (1H), 39,2 (1H), 42,1 (1H), 65,0 (1H), 72,1 (1H), 77,0 (2H), 77,4 (1H), 78,5 (2H), 80,7 (2H), 81,7 (1H), 86,3 (2H) ppm.

Ejemplo intermedio 5a

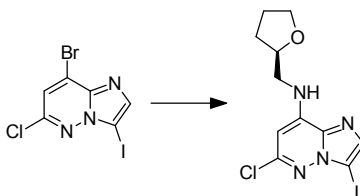
6-Cloro-3-[4-(2-ciclopropil-1H-imidazol-5-il)fenil]-N-[(2R)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]imidazo[1,2-b]piridazin-8-amina



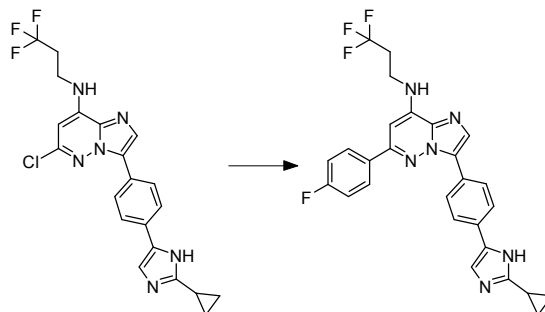
- 15 Se transformaron 247 mg (652 μ mol) de 6-cloro-3-yodo-N-[(2R)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]imidazo[1,2-b]piridazin-8-amina, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 5b, de manera análoga al Ejemplo intermedio 1a para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 112 mg (39 %) del compuesto del título.

Ejemplo intermedio 5b

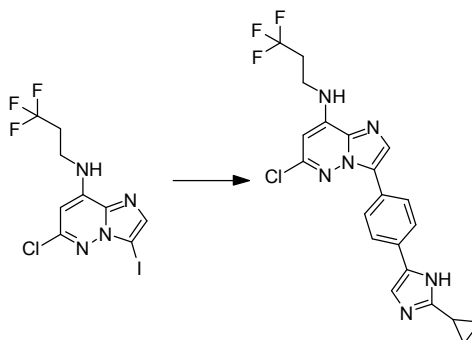
6-Cloro-3-yodo-N-[(2R)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]imidazo[1,2-b]piridazin-8-amina



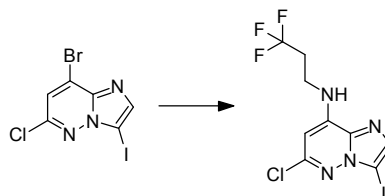
- 20 Se transformaron 500 mg (1,40 mmol) de 8-bromo-6-cloro-3-yodoimidazo[1,2-b]piridazina, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 1c, de manera análoga al Ejemplo intermedio 1b usando 1-[(2R)-tetrahidrofurano-2-il]metanamina para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 513 mg (97 %) del compuesto del título.

Ejemplo de referencia 6**3-[4-(2-Ciclopropil-1H-imidazol-5-il)fenil]-6-(4-fluorofenil)-N-(3,3,3-trifluoropropil)imidazo[1,2-b]piridazin-8-amina**

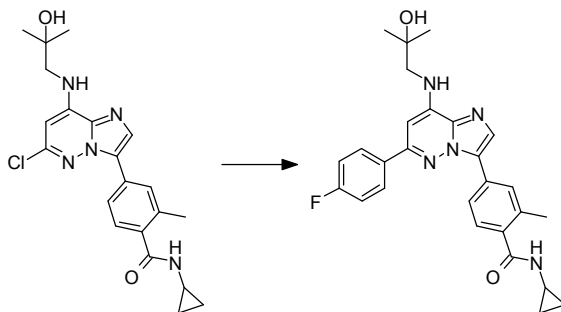
- 5 Se transformaron 40 mg (90 μ mol) de 6-cloro-3-[4-(2-ciclopropil-1H-imidazol-5-il)fenil]-N-(3,3,3-trifluoropropil)imidazo[1,2-b]piridazin-8-amina, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 6a, de manera análoga al Ejemplo 1 usando ácido (4-fluorofenil)borónico para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 3,6 mg (7 %) del compuesto del título.
- 10 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ = 09,7-10,9 (4H), 20,0 (2H), 25,9 (2H), 37,3 (2H), 59,7 (1H), 63,7 (1H), 71,4-72,6 (3H), 77,5-78,4 (3H), 79,6 (2H), 81,3 (2H) ppm.

Ejemplo intermedio 6a**6-Cloro-3-[4-(2-ciclopropil-1H-imidazol-5-il)fenil]-N-(3,3,3-trifluoropropil)imidazo[1,2-b]piridazin-8-amina**

- 15 Se transformaron 330 mg (845 μ mol) de 6-cloro-3-yodo-N-(3,3,3-trifluoropropil)imidazo[1,2-b]piridazin-8-amina, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 6b, de manera análoga al Ejemplo intermedio 1a para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 220 mg (58 %) del compuesto del título.

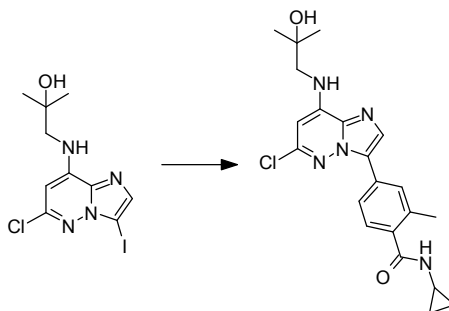
Ejemplo intermedio 6b**6-Cloro-3-yodo-N-(3,3,3-trifluoropropil)imidazo[1,2-b]piridazin-8-amina**

- 20 Se transformaron 1,96 g (5,46 mmol) de 8-bromo-6-cloro-3-yodoimidazo[1,2-b]piridazina, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 1c, de manera análoga al Ejemplo intermedio 1b usando 3,3,3-trifluoropropan-1-amina para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 1,58 g (74 %) del compuesto del título.

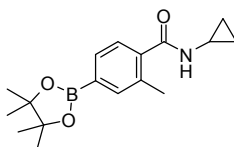
Ejemplo de referencia 7**N-ciclopropil-4-{6-(4-fluorofenil)-8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida**

- 5 Se transformaron 76 mg (184 μ mol) de 4-{6-cloro-8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 7a, de manera análoga al Ejemplo 1 usando ácido (4-fluorofenil)borónico para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 25,7 mg (30 %) del compuesto del título.

10 $^1\text{H-RMN}$ ($\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$): δ = 06,1 (2H), 08,6 (2H), 13,7 (6H), 24,7 (3H), 28,8 (1 H), 33,3 (2H), 63,8 (1 H), 71,3 (2H), 73,9 (1 H), 76,9 (1 H), 78,3-79,1 (3H), 79,4 (1 H) ppm.

Ejemplo intermedio 7a**4-{6-Cloro-8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida**

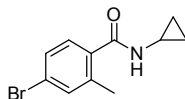
- 15 Se transformaron 700 mg (1,91 mmol) de 1-[(6-cloro-3-yodoimidazo[1,2-b]piridazin-8-il)amino]-2-metilpropan-2-ol, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 1b, de manera análoga al Ejemplo intermedio 1a usando N-ciclopropil-2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 7b para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 360 mg (46 %) del compuesto del título.

Ejemplo intermedio 7b**N-ciclopropil-2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida**

- 20 A una solución de 260 g (1,02 mol) de 4-bromo-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 7c, en 2 l de dioxano a 23°C, se le añadieron 390 g de bis-(pinacolato)-diboro, 19,5 g de 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo, 150 g de acetato de potasio y 9,37 g de tris-(dibencilidenacetone)-dipaladio(0) y la mezcla se sometió a reflujo durante 6 h. Después de enfriar a 23°C, se añadieron agua y acetato de etilo y la mezcla se agitó durante 15 min. La fase orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía para dar 308 g (56 %) del compuesto del título.
- 25 $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 05,9 (2H), 08,5 (2H), 13,3 (6H), 24,1 (3H), 28,7 (1 H), 59,4 (1 H), 72,8 (1 H), 76,0 (1 H), 76,3 (1 H) ppm.

Ejemplo intermedio 7c

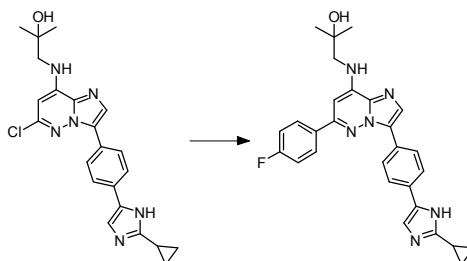
4-Bromo-N-ciclopropil-2-metilbenzamida



- 5 A una solución en agitación de 300 g (1,4 mol) de ácido 4-bromo-2-metilbenzoico en 8,4 l de diclorometano a 23°C, se le añadieron 79,6 g de ciclopropanamina y 320,9 g de EDC. Después de agitar durante la noche, la solución se lavó con agua y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron. Los sólidos restantes se trituraron con éter diisopropílico, se filtró, se lavaron y se secaron al vacío para dar 260 g (73 %) del compuesto del título.

Ejemplo de referencia 8

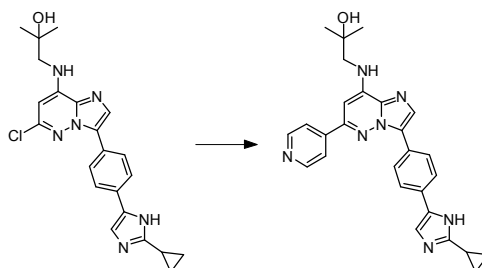
- 10 **1-({3-[4-(2-Ciclopropil-1H-imidazol-5-il)fenil]-6-(4-fluorofenil)imidazo[1,2-b]piridazin-8-il}amino)-2-metilpropan-2-ol**



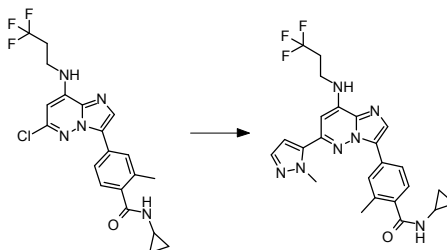
- 15 Se transformaron 70 mg (166 μ mol) de 1-({6-cloro-3-[4-(2-ciclopropil-1H-imidazol-5-il)fenil]imidazo[1,2-b]piridazin-8-il}amino)-2-metilpropan-2-ol, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 1a, de manera análoga al Ejemplo 1 usando ácido (4-fluorofenil)borónico para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 4,9 mg (6 %) del compuesto del título.
 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6): δ = 08,0-09,4 (4H), 11,8 (6H), 19,3 (1H), 33,9 (2H), 47,9 (1H), 67,7 (1H), 68,6 (1H), 72,1+74,8 (1H), 78,5 (2H), 77,0+78,1 (2H), 79,4+79,9 (1H), 80,6-82,4 (4H), 118,1+121,2 (1H) ppm.

Ejemplo de referencia 9

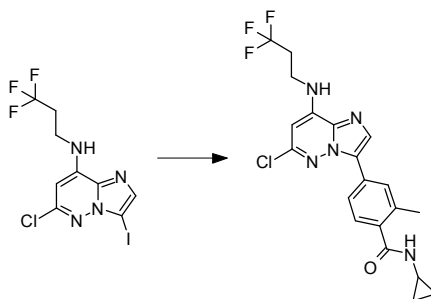
- 20 **1-({3-[4-(2-Ciclopropil-1H-imidazol-5-il)fenil]-6-(piridin-4-il)imidazo[1,2-b]piridazin-8-il}amino)-2-metilpropan-2-ol**



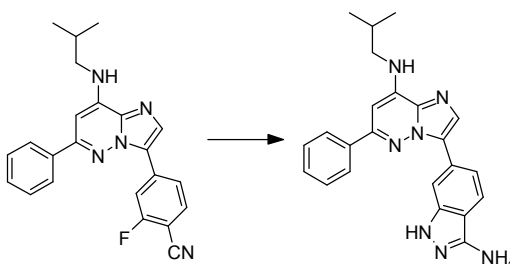
- 25 Se transformaron 47,5 mg (112 μ mol) de 1-({6-cloro-3-[4-(2-ciclopropil-1H-imidazol-5-il)fenil]imidazo[1,2-b]piridazin-8-il}amino)-2-metilpropan-2-ol, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 1a, de manera análoga al Ejemplo 1 usando ácido piridin-4-ilborónico para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 12,5 mg (23 %) del compuesto del título.
 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6): δ = 08,2-09,2 (4H), 11,9 (6H), 19,3 (1H), 34,2 (2H), 47,9 (1H), 68,9 (1 H), 70,1 (1 H), 72,2+74,9 (1 H), 77,2+78,3 (2H), 79,7-80,8 (3H), 81,5+82,3 (2H), 87,3 (2H), 78,2+121,3 (1H) ppm.

Ejemplo de referencia 10**N-ciclopropil-2-metil-4-{6-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}benzamida**

- 5 Se transformaron 40 mg (91 μ mol) de 4-{6-cloro-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 10a, de manera análoga al Ejemplo 1 usando 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 7,2 mg (16 %) del compuesto del título.
- 10 1 H-RMN (CDCl_3): δ = 06,4 (2H), 09,0 (2H), 25,2 (3H), 25,8 (2H), 29,3 (1H), 37,2 (2H), 42,0 (3H), 59,5 (1H), 60,1 (1H), 62,8 (1H), 66,6 (1H), 74,2 (1H), 75,5 (1H), 77,9 (1 H), 78,5 (1 H), 78,9 (1 H) ppm.

Ejemplo intermedio 10a**4-{6-Cloro-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida**

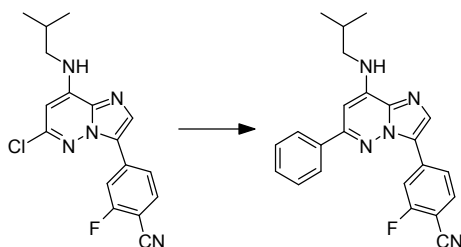
- 15 Se transformaron 500 mg (1,28 mmol) de 6-cloro-3-yodo-N-(3,3,3-trifluoropropil)imidazo[1,2-b]piridazin-8-amina, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 6b, de manera análoga al Ejemplo intermedio 1a usando N-ciclopropil-2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 139 mg (25 %) del compuesto del título.

Ejemplo de referencia 11**3-(3-Amino-1H-indazol-6-il)-N-isobutil-6-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-8-amina**

- 20 A una solución de 46 mg (119 μ mol) de 2-fluoro-4-[8-(isobutilamino)-6-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-3-il]benzonitrilo, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 11a, en 2,5 ml de n-butanol, se le añadieron 232 μ l de hidrato de hidrazina y la mezcla se calentó a 120°C durante la noche. El precipitado se filtró, se lavó con 2-propanol y se secó para dar 26,5 mg (53 %) del compuesto del título.
- 25 1 H-RMN (DMSO-d_6): δ = 09,4 (6H), 20,4 (1 H), 32,6 (2H), 53,3 (2H), 66,3 (1 H), 74,6-75,8 (5H), 77,4 (1H), 80,0 (1H), 80,7 (2H), 83,8 (1H), 115,3 (1H) ppm.

Ejemplo intermedio 11a

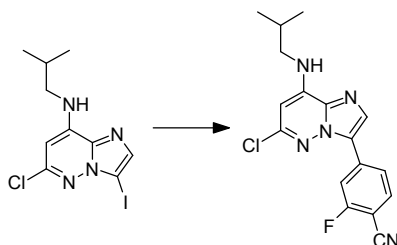
2-Fluoro-4-[8-(isobutilamino)-6-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-3-il]benzonitrilo



- 5 Se transformaron 100 mg (291 μ mol) de 4-[6-cloro-8-(isobutilamino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]-2-fluorobenzonitrilo, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 11b, de manera análoga al Ejemplo 1 usando ácido fenilborónico para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 49 mg (44 %) del compuesto del título.

Ejemplo intermedio 11b

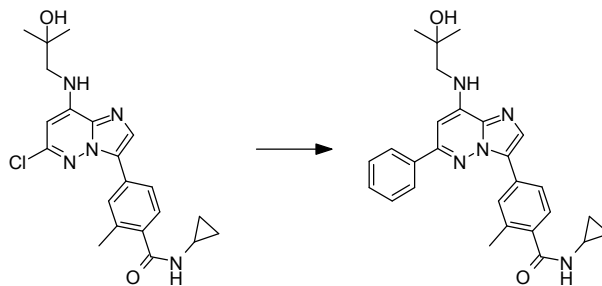
4-[6-Cloro-8-(isobutilamino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]-2-fluorobenzonitrilo



- 10 Se transformaron 500 mg (1,43 mmol) de 6-Cloro-3-yodo-N-isobutilimidazo[1,2-b]piridazin-8-amina, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 3b, de manera análoga al Ejemplo intermedio 1a usando ácido (4-ciano-3-fluorofenil)borónico para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 217 mg (44 %) del compuesto del título.

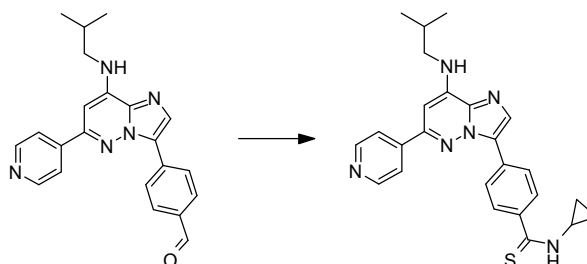
Ejemplo de referencia 12

- 15 **N-ciclopropil-4-{8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]-6-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida**



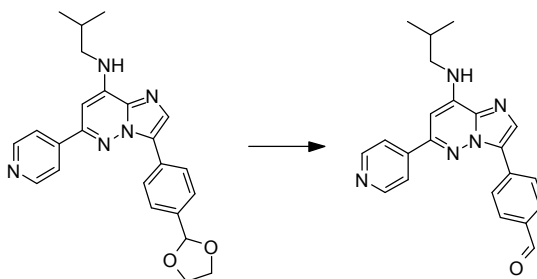
- 20 Se transformaron 250 mg (604 μ mol) de 4-[6-Cloro-8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 7a, de manera análoga al Ejemplo 1 usando ácido fenilborónico para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 48 mg (17 %) del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6): δ = 05,1 (2H), 06,6 (2H), 11,8 (6H), 23,9 (3H), 28,1 (1 H), 33,9 (2H), 47,8 (1H), 68,0 (1H), 69,0 (1H), 74,0 (1H), 74,6-75,5 (3H), 80,0-80,7 (4H), 81,3 (1 H), 83,0 (1 H) ppm.

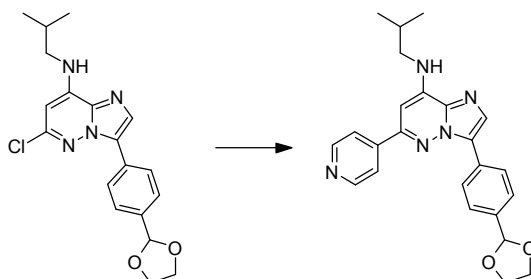
Ejemplo de referencia 13**N-ciclopropil-4-[8-(isobutilamino)-6-(piridin-4-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]bencencarbotioamida**

Una mezcla de 40 mg (108 μ mol) de 4-[8-(isobutilamino)-6-(piridin-4-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]benzaldehído, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 13a, 3,45 mg de azufre, 37 μ l de ciclopropanamina y 250 μ l de dimetilsulfóxido se calentó a 100°C a irradiación por microondas durante 4 horas. La mezcla se agitó a 90°C durante la noche, el disolvente se evaporó y el residuo se purificó mediante cromatografía para dar 4,8 mg (10 %) del compuesto del título.

^1H -RMN ($\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$): δ = 08,0 (2H), 10,3 (2H), 10,8 (6H), 20,8 (1 H), 32,1 (2H), 34,0 (1 H), 64,0 (1 H), 77,8-78,9 (5H), 81,2 (2H), 86,9 (2H) ppm.

Ejemplo intermedio 13a**4-[8-(isobutilamino)-6-(piridin-4-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]benzaldehído**

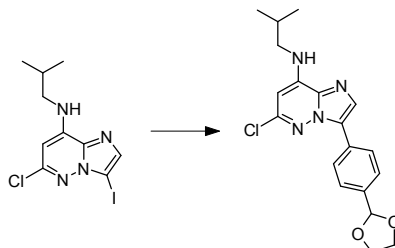
A una solución de 63 mg (152 μ mol) de 3-[4-(1,3-dioxolan-2-il)fenil]-N-isobutil-6-(piridin-4-il)imidazo[1,2-b]piridazin-8-amina, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 13b, en 2,8 ml de acetona, se le añadieron 190 μ l de ácido clorhídrico 4N y la mezcla se agitó a 23°C durante 2 horas. Se añadió solución saturada de carbonato ácido y la mezcla se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio. Después de la filtración y la retirada del disolvente, el residuo se purificó mediante cromatografía para dar 41 mg (73 %) del compuesto del título.

Ejemplo intermedio 13b**3-[4-(1,3-Dioxolan-2-il)fenil]-N-isobutil-6-(piridin-4-il)imidazo[1,2-b]piridazin-8-amina**

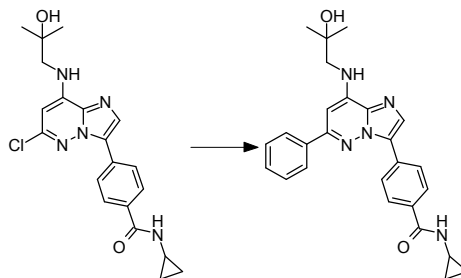
Se transformaron 105 mg (282 μ mol) de 6-cloro-3-[4-(1,3-dioxolan-2-il)fenil]-N-isobutilimidazo[1,2-b]piridazin-8-amina, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 13c, de manera análoga al Ejemplo 1 usando ácido piridin-4-ilborónico para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 64 mg (55 %) del compuesto del título.

Ejemplo intermedio 13c

6-Cloro-3-[4-(1,3-dioxolan-2-il)fenil]-N-isobutilimidazo[1,2-b]piridazin-8-amina



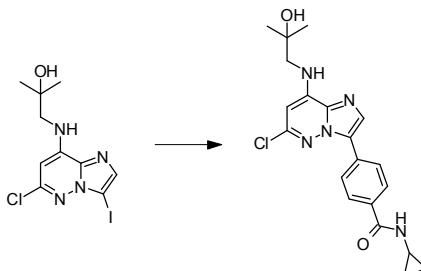
- 5 Se transformaron 500 mg (1,43 mmol) de 6-Cloro-3-yodo-N-isobutilimidazo[1,2-b]piridazin-8-amina, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 3b, de manera análoga al Ejemplo intermedio 1a usando 2-[4-(1,3-dioxolan-2-il)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 314 mg (47 %) del compuesto del título.

Ejemplo de referencia 14**N-ciclopropil-4-{8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]-6-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-3-il}benzamida**

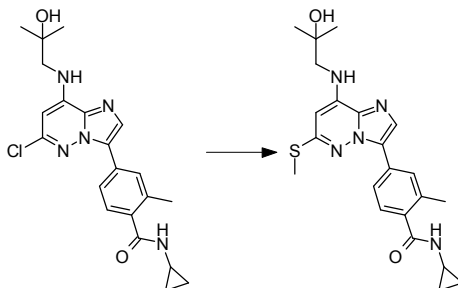
- 10 Se transformaron 176 mg (440 μ mol) de 4-{6-cloro-8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropilbenzamida que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 14a, de manera análoga al Ejemplo 1 usando ácido fenilborónico para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 42 mg (21 %) del compuesto del título.
- 15 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6): δ = 05,6 (2H), 06,7 (2H), 11,9 (6H), 28,5 (1 H), 34,0 (2H), 47,8 (1H), 68,2 (1H), 69,3 (1H), 74,6-75,5 (3H), 79,3 (2H), 80,5 (2H), 80,9 (1H), 83,3 (2H), 84,5 (1 H) ppm.

Ejemplo intermedio 14a

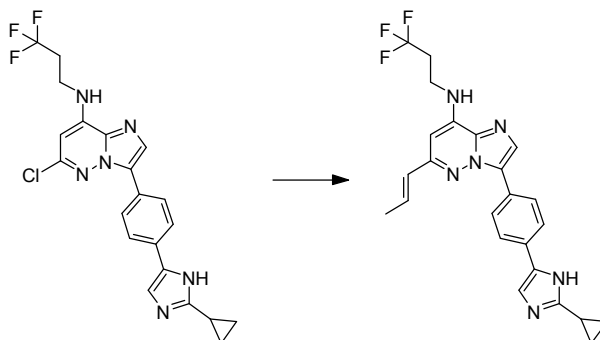
4-{6-Cloro-8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropilbenzamida



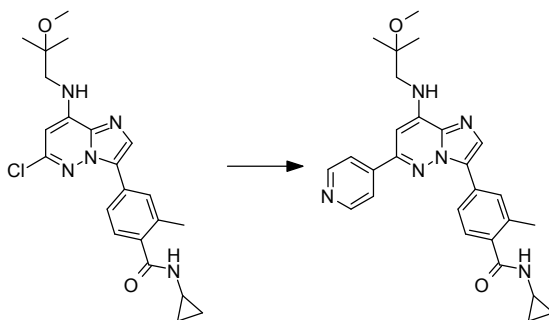
- 20 Se transformaron 976 mg (2,66 mmol) de 1-[(6-cloro-3-yodoimidazo[1,2-b]piridazin-8-il)amino]-2-metilpropan-2-ol, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 1b, de manera análoga al Ejemplo intermedio 1a usando ácido [4-(ciclopropilcarbamoil)fenil]borónico para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 602 mg (57 %) del compuesto del título.

Ejemplo de referencia 15**N-ciclopropil-4-{8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]-6-(metilsulfanil)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida**

- 5 A una solución de 83 mg (201 μ mol) de 4-{6-cloro-8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 7a, en 1,0 ml de dimetilsulfóxido, se le añadieron 70 mg de metantioato de sodio y la mezcla se calentó en irradiación por microondas a 70°C durante 1 hora. La mezcla se vertió en agua y se extrajo con diclorometano y metanol. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. Después de la filtración y la retirada del disolvente, el residuo se purificó mediante recristalización para dar 46,7 mg (55 %) del compuesto del título.

Ejemplo de referencia 16**3-[4-(2-Ciclopropil-1H-imidazol-5-il)fenil]-6-[(1E)-prop-1-en-1-il]-N-(3,3,3-trifluoropropil)imidazo[1,2-b]piridazin-8-amina**

- 15 Se transformaron 35 mg (78 μ mol) de 6-cloro-3-[4-(2-ciclopropil-1H-imidazol-5-il)fenil]-N-(3,3,3-trifluoropropil)imidazo[1,2-b]piridazin-8-amina, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 6a, de manera análoga al Ejemplo 1 usando ácido (1E)-prop-1-en-1-ilborónico para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 3,6 mg (10 %) del compuesto del título.
- $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ = 09,5-10,4 (4H), 19,5 (3H), 20,0 (1 H), 25,5 (2H), 36,2 (2H), 61,0 (1 H), 64,6 (1 H), 66,1 (1 H), 71,6 (1 H), 76,7 (1 H), 77,0 (2H), 80,5 (2H) ppm.

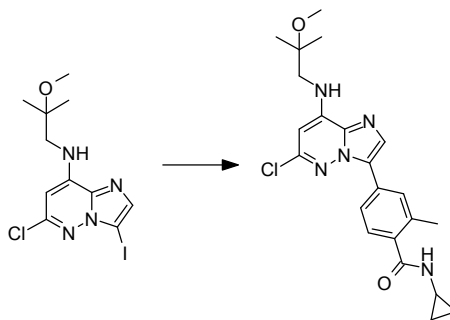
Ejemplo de referencia 17**N-ciclopropil-4-{8-[(2-metoxi-2-metilpropil)amino]-6-(piridin-4-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida**

Se transformaron 60 mg (140 μ mol) de 4-{6-Cloro-8-[(2-metoxi-2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 17a, de manera análoga al Ejemplo 1 usando ácido piridin-4-ilborónico para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 18,7 mg (28 %) del compuesto del título.

- 5 1 H-RMN (CDCl_3): δ = 06,4 (2H), 09,0 (2H), 13,3 (6H), 25,4 (3H), 29,3 (1H), 32,8 (3H), 33,8 (2H), 61,1 (1H), 61,8 (1H), 64,2 (1H), 74,4 (1H), 78,0-78,5 (3H), 79,2 (1H), 80,0 (1 H), 87,1 (2H) ppm.

Ejemplo intermedio 17a

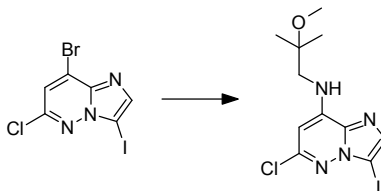
4-{6-Cloro-8-[(2-metoxi-2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida



- 10 Se transformaron 145 mg (380 μ mol) de 6-cloro-3-yodo-N-(2-metoxi-2-metilpropil)imidazo[1,2-b]piridazin-8-amina, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 17b, de manera análoga al Ejemplo intermedio 1a usando N-ciclopropil-2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 131 mg (81 %) del compuesto del título.

Ejemplo intermedio 17b

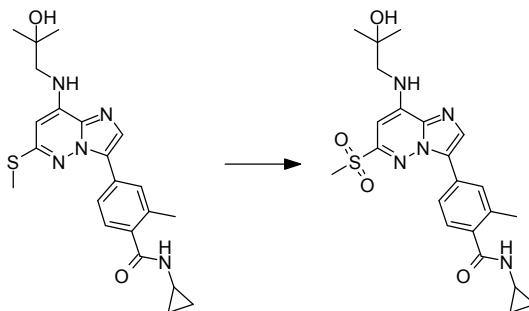
- 15 6-Cloro-3-yodo-N-(2-metoxi-2-metilpropil)imidazo[1,2-b]piridazin-8-amina



Se transformaron 250 mg (698 μ mol) de 8-bromo-6-cloro-3-yodoimidazo[1,2-b]piridazina, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 1c, de manera análoga al Ejemplo intermedio 1b usando 2-metoxi-2-metilpropan-1-amina para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 260 mg (98 %) del compuesto del título.

- 20 **Ejemplo de referencia 18**

N-ciclopropil-4-{8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]-6-(metilsulfonil)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida



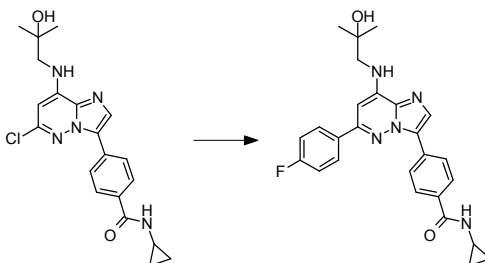
- 25 A una solución de 38,7 mg (91 μ mol) de N-ciclopropil-4-{8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]-6-(metilsulfanil)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 15, en 1,2 ml de N,N-dimetilformamida, se le añadieron 168 mg de Oxone y la mezcla se agitó a 23°C durante 2,5 días. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se lavó con agua y se secó sobre sulfato de sodio. Después de la filtración y la retirada del disolvente, el residuo se purificó mediante cromatografía

para dar 18,5 mg (39 %) del compuesto del título.

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ= 05,0 (2H), 06,5 (2H), 11,5 (6H), 23,7 (3H), 28,0 (1 H), 33,4 (2H), 33,8 (3H), 47,9 (1 H), 67,6 (1 H), 74,0 (1 H), 77,1 (1 H), 79,5 (1 H), 79,9 (1 H), 81,6 (1 H), 83,2 (1 H) ppm.

Ejemplo de referencia 19

5 N-ciclopropil-4-{6-(4-fluorofenil)-8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}benzamida

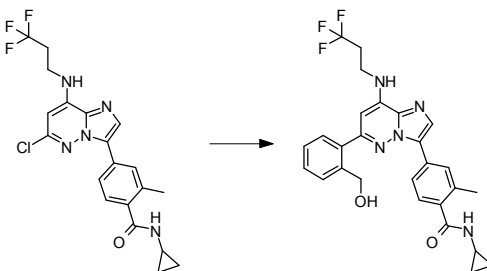


Se transformaron 200 mg (500 μmol) de 4-{6-cloro-8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 14a, de manera análoga al Ejemplo 1 usando ácido (4-fluorofenil)borónico para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 136 mg (59 %) del compuesto del título.

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ= 05,6 (2H), 06,8 (2H), 11,8 (6H), 28,5 (1 H), 33,9 (2H), 47,9 (1 H), 68,1 (1 H), 69,4 (1 H), 73,5 (2H), 79,3 (2H), 80,9 (1 H), 81,1 (2H), 83,1 (2H), 84,6 (1 H) ppm.

Ejemplo de referencia 20

15 N-ciclopropil-4-{6-[2-(hidroximetil)fenil]-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida

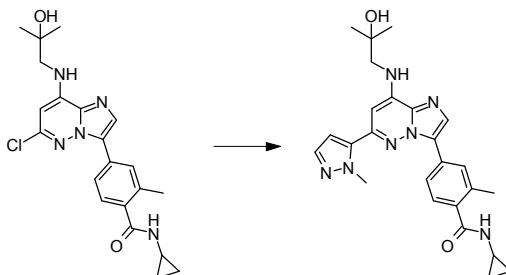


Se transformaron 172 mg (393 μmol) de 4-{6-cloro-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 10a, de manera análoga al Ejemplo 1 usando ácido [2-(hidroximetil)fenil] borónico para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 29,1 mg (14 %) del compuesto del título.

¹H-RMN (CDCl₃): δ= 05,8 (2H), 08,5 (2H), 24,8 (3H), 25,8 (2H), 28,8 (1 H), 37,2 (2H), 39,6 (1H), 44,1 (2H), 61,6 (1H), 61,9 (1H), 62,4 (1H), 73,8 (1H), 74,5-75,2 (3H), 76,0 (1 H), 76,1 (1 H), 77,0 (1 H), 77,2 (1 H) ppm.

Ejemplo de referencia 21

25 N-ciclopropil-4-{8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]-6-(1-metil-1H-pirazol-5-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida



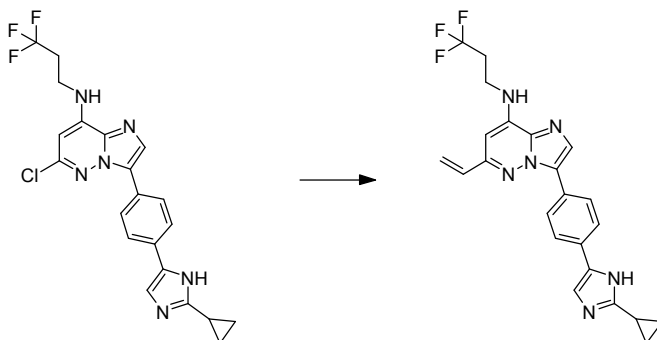
Se transformaron 100 mg (242 μmol) de 4-{6-cloro-8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 7a, de manera análoga al Ejemplo 1 usando 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol para dar, después del tratamiento

posterior y la purificación, 35,9 mg (31 %) del compuesto del título.

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ= 05,0 (2H), 06,5 (2H), 11,7 (6H), 23,5 (3H), 28,0 (1 H), 33,5 (2H), 41,3 (3H), 47,6 (1 H), 66,2 (1 H), 68,9 (1 H), 70,0 (1 H), 73,7 (1 H), 75,1 (1 H), 79,3 (1 H), 79,7 (1 H), 79,8 (1 H), 83,0 (1 H) ppm.

Ejemplo de referencia 22

5 3-[4-(2-Ciclopropil-1H-imidazol-5-il)fenil]-6-etenil-N-(3,3,3-trifluoropropil)imidazo[1,2-b]piridazin-8-amina

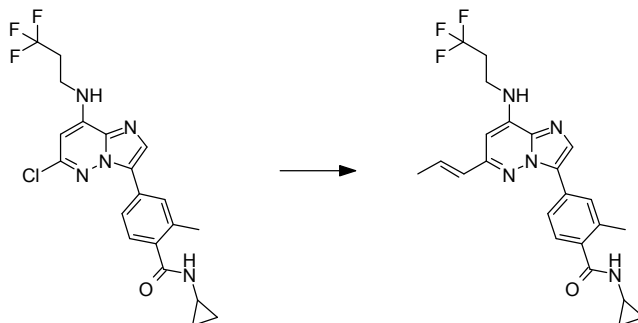


Se transformaron 55 mg (123 μmol) de 6-cloro-3-[4-(2-ciclopropil-1H-imidazol-5-il)fenil]-N-(3,3,3-trifluoropropil)imidazo[1,2-b]piridazin-8-amina, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 6a, de manera análoga al Ejemplo 1 usando 4,4,5,5-tetrametil-2-vinil-1,3,2-dioxaborolano para dar, después del tratamiento

10 posterior y la purificación, 3,2 mg (6 %) del compuesto del título.
¹H-RMN (CDCl₃): δ= 09,5-10,3 (4H), 19,9 (1 H), 25,6 (2H), 36,4 (2H), 55,8 (1 H), 60,7 (1 H), 61,8 (1 H), 67,6 (1 H), 71,6 (1 H), 76,8-77,4 (3H), 80,5 (2H) ppm.

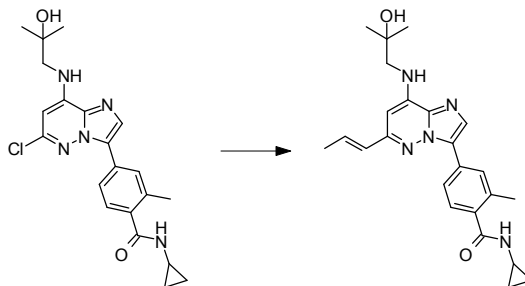
Ejemplo de referencia 23

15 N-ciclopropil-2-metil-4-{6-[(1E/Z)-prop-1-en-1-il]-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}benzamida



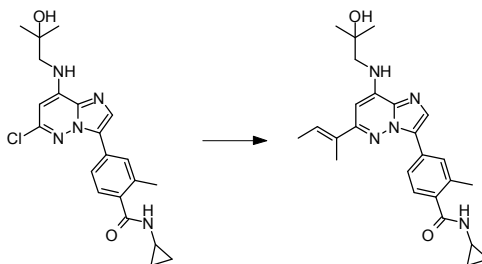
Se transformaron 75 mg (171 μmol) de 4-{6-Cloro-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 10a, de manera análoga al Ejemplo 1 usando ácido (1E)-prop-1-en-1-ilborónico para dar, después del tratamiento posterior y la purificación,

20 3,0 mg (4 %) del compuesto del título.
¹H-RMN (CDCl₃): δ= 06,3 (2H), 09,0 (2H), 19,8 (3H), 24,7-26,5 (2H), 25,4 (3H), 29,2 (1H), 36,7 (2H), 59,1 (1H), 59,8 (1H), 64,6 (1H), 66,0+66,6 (1H), 72,5 (1H), 74,3 (1H), 77,3 (1H), 79,0 (1H), 79,6 (1H) ppm.

Ejemplo de referencia 24**N-ciclopropil-4-{8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]-6-[(1E/Z)-prop-1-en-1-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida**

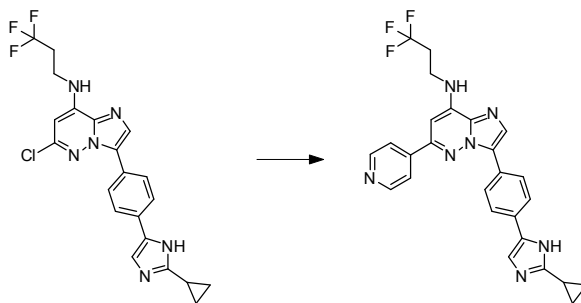
5 Se transformaron 75 mg (181 μ mol) de 4-{6-Cloro-8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 7a, de manera análoga al Ejemplo 1 usando (1E)-prop-1-en-1-ilborónico ácido para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 22 mg (29 %) del compuesto del título.

10 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ = 06,3 (2H), 08,9 (2H), 14,3 (6H), 19,5+21,6 (3H), 25,1 (3H), 29,2 (1H), 33,2 (2H), 43,3 (1H), 59,9 (1H), 60,7+61,4 (1H), 63,7 (1H), 64,1 (1H), 65,7+66,3 (1 H), 73,9 (1 H), 76,6+77,0 (1 H), 78,4+78,7 (1 H), 79,4 (1 H) ppm.

Ejemplo de referencia 25**4-{6-[(2E)-But-2-en-2-il]-8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida**

15 Se transformaron 75 mg (181 μ mol) de 4-{6-Cloro-8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 7a, de manera análoga al Ejemplo 1 para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 7,0 mg (8 %) del compuesto del título.

20 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ = 06,2 (2H), 08,8 (2H), 14,5 (6H), 17,9 (3H), 21,1 (3H), 25,0 (3H), 29,1 (1H), 33,2 (2H), 50,2 (1 H), 57,7 (1 H), 59,7 (1 H), 60,0 (1 H), 65,0 (1 H), 73,8 (1H), 77,0 (1H), 78,9 (1H), 79,1 (1 H) ppm.

Ejemplo de referencia 26**3-[4-(2-Ciclopropil-1H-imidazol-5-il)fenil]-6-(piridin-4-il)-N-(3,3,3-trifluoropropil)imidazo[1,2-b]piridazin-8-amina**

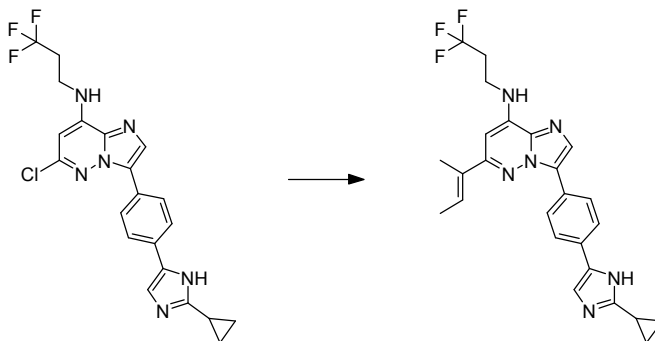
25 Se transformaron 70 mg (157 μ mol) de 6-Cloro-3-[4-(2-ciclopropil-1H-imidazol-5-il)fenil]-N-(3,3,3-trifluoropropil)imidazo[1,2-b]piridazin-8-amina, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 6a, de manera análoga al Ejemplo 1 usando ácido piridin-4-ilborónico para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 3,2 mg (4 %) del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ = 09,2-09,8 (4H), 19,8 (1 H), 25,8 (2H), 33,2 (2H), 36,9 (2H), 64,2 (1 H), 71,5 (1 H), 77,2 (2H),

77,5 (1 H), 78,7 (2H), 80,4 (2H), 86,5 (2H) ppm.

Ejemplo de referencia 27

6-[(2E)-But-2-en-2-il]-3-[4-(2-ciclopropil-1H-imidazol-5-il)fenil]-N-(3,3,3-trifluoropropil)imidazo[1,2-b]piridazin-8-amina



5

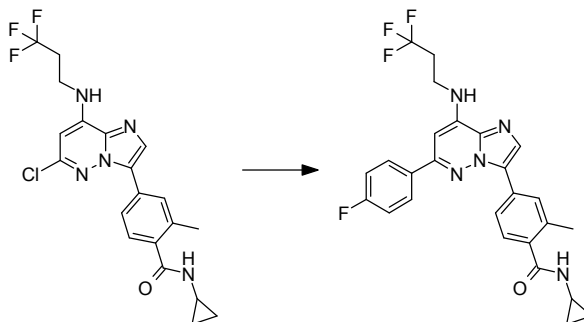
Se transformaron 50 mg (112 μ mol) de 6-Cloro-3-[4-(2-ciclopropil-1H-imidazol-5-il)fenil]-N-(3,3,3-trifluoropropil)imidazo[1,2-b]piridazin-8-amina, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 6a, de manera análoga al Ejemplo 1 para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 3,0 mg (5 %) del compuesto del título.

^1H -RMN (CDCl_3): δ = 09,5-10,2 (4H), 17,8 (3H), 19,9 (1H), 21,2 (3H), 24,6-26,3 (2H), 36,2 (2H), 57,8 (1H), 59,6 (1H), 71,6 (1H), 76,9 (2H), 77,3 (1H), 80,5 (2H) ppm.

10

Ejemplo de referencia 28

N-ciclopropil-4-{6-(4-fluorofenil)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida



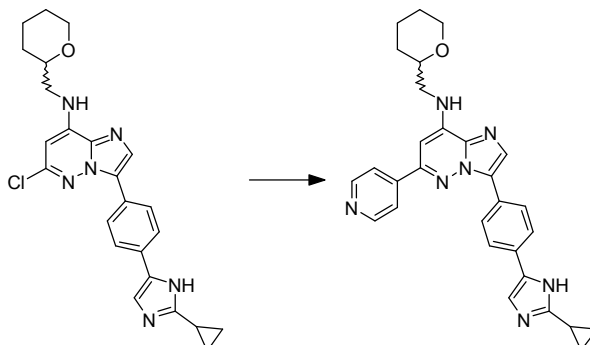
15 Se transformaron 50 mg (114 μ mol) de 4-{6-cloro-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 10a, de manera análoga al Ejemplo 1 usando ácido (4-fluorofenil)borónico para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 5,4 mg (9 %) del compuesto del título.

^1H -RMN ($\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$): δ = 05,9 (2H), 08,6 (2H), 24,8 (3H), 25,8 (2H), 28,6 (1 H), 36,8 (2H), 63,6 (1H), 71,6 (2H), 74,1 (1H), 77,4 (1H), 78,5-80,3 (4H) ppm.

20

Ejemplo de referencia 29

(RS) 3-[4-(2-Ciclopropil-1H-imidazol-5-il)fenil]-6-(piridin-4-il)-N-(tetrahydro-2H-piran-2-ilmetil)imidazo[1,2-b]piridazin-8-amina

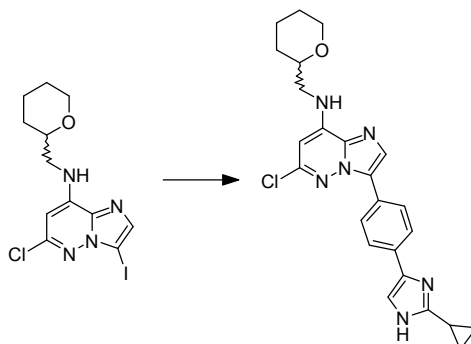


- 5 Se transformaron 53 mg (118 μ mol) de (RS)-6-Cloro-3-[4-(2-ciclopropil-1H-imidazol-4-il)fenil]-N-(tetrahydro-2H-piran-2-ilmetil)imidazo[1,2-b]piridazin-8-amina, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 29a, de manera análoga al Ejemplo 1 usando ácido piridin-4-ilborónico para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 6,2 mg (10 %) del compuesto del título.

^1H -RMN (CDCl_3): δ = 09,9-10,9 (4H), 14,5-20,7 (7H), 33,4-35,5 (3H), 36,7 (1H), 40,6 (1 H), 62,6 (1 H), 64,4 (1 H), 72,4 (1 H), 77,9 (2H), 78,3 (1 H), 78,8 (2H), 81,3 (2H), 87,4 (2H) ppm.

Ejemplo intermedio 29a

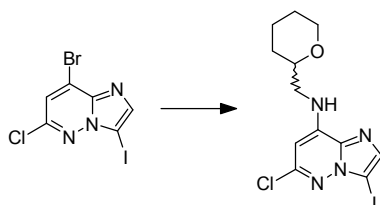
(RS)-6-Cloro-3-[4-(2-ciclopropil-1H-imidazol-4-il)fenil]-N-(tetrahydro-2H-piran-2-ilmetil)imidazo[1,2-b]piridazin-8-amina



- 15 Se transformaron 105 mg (267 μ mol) de (RS)-6-cloro-3-yodo-N-(tetrahydro-2H-piran-2-ilmetil)imidazo[1,2-b]piridazin-8-amina, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 29b, de manera análoga al Ejemplo intermedio 1a para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 61 mg (51 %) del compuesto del título.

Ejemplo intermedio 29b

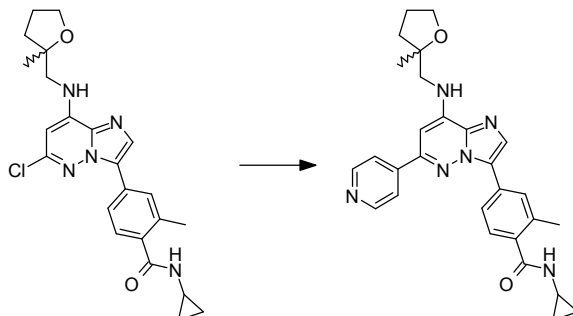
(RS)-6-Cloro-3-yodo-N-(tetrahydro-2H-piran-2-ilmetil)imidazo[1,2-b]piridazin-8-amina



- 20 Se transformaron 530 mg (1,48 mmol) de 8-bromo-6-cloro-3-yodoimidazo[1,2-b]piridazina, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 1c, de manera análoga al Ejemplo intermedio 1b usando 1-[(2RS)-tetrahydro-2H-piran-2-il]metanamina para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 214 mg (37 %) del compuesto del título.

Ejemplo de referencia 30

(RS)-N-ciclopropil-2-metil-4-[8-[(2-metiltetrahidrofuran-2-il)metil]amino]-6-(piridin-4-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]benzamida

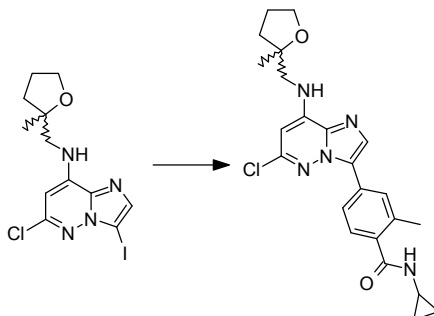


- 5 Se transformaron 50 mg (114 μ mol) de (RS)-4-(6-Cloro-8-[(2-metiltetrahidrofuran-2-il)metil]amino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 30a, de manera análoga al Ejemplo 1 usando ácido piridin-4-ilborónico para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 12,5 mg (22 %) del compuesto del título.

¹H-RMN (CDCl₃): δ = 06,4 (2H), 08,9 (2H), 13,5 (3H), 18,1 (1H), 19,1-21,0 (3H), 25,4 (3H), 29,3 (1 H), 34,5 (2H), 39,3 (2H), 61,0 (1 H), 62,0 (1 H), 65,0 (1 H), 74,4 (1 H), 77,9-78,4 (3H), 79,2 (1H), 79,9 (1H), 87,1 (2H) ppm.

Ejemplo intermedio 30a

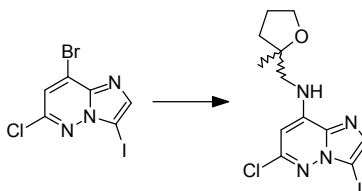
(RS)-4-(6-Cloro-8-[(2-metiltetrahidrofuran-2-il)metil]amino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-N-ciclopropil-2-metilbenzamida



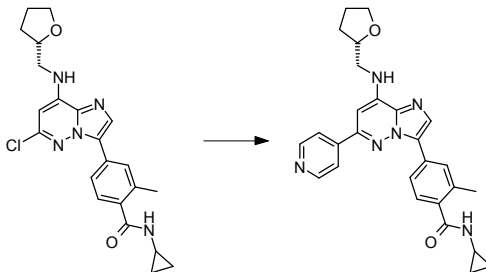
- 15 Se transformaron 150 mg (382 μ mol) de (RS)-6-cloro-3-yodo-N-[(2-metiltetrahidrofuran-2-il)metil]imidazo[1,2-b]piridazin-8-amina, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 30b, de manera análoga al Ejemplo intermedio 1a usando N-ciclopropil-2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 110 mg (65 %) del compuesto del título.

Ejemplo intermedio 30b

- 20 **(RS) 6-Cloro-3-yodo-N-[(2-metiltetrahidrofuran-2-il)metil]imidazo[1,2-b]piridazin-8-amina**

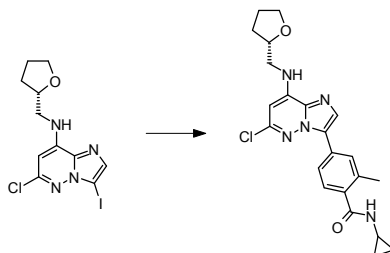


Se transformaron 250 mg (698 μ mol) de 8-bromo-6-cloro-3-yodoimidazo[1,2-b]piridazina, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 1c, de manera análoga al Ejemplo intermedio 1b usando 1-[(2RS)-2-metiltetrahidrofuran-2-il]metanamina para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 262 mg (96 %) del compuesto del título.

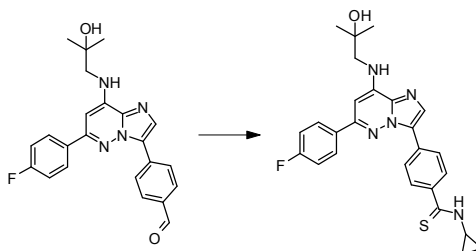
Ejemplo de referencia 31**N-ciclopropil-2-metil-4-[6-(piridin-4-il)-8-[(2S)-tetrahydrofurano-2-ilmetil]amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]benzamida**

- 5 Se transformaron 49 mg (115 μ mol) de 4-(6-Cloro-8-[(2S)-tetrahydrofurano-2-ilmetil]amino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 31a, de manera análoga al Ejemplo 1 usando ácido piridin-4-ilborónico para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 3,6 mg (6 %) del compuesto del título.

10 ^1H -RMN (CDCl_3): δ = 06,4 (2H), 09,0 (2H), 17,5 (1H), 19,8 (2H), 21,1 (1H), 25,5 (3H), 29,3 (1H), 34,6 (1H), 36,0 (1H), 38,2 (1H), 39,6 (1H), 42,4 (1H), 60,1 (1H), 62,3 (1H), 65,0 (1H), 74,5 (1H), 78,3 (1H), 78,4 (2H), 79,3 (1H), 80,0 (1H), 87,4 (2H) ppm.

Ejemplo intermedio 31a**4-(6-Cloro-8-[(2S)-tetrahydrofurano-2-ilmetil]amino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-N-ciclopropil-2-metilbenzamida**

- 15 Se transformaron 232 mg (613 μ mol) de 6-cloro-3-yodo-N-[(2S)-tetrahydrofurano-2-ilmetil]imidazo[1,2-b]piridazin-8-amina, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 4b, de manera análoga al Ejemplo intermedio 1a usando N-ciclopropil-2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 98 mg (38 %) del compuesto del título.

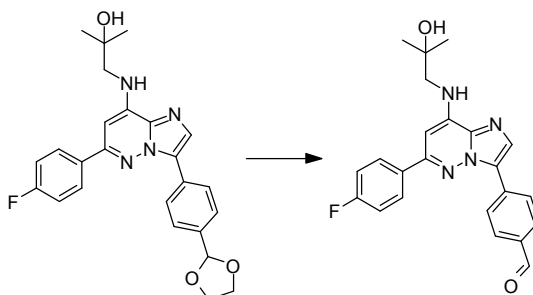
Ejemplo de referencia 32**N-ciclopropil-4-[6-(4-fluorofenil)-8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]bencencarbotioamida**

- 25 Se transformaron 33 mg (82 μ mol) de 4-[6-(4-fluorofenil)-8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]benzaldehído, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 32a, de manera análoga al Ejemplo 13 para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 3,3 mg (8 %) del compuesto del título.

^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$): δ = 07,5-08,8 (4H), 11,8 (6H), 34,0 (2H), 34,7 (1H), 47,8 (1H), 68,1 (1H), 69,5 (1H), 73,5 (2H), 78,4 (2H), 80,7 (1H), 81,1 (2H), 82,6 (2H), 101,6 (1 H) ppm.

Ejemplo intermedio 32a

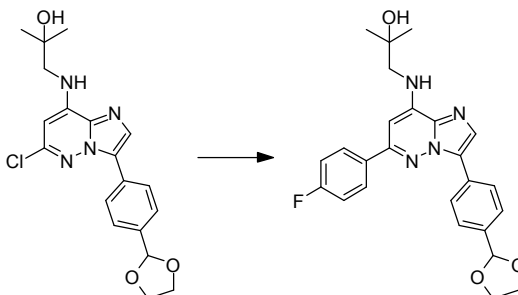
4-{6-(4-Fluorofenil)-8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}benzaldehído



5 Se transformaron 48 mg (107 μ mol) de 1-({3-[4-(1,3-dioxolan-2-il)fenil]-6-(4-fluorofenil)imidazo[1,2-b]piridazin-8-il}amino)-2-metilpropan-2-ol, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 32b, de manera análoga al Ejemplo intermedio 13a para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 34,6 mg (76 %) del compuesto del título.

Ejemplo intermedio 32b

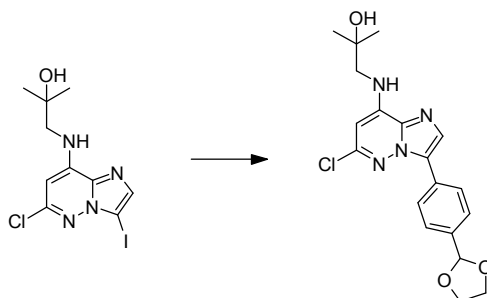
1-({3-[4-(1,3-Dioxolan-2-il)fenil]-6-(4-fluorofenil)imidazo[1,2-b]piridazin-8-il}amino)-2-metilpropan-2-ol



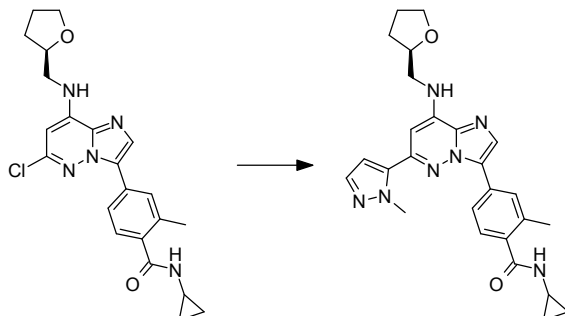
10 Se transformaron 100 mg (257 μ mol) de 1-({6-cloro-3-[4-(1,3-dioxolan-2-il)fenil]imidazo[1,2-b]piridazin-8-il}amino)-2-metilpropan-2-ol, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 32c, de manera análoga al Ejemplo 1 usando ácido (4-fluorofenil)borónico para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 50,0 mg (43 %) del compuesto del título.

Ejemplo intermedio 32c

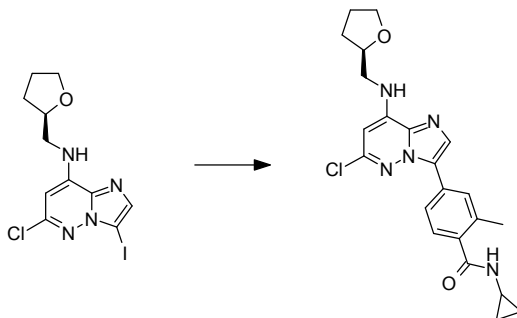
1-({3-[4-(1,3-Dioxolan-2-il)fenil]-6-(4-fluorofenil)imidazo[1,2-b]piridazin-8-il}amino)-2-metilpropan-2-ol



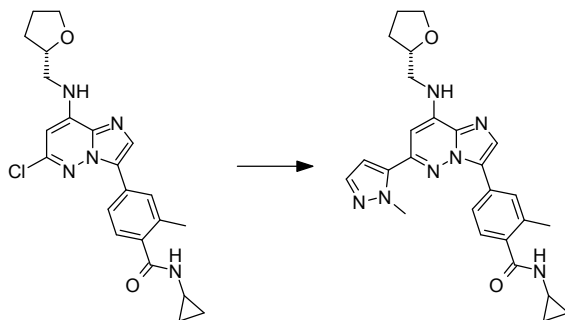
20 Se transformaron 2,65 g (7,2 mmol) de 1-[(6-cloro-3-yodoimidazo[1,2-b]piridazin-8-il)amino]-2-metilpropan-2-ol, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 1b, de manera análoga al Ejemplo intermedio 1a usando 2-[4-(1,3-dioxolan-2-il)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 1,36 g (48 %) del compuesto del título.

Ejemplo de referencia 33**N-ciclopropil-2-metil-4-[6-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-8-[[2(R)-tetrahydrofurano-2-ilmetil]amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]benzamida**

- 5 Se transformaron 63 mg (148 μ mol) de 4-(6-cloro-8-[[2(R)-tetrahydrofurano-2-ilmetil]amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 33a, de manera análoga al Ejemplo 1 usando 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 10,6 mg (14 %) del compuesto del título.
- 10 1 H-RMN (CDCl_3): δ = 06,4 (2H), 08,9 (2H), 17,2 (1 H), 19,7 (2H), 20,9 (1 H), 25,0 (3H), 29,2 (1H), 34,0 (1H), 35,3 (1H), 38,1 (1H), 39,5 (1H), 41,7 (3H), 42,1 (1H), 60,5 (1 H), 61,7 (1 H), 63,0 (1 H), 66,3 (1 H), 73,9 (1 H), 75,2 (1 H), 77,6 (1 H), 78,3 (1 H), 78,8 (1 H) ppm.

Ejemplo intermedio 33a**4-(6-Cloro-8-[[2(R)-tetrahydrofurano-2-ilmetil]amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-N-ciclopropil-2-metilbenzamida**

- 15 Se transformaron 247 mg (652 μ mol) de 6-cloro-3-yodo-N-[[2(R)-tetrahydrofurano-2-ilmetil]amino]imidazo[1,2-b]piridazin-8-amina, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 5b, de manera análoga al Ejemplo intermedio 1a usando N-ciclopropil-2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 127 mg (46 %) del compuesto del título.

Ejemplo de referencia 34**N-ciclopropil-2-metil-4-[6-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-8-[[2(S)-tetrahydrofurano-2-ilmetil]amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]benzamida**

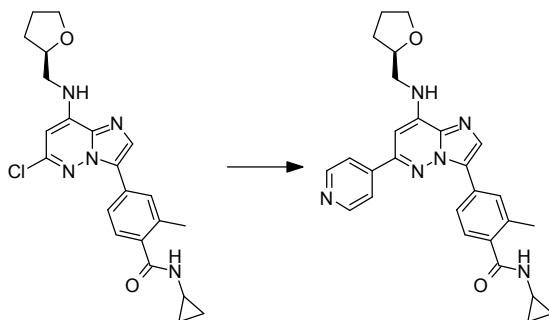
Se transformaron 49 mg (115 μ mol) de 4-(6-cloro-8-[[2(S)-tetrahydrofurano-2-ilmetil]amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 31a, de manera análoga al

Ejemplo 1 usando 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 8,5 mg (15 %) del compuesto del título.

¹H-RMN (CDCl₃): δ= 06,4 (2H), 08,9 (2H), 17,2 (1 H), 19,7 (2H), 20,9 (1 H), 25,0 (3H), 29,2 (1H), 34,0 (1H), 35,3 (1H), 38,1 (1H), 39,5 (1H), 41,7 (3H), 42,1 (1H), 60,5 (1H), 61,7 (1H), 63,0 (1H), 66,3 (1H), 73,9 (1H), 75,2 (1H), 77,6 (1H), 78,3 (1H), 78,8 (1 H) ppm.

Ejemplo de referencia 35

N-ciclopropil-2-metil-4-[6-(piridin-4-il)-8-[(2R)-tetrahydrofurano-2-ilmetil]amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]benzamida

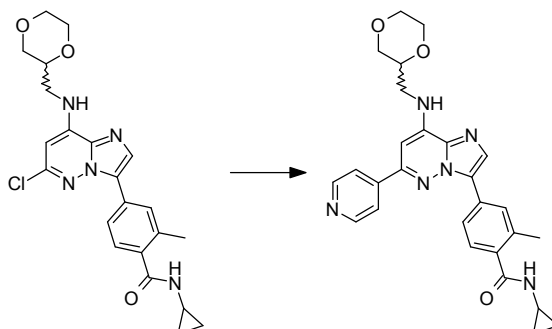


Se transformaron 63 mg (148 μmol) de 4-(6-cloro-8-[(2R)-tetrahydrofurano-2-ilmetil]amino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 33a, de manera análoga al Ejemplo 1 usando ácido piridin-4-ilborónico para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 4,2 mg (6 %) del compuesto del título.

¹H-RMN (CDCl₃): δ= 06,4 (2H), 09,0 (2H), 17,5 (1H), 19,8 (2H), 21,1 (1H), 25,5 (3H), 29,3 (1H), 34,6 (1H), 35,9 (1H), 38,2 (1H), 39,6 (1H), 42,4 (1H), 60,2 (1H), 62,0 (1 H), 64,9 (1 H), 74,5 (1 H), 78,3 (1 H), 78,4 (2H), 79,3 (1 H), 80,1 (1 H), 87,3 (2H) ppm.

Ejemplo de referencia 36

(RS)-N-ciclopropil-4-[8-[(1,4-dioxan-2-ilmetil)amino]-6-(piridin-4-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]-2-metilbenzamida

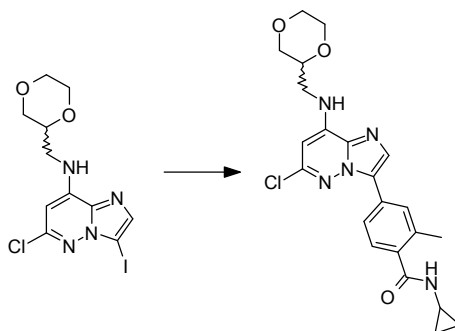


Se transformaron 88 mg (199 μmol) de (RS)-4-[6-cloro-8-[(1,4-dioxan-2-ilmetil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 36a, de manera análoga al Ejemplo 1 usando ácido piridin-4-ilborónico para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 2,9 mg (3 %) del compuesto del título.

¹H-RMN (CDCl₃): δ= 06,2 (2H), 08,8 (2H), 25,2 (3H), 29,0 (1H), 33,6-40,1 (9H), 60,6 (1H), 62,3 (1H), 64,6 (1H), 74,4 (1H), 78,0 (1H), 78,4 (2H), 79,0 (1H), 79,8 (1H), 87,0 (2H) ppm.

Ejemplo intermedio 36a

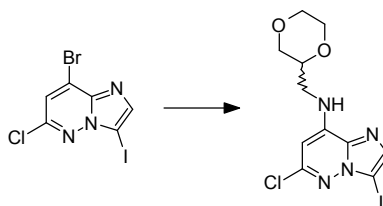
(RS)-4-{6-Cloro-8-[(1,4-dioxan-2-ilmetil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida



- 5 Se transformaron 200 mg (507 μ mol) de (RS)-6-cloro-N-(1,4-dioxan-2-ilmetil)-3-yodoimidazo[1,2-b]piridazin-8-amina, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 36b, de manera análoga al Ejemplo intermedio 1a usando N-ciclopropil-2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 93,6 mg (42 %) del compuesto del título.

Ejemplo intermedio 36b

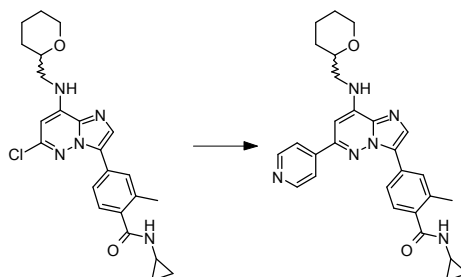
(RS)-6-Cloro-N-(1,4-dioxan-2-ilmetil)-3-yodoimidazo[1,2-b]piridazin-8-amina



- 10 Se transformaron 500 mg (1,40 mmol) de 8-bromo-6-cloro-3-yodoimidazo[1,2-b]piridazina, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 1c, de manera análoga al Ejemplo intermedio 1b usando 1-[(2RS)-1,4-dioxan-2-il]metanamina para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 520 mg (94 %) del compuesto del título.

Ejemplo de referencia 37

- 15 **(RS)-N-ciclopropil-2-metil-4-{6-(piridin-4-il)-8-[(tetrahidro-2H-piran-2-ilmetil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}benzamida**

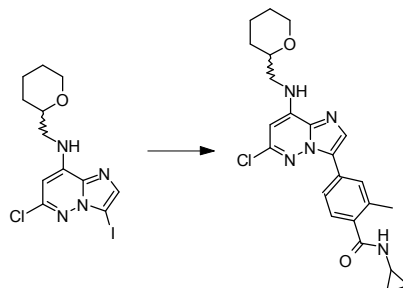


- 20 Se transformaron 63 mg (143 μ mol) de (RS)-4-{6-cloro-8-[(tetrahidro-2H-piran-2-ilmetil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 37a, de manera análoga al Ejemplo 1 usando ácido piridin-4-ilborónico para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 4,0 mg (5 %) del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ = 06,3 (2H), 08,8 (2H), 14,0-20,3 (6H), 25,3 (3H), 29,1 (1 H), 33,3-35,5 (3H), 36,6 (1H), 40,5 (1H), 61,8 (1H), 64,3 (1H), 64,7 (1H), 74,4 (1H), 78,0 (1H), 78,3 (2H), 79,1 (1H), 79,8 (1H), 87,0 (2H) ppm.

Ejemplo intermedio 37a

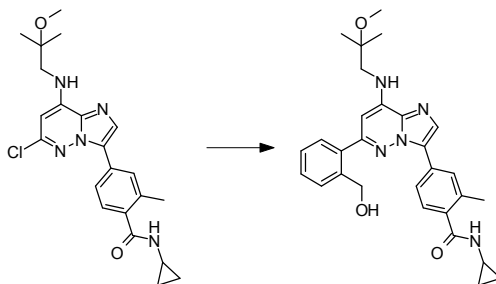
(RS)-4-{6-Cloro-8-[(tetrahydro-2H-piran-2-ilmetil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida



Se transformaron 100 mg (255 μ mol) de 6-cloro-3-yodo-N-(tetrahydro-2H-piran-2-ilmetil)imidazo[1,2-b]piridazin-8-amina, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 29b, de manera análoga al Ejemplo intermedio 1a usando N-ciclopropil-2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 68 mg (61 %) del compuesto del título.

Ejemplo de referencia 38

N-ciclopropil-4-{6-[2-(hidroximetil)fenil]-8-[(2-metoxi-2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida

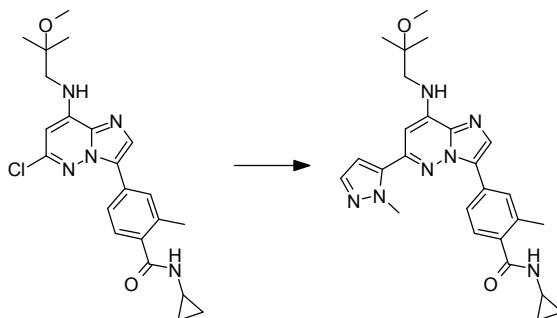


Se transformaron 62 mg (145 μ mol) de 4-{6-cloro-8-[(2-metoxi-2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 17a, de manera análoga al Ejemplo 1 usando ácido [2-(hidroximetil)fenil]borónico para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 24,8 mg (33 %) del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ = 05,8 (2H), 08,4 (2H), 13,1 (6H), 24,7 (3H), 28,7 (1 H), 32,8 (3H), 33,4 (2H), 41,3 (1H), 43,8 (2H), 61,9 (1H), 62,1 (1H), 62,5 (1H), 73,6 (1H), 74,2-74,9 (3H), 75,9 (1H), 76,1 (1H), 77,0 (1H), 77,2 (1H) ppm.

Ejemplo de referencia 39

N-ciclopropil-4-{8-[(2-metoxi-2-metilpropil)amino]-6-(1-metil-1H-pirazol-5-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida



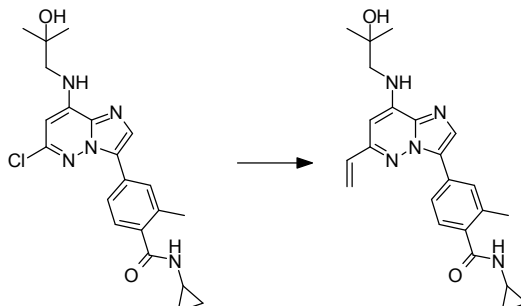
Se transformaron 70 mg (164 μ mol) de 4-{6-cloro-8-[(2-metoxi-2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 17a, de manera análoga al Ejemplo 1 usando 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 30 mg (37 %) del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ = 06,3 (2H), 08,9 (2H), 13,1 (6H), 25,0 (3H), 29,1 (1 H), 32,7 (3H), 33,2 (2H), 41,6 (3H), 61,0 (1H),

61,7 (1H), 62,5 (1H), 66,2 (1H), 73,8 (1H), 75,1 (1H), 77,6 (1H), 78,3 (1H), 78,7 (1H) ppm.

Ejemplo de referencia 40

N-ciclopropil-4-{8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]-6-vinilimidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida

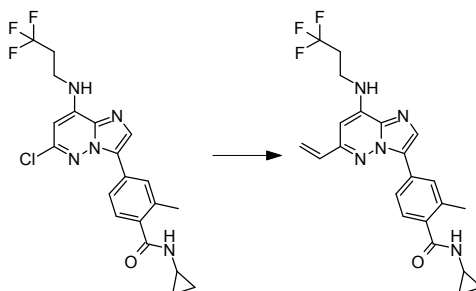


- 5 Se transformaron 100 mg (242 μ mol) de 4-{6-Cloro-8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 7a, de manera análoga al Ejemplo 1 usando 4,4,5,5-tetrametil-2-vinil-1,3,2-dioxaborolano para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 13 mg (12 %) del compuesto del título.

¹H-RMN (CDCl₃): δ = 06,3 (2H), 08,9 (2H), 14,3 (6H), 25,2 (3H), 29,2 (1 H), 33,5 (2H), 55,6 (1 H), 59,7 (1 H), 60,7 (1H), 62,2 (1H), 63,7 (1H), 67,3 (1H), 74,0 (1H), 77,1 (1 H), 75,0 (1 H), 79,4 (1 H) ppm.

Ejemplo de referencia 41

N-ciclopropil-2-metil-4-{8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-6-vinilimidazo[1,2-b]piridazin-3-il}benzamida

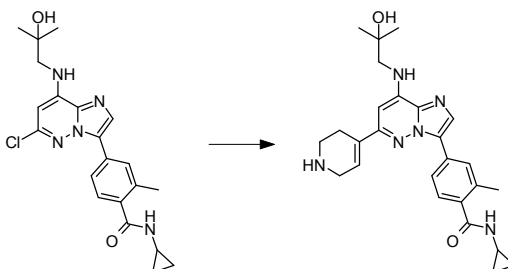


- 15 Se transformaron 100 mg (228 μ mol) de 4-{6-Cloro-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 10a, de manera análoga al Ejemplo 1 usando 4,4,5,5-tetrametil-2-vinil-1,3,2-dioxaborolano para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 11,4 mg (10 %) del compuesto del título.

¹H-RMN (CDCl₃): δ = 06,2 (2H), 08,9 (2H), 25,2 (3H), 25,6 (2H), 29,2 (1 H), 36,9 (2H), 56,0 (1H), 59,2 (1H), 59,5 (1H), 60,9 (1H), 62,0 (1H), 67,7 (1H), 74,2 (1H), 77,5 (1H), 79,1 (1H), 79,5 (1 H) ppm.

20 Ejemplo de referencia 42

N-ciclopropil-4-{8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]-6-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida

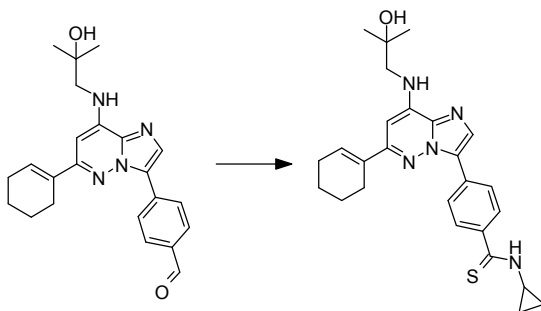


- 25 Se transformaron 50 mg (121 μ mol) de 4-{6-Cloro-8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 7a, de manera análoga al Ejemplo 1 usando 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridina para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 10,5 mg (18 %) del compuesto del título.

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ= 05,0 (2H), 06,5 (2H), 11,6 (6H), 23,7 (3H), 26,1 (2H), 28,0 (1H), 30,5 (2H), 33,1 (2H), 35,6 (1H), 65,4 (1H), 66,6-67,4 (2H), 73,5 (1H), 79,7 (1 H), 80,3 (1 H), 80,4 (1 H), 82,6 (1 H), 82,8 (1 H) ppm.

Ejemplo de referencia 43

5 4-{6-(Ciclohex-1-en-1-il)-8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropilbencencarbotioamida

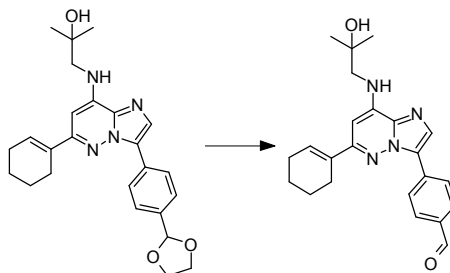


Se transformaron 20,6 mg (53 μmol) de 4-{6-(ciclohex-1-en-1-il)-8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}benzaldehído, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 43a, de manera análoga al Ejemplo 13 para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 3,2 mg (13 %) del compuesto del título.

10 ¹H-RMN (DMSO-d₆): δ= 07,5-08,5 (4H), 11,5 (6H), 16,1 (2H), 17,1 (2H), 22,2 (2H), 25,2 (2H), 31,3 (2H), 34,9 (1 H), 47,7 (1 H), 65,1 (1 H), 66,3 (1 H), 66,8 (1 H), 78,3 (2H), 80,1 (1H), 82,1 (2H), 101,2 (1H) ppm.

Ejemplo intermedio 43a

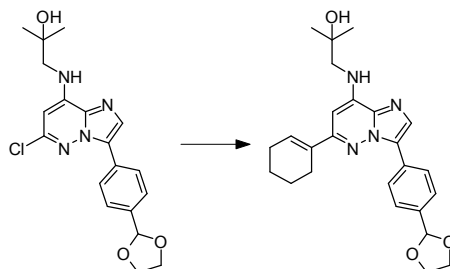
4-{6-(Ciclohex-1-en-1-il)-8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}benzaldehído



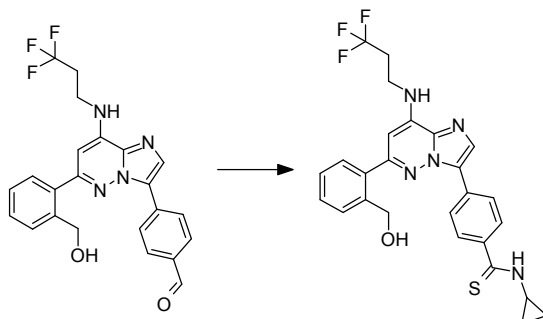
15 Se transformaron 97 mg (223 μmol) de 1-({6-(ciclohex-1-en-1-il)-3-[4-(1,3-dioxolan-2-il)fenil]imidazo[1,2-b]piridazin-8-il}amino)-2-metilpropan-2-ol, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 43b, de manera análoga al Ejemplo intermedio 13a para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 24 mg (25 %) del compuesto del título.

Ejemplo intermedio 43b

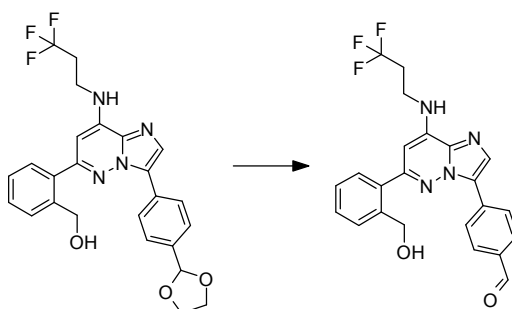
20 1-({6-(Ciclohex-1-en-1-il)-3-[4-(1,3-dioxolan-2-il)fenil]imidazo[1,2-b]piridazin-8-il}amino)-2-metilpropan-2-ol



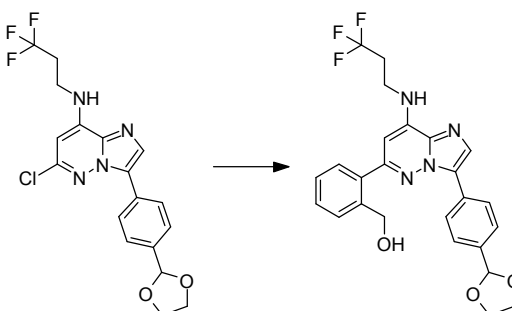
25 Se transformaron 100 mg (257 μmol) de 1-({6-cloro-3-[4-(1,3-dioxolan-2-il)fenil]imidazo[1,2-b]piridazin-8-il}amino)-2-metilpropan-2-ol, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 32c, de manera análoga al Ejemplo 1 usando ácido ciclohex-1-en-1-ilbórico para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 97 mg (87 %) del compuesto del título.

Ejemplo de referencia 44**N-ciclopropil-4-{6-[2-(hidroximetil)fenil]-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}bencencarbotioamida**

- 5 Se transformaron 72,3 mg (164 μ mol) de 4-{6-[2-(hidroximetil)fenil]-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}benzaldehído, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 44a, de manera análoga al Ejemplo 13 para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 6,6 mg (7 %) del compuesto del título.
 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ = 07,6 (2H), 10,0 (2H), 25,8 (2H), 33,7 (1 H), 37,2 (2H), 39,6 (1 H), 44,0 (2H), 61,6 (1H), 62,5 (1H), 74,6-75,1 (3H), 75,9 (1H), 77,6 (1H), 77,7 (2H), 78,4 (2H), 78,9 (1 H) ppm.

10 Ejemplo intermedio 44a**4-{6-[2-(Hidroximetil)fenil]-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}benzaldehído**

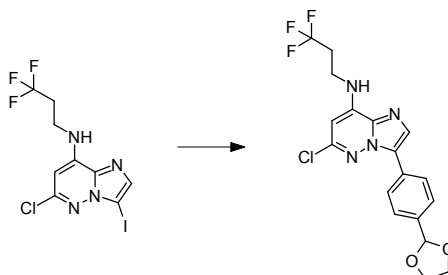
- 15 Se transformaron 52 mg (107 μ mol) de (2-{3-[4-(1,3-dioxolan-2-il)fenil]-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-6-il}fenil)metanol, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 44b, de manera análoga al Ejemplo intermedio 13a para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 72,3 mg (76 %) del compuesto del título.

Ejemplo intermedio 44b**(2-{3-[4-(1,3-Dioxolan-2-il)fenil]-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-6-il}fenil)metanol**

- 20 Se transformaron 100 mg (242 μ mol) de 6-cloro-3-[4-(1,3-dioxolan-2-il)fenil]-N-(3,3,3-trifluoropropil)imidazo[1,2-b]piridazin-8-amina, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 44c, de manera análoga al Ejemplo 1 usando ácido [2-(hidroximetil)fenil]borónico para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 52 mg (44 %) del compuesto del título.

Ejemplo intermedio 44c

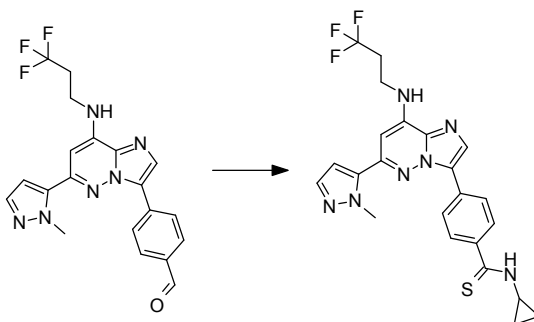
6-Cloro-3-[4-(1,3-dioxolan-2-il)fenil]-N-(3,3,3-trifluoropropil)imidazo[1,2-b]piridazin-8-amina



- 5 Se transformaron 800 mg (2,05 Mmol) de 6-cloro-3-yodo-N-(3,3,3-trifluoropropil)imidazo[1,2-b]piridazin-8-amina, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 6b, de manera análoga al Ejemplo intermedio 1a usando 2-[4-(1,3-dioxolan-2-il)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 332 mg (35 %) del compuesto del título.

Ejemplo de referencia 45

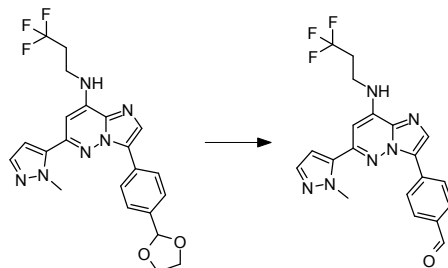
- 10 **N-ciclopropil-4-{6-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}bencencarbotioamida**



- 15 Se transformaron 27 mg (65 μ mol) de 4-{6-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}benzaldehído, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 45a, de manera análoga al Ejemplo 13 para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 1,8 mg (5 %) del compuesto del título.
 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ = 08,2 (2H), 10,7 (2H), 25,9 (2H), 34,2 (1H), 37,3 (2H), 41,9 (3H), 60,8 (1 H), 62,9 (1 H), 66,6 (1 H), 75,6 (1 H), 76,4 (1 H), 78,4 (2H), 78,5 (1 H), 80,7 (2H) ppm.

Ejemplo intermedio 45a

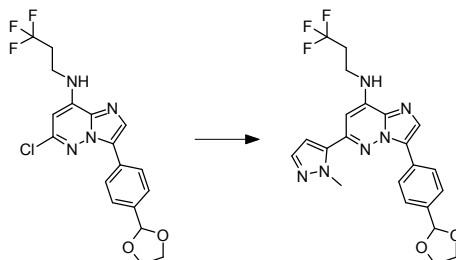
4-{6-(1-Metil-1H-pirazol-5-il)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}benzaldehído



- 20 Se transformaron 73 mg (159 μ mol) de 3-[4-(1,3-dioxolan-2-il)fenil]-6-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-N-(3,3,3-trifluoropropil)imidazo[1,2-b]piridazin-8-amina, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 45b, de manera análoga al Ejemplo intermedio 13a para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 27 mg (41 %) del compuesto del título.

Ejemplo intermedio 45b

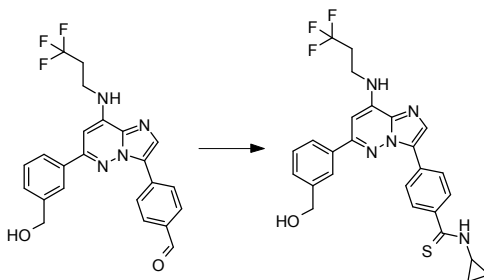
3-[4-(1,3-Dioxolan-2-il)fenil]-6-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-N-(3,3,3-trifluoropropil)imidazo[1,2-b]piridazin-8-amina



- 5 Se transformaron 100 mg (242 μ mol) de 6-cloro-3-[4-(1,3-dioxolan-2-il)fenil]-N-(3,3,3-trifluoropropil)imidazo[1,2-b]piridazin-8-amina, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 44c, de manera análoga al Ejemplo 1 usando 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 73 mg (66 %) del compuesto del título.

Ejemplo de referencia 46

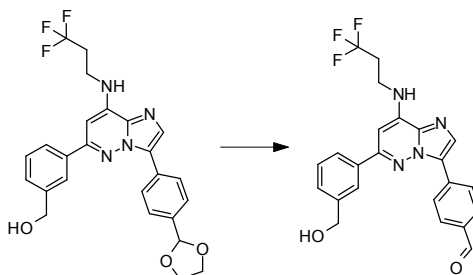
- 10 **N-ciclopropil-4-{6-[3-(hidroximetil)fenil]-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}bencencarbotioamida**



- 15 Se transformaron 39,1 mg (89 μ mol) de 4-{6-[3-(hidroximetil)fenil]-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}benzaldehído, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 46a, de manera análoga al Ejemplo 13 para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 2,0 mg (4 %) del compuesto del título.
 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ = 08,3 (2H), 10,7 (2H), 25,6 (2H), 34,3 (1 H), 36,8 (2H), 48,2 (2H), 60,0 (1H), 64,0 (1H), 75,0 (2H), 77,1 (1H), 77,9-79,0 (5H), 81,5 (2H) ppm.

Ejemplo intermedio 46a

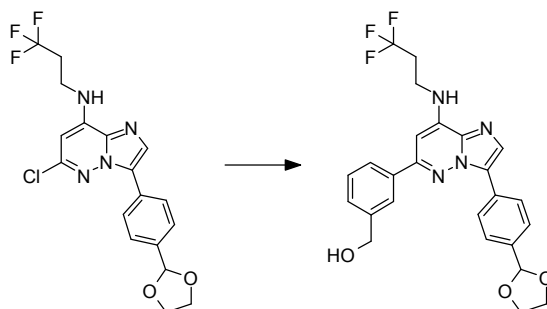
4-{6-[3-(Hidroximetil)fenil]-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}benzaldehído



- 20 Se transformaron 167 mg (μ mol) de (3-{3-[4-(1,3-dioxolan-2-il)fenil]-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-6-il}fenil)metanol, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 46b, de manera análoga al Ejemplo intermedio 13a para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 39,1 mg (37 %) del compuesto del título.

Ejemplo intermedio 46b

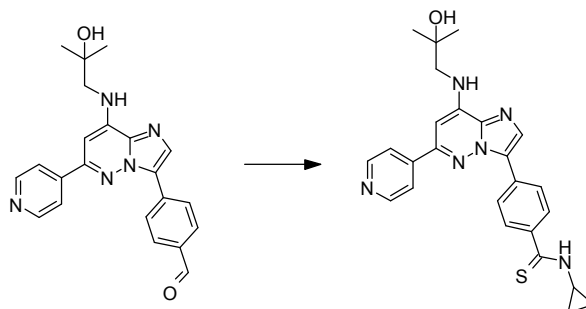
(3-{3-[4-(1,3-Dioxolan-2-il)fenil]-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-6-il}fenil)metanol



Se transformaron 100 mg (242 μ mol) de 6-cloro-3-[4-(1,3-dioxolan-2-il)fenil]-N-(3,3,3-trifluoropropil)imidazo[1,2-b]piridazin-8-amina, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 44c, de manera análoga al Ejemplo 1 usando ácido [3-(hidroximetil)fenil]borónico para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 83,5 mg (71 %) del compuesto del título.

Ejemplo de referencia 47

N-ciclopropil-4-{8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]-6-(piridin-4-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}bencencarbotioamida

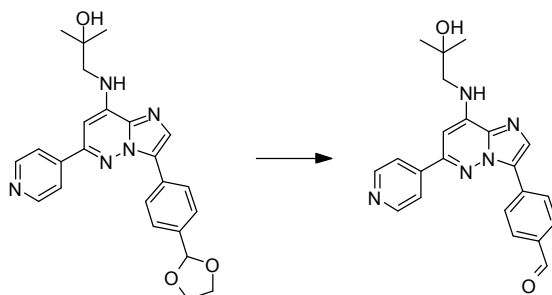


Se transformaron 48 mg (124 μ mol) de 4-{8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]-6-(piridin-4-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}benzaldehído, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 47a, de manera análoga al Ejemplo 13 para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 4,7 mg (6 %) del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ = 08,3 (2H), 10,7 (2H), 25,6 (2H), 34,3 (1 H), 36,8 (2H), 48,2 (2H), 60,0 (1H), 64,0 (1H), 75,0 (2H), 77,1 (1H), 77,9-79,0 (5H), 81,5 (2H) ppm.

Ejemplo intermedio 47a

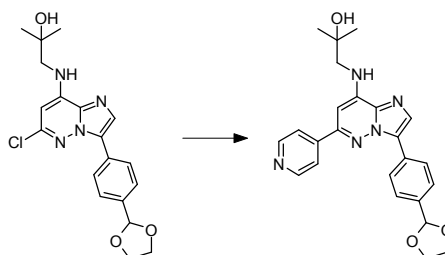
4-{8-[(2-Hidroxi-2-metilpropil)amino]-6-(piridin-4-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}benzaldehído



Se transformaron 69 mg (160 μ mol) de 1-({3-[4-(1,3-dioxolan-2-il)fenil]-6-(piridin-4-il)imidazo[1,2-b]piridazin-8-il}amino)-2-metilpropan-2-ol, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 47b, de manera análoga al Ejemplo intermedio 13a para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 51,5 mg (83 %) del compuesto del título.

Ejemplo intermedio 47b

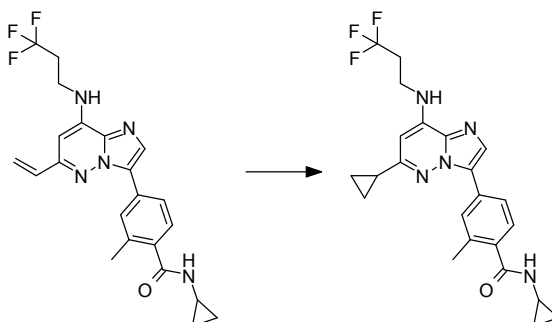
1-({3-[4-(1,3-Dioxolan-2-il)fenil]-6-(piridin-4-il)imidazo[1,2-b]piridazin-8-il}amino)-2-metilpropan-2-ol



Se transformaron 200 mg (514 μ mol) de 1-({6-cloro-3-[4-(1,3-dioxolan-2-il)fenil]imidazo[1,2-b]piridazin-8-il}amino)-2-metilpropan-2-ol, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 32c, de manera análoga al Ejemplo 1 usando ácido piridin-4-ilborónico para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 51,5 mg (23 %) del compuesto del título.

Ejemplo de referencia 48

N-ciclopropil-4-{6-ciclopropil-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida

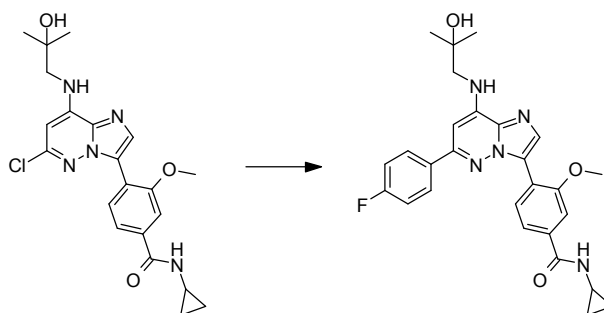


Una solución de 31 mg (72 μ mol) de N-ciclopropil-2-metil-4-{8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-6-vinilimidazo[1,2-b]piridazin-3-il}benzamida, que se preparó de acuerdo con el ejemplo 41, en 3,5 ml de tetrahidrofurano se enfrió a 3°C, se añadieron 5 ml de solución de diazometano en éter dietílico seguidos por 0,81 mg de diacetato de paladio(II) y la mezcla se agitó durante 1 hora. Los disolventes se retiraron y el residuo se purificó mediante cromatografía para dar 5,8 mg (18 %) del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ = 06,3 (2H), 08,9 (2H), 10,0-11,1 (4H), 20,0 (1 H), 25,3 (3H), 24,7-26,1 (2H), 29,2 (1H), 36,5 (2H), 57,8 (1H), 59,1 (1H), 59,3 (1H), 74,1 (1H), 77,3 (1 H), 79,1 (1 H), 79,2 (1 H) ppm.

Ejemplo de referencia 49

N-ciclopropil-4-{6-(4-fluorofenil)-8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-3-metoxibenzamida

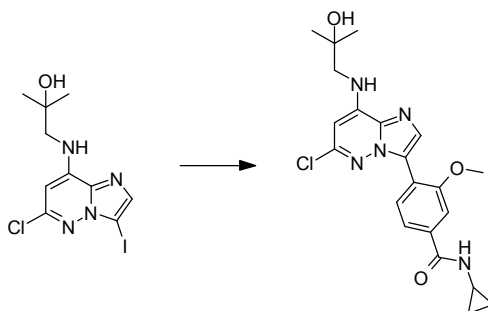


Se transformaron 75 mg (174 μ mol) de 4-{6-cloro-8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-3-metoxibenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 49a, de manera análoga al Ejemplo 1 usando ácido (4-fluorofenil)borónico para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 18,5 mg (22 %) del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ = 06,3 (2H), 08,9 (2H), 10,0-11,1 (4H), 20,0 (1 H), 25,3 (3H), 24,7-26,1 (2H), 29,2 (1H), 36,5 (2H), 57,8 (1H), 59,1 (1H), 59,3 (1H), 74,1 (1H), 77,3 (1 H), 79,1 (1 H), 79,2 (1 H) ppm.

Ejemplo 49a

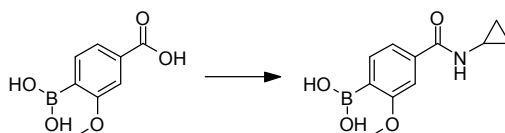
4-{6-Cloro-8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-3-metoxibenzamida



Se transformaron 1,0 g (2,73 mmol) de 1-[(6-Cloro-3-yodoimidazo[1,2-b]piridazin-8-il)amino]-2-metilpropan-2-ol, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 1b, de manera análoga al Ejemplo intermedio 1a usando ácido [4-(ciclopropilcarbamoyl)-2-metoxifenil]borónico, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 49b para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 741 mg (60 %) del compuesto del título.

Ejemplo 49b

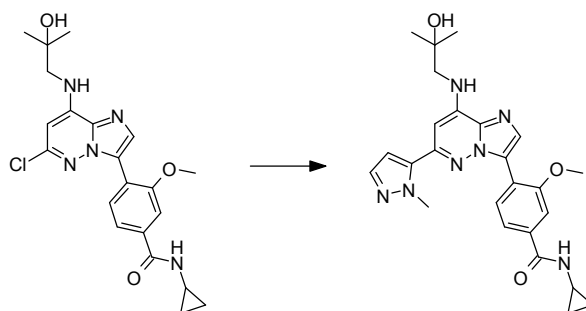
ácido [4-(Ciclopropilcarbamoyl)-2-metoxifenil]borónico



Una suspensión de 3,0 g (15,3 mmol) de ácido 4-(dihidroxiboril)-3-metoxibenzoico, 874 mg de ciclopropanamina y 3,5 g de N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida en 93 ml de diclorometano se agitó durante la noche a 23°C. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. Después de la filtración y la retirada del disolvente, el residuo se purificó mediante cromatografía para dar 2,60 g (72 %) del compuesto del título.

Ejemplo de referencia 50

N-ciclopropil-4-{8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]-6-(1-metil-1H-pirazol-5-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-3-metoxibenzamida

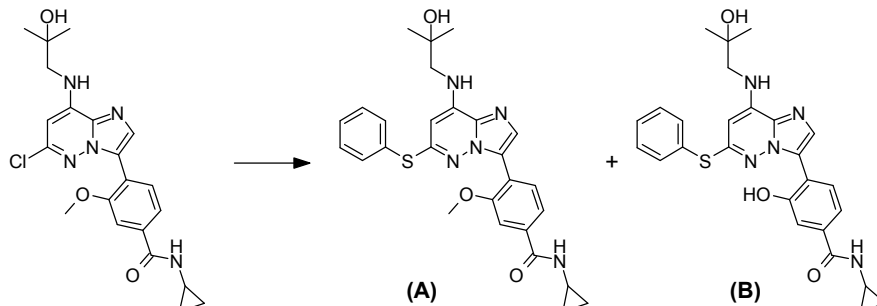


Se transformaron 75 mg (174 μ mol) de 4-{6-cloro-8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-3-metoxibenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 49a, de manera análoga al Ejemplo 1 usando 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 14,8 mg (18 %) del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6): δ = 05,7 (2H), 06,9 (2H), 11,7 (6H), 28,3 (1 H), 33,5 (2H), 38,5 (3H), 40,1 (3H), 47,7 (1H), 65,9 (1H), 68,5 (1H), 69,5 (1H), 74,7 (1H), 75,1 (1H), 75,3 (1 H), 78,1 (1 H), 80,3 (1 H), 84,9 (1 H) ppm.

Ejemplo de referencia 51

N-ciclopropil-4-{8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]-6-(fenilsulfanil)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-3-metoxibenzamida (A) y N-ciclopropil-3-hidroxi-4-{8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]-6-(fenilsulfanil)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}benzamida (B)



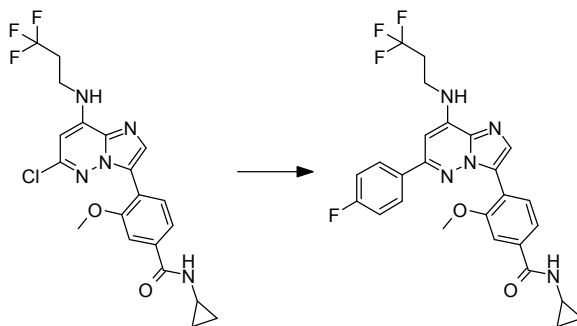
A una solución de 76,9 mg de bencenotiol en 1,0 ml de dimetilsulfóxido, se le añadieron 27,9 mg de hidruro de sodio (60 %) y la mezcla se agitó a 23°C durante 1 hora. Después se añadieron 50 mg (116 µmol) de 4-{6-cloro-8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-3-metoxibenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 49a, y la mezcla se calentó a 120°C usando irradiación de microondas durante 1 hora. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con diclorometano y metanol. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. Después de la filtración y la retirada del disolvente, el residuo se purificó mediante cromatografía para dar 8,0 mg (18 %) del compuesto del título A y 15,3 mg (27 %) del compuesto del título B.

¹H-RMN (DMSO-d₆) de A: δ= 05,6 (2H), 06,9 (2H), 11,0 (6H), 28,2 (1H), 31,9 (2H), 32,7 (3H), 47,0 (1H), 61,9 (1H), 69,7 (1H), 72,2 (1H), 74,1-74,7 (4H), 75,3-75,8 (2H), 78,5 (1 H), 78,6 (1 H), 84,4 (1 H) ppm.

¹H-RMN (DMSO-d₆) de B: δ= 05,4 (2H), 06,6 (2H), 11,0 (6H), 28,0 (1H), 31,8 (2H), 47,0 (1H), 61,7 (1H), 69,8 (1H), 70,4 (1H), 73,3 (1H), 74,2-74,8 (3H), 75,5-76,1 (2H), 78,7 (1H), 79,5 (1H), 83,3 (1H), 101,3 (1H) ppm.

Ejemplo de referencia 52

N-ciclopropil-4-{6-(4-fluorofenil)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-3-metoxibenzamida

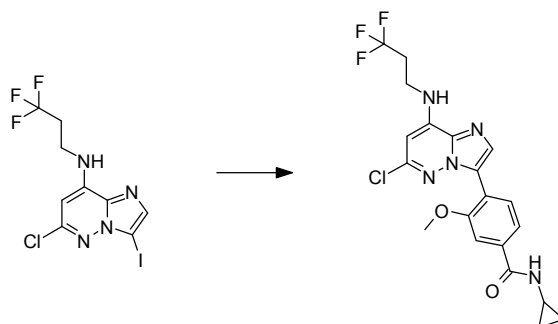


Se transformaron 65 mg (143 µmol) de 4-{6-cloro-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-3-metoxibenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 52a, de manera análoga al Ejemplo 1 usando ácido (4-fluorofenil)borónico para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 14,3 mg (18 %) del compuesto del título.

¹H-RMN (CDCl₃): δ= 06,6 (2H), 09,1 (2H), 25,9 (2H), 29,5 (1H), 37,5 (2H), 39,7 (3H), 60,0 (1H), 63,2 (1H), 63,9 (1H), 71,7 (2H), 73,3 (1H), 75,8 (1H), 79,0 (2H), 80,1 (1 H), 83,7 (1 H) ppm.

Ejemplo intermedio 52a

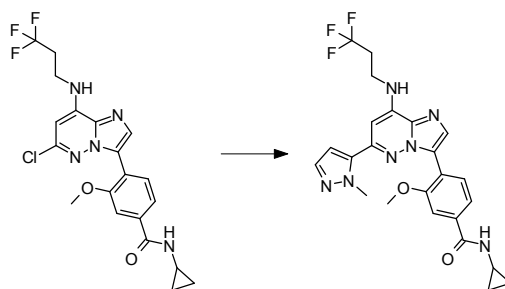
4-{6-Cloro-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-3-metoxibenzamida



Se transformaron 484 mg (1,24 mmol) de 6-cloro-3-yodo-N-(3,3,3-trifluoropropil)imidazo[1,2-b]piridazin-8-amina, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 6b, de manera análoga al Ejemplo intermedio 1a usando ácido [4-(ciclopropilcarbamoil)-2-metoxifenil]borónico, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 49b para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 163 mg (29 %) del compuesto del título.

Ejemplo de referencia 53

N-ciclopropil-3-metoxi-4-{6-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}benzamida

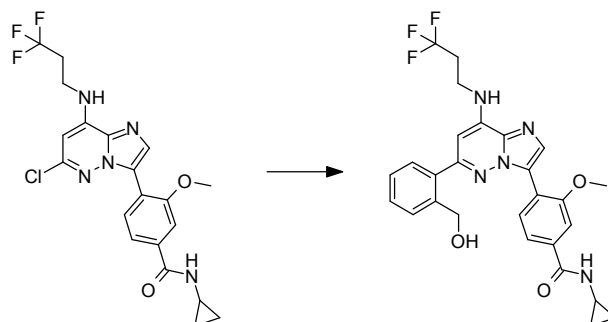


Se transformaron 65 mg (143 μ mol) de 4-{6-cloro-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-3-metoxibenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 52a, de manera análoga al Ejemplo 1 usando 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 3,6 mg (5 %) del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ = 06,6 (2H), 09,1 (2H), 25,8 (2H), 29,4 (1H), 37,2 (2H), 39,4 (3H), 41,1 (3H), 60,4 (1 H), 62,7 (1 H), 63,1 (1 H), 66,4 (1 H), 72,7 (1 H), 75,3 (1 H), 75,8 (1H), 79,5 (1H), 81,3 (1H) ppm.

Ejemplo de referencia 54

N-ciclopropil-4-{6-[2-(hidroximetil)fenil]-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-3-metoxibenzamida

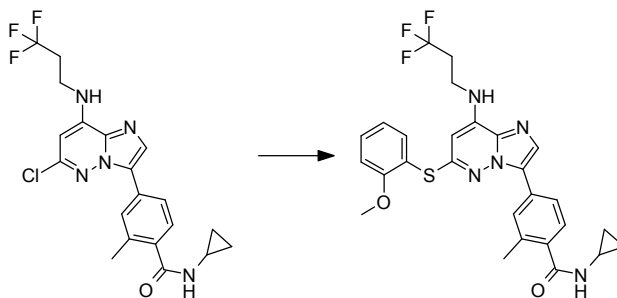


Se transformaron 50 mg (110 μ mol) de 4-{6-cloro-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-3-metoxibenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 52a, de manera análoga al Ejemplo 1 usando ácido [2-(hidroximetil)fenil]borónico para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 11,8 mg (18 %) del compuesto del título.

¹H-RMN (CDCl₃): δ= 06,0 (2H), 08,5 (2H), 25,8 (2H), 28,8 (1 H), 37,3 (2H), 39,0 (3H), 43,9 (2H), 51,2 (1 H), 61,3 (1 H), 62,4 (1 H), 63,4 (1 H), 72,2 (1 H), 74,3-74,9 (3H), 75,5 (1 H), 75,8 (1 H), 77,9 (1 H), 78,4 (1 H) ppm.

Ejemplo de referencia 55

N-ciclopropil-4-{6-[(2-metoxifenil)sulfanil]-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida

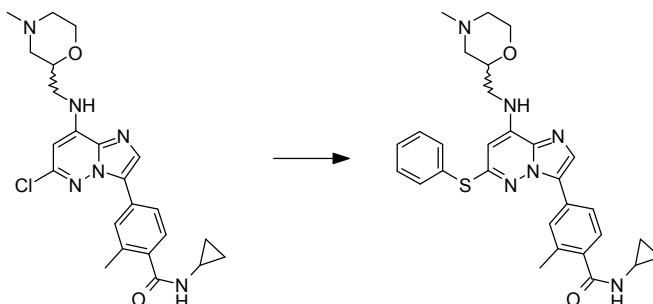


Se transformaron 50 mg (114 μmol) de 4-{6-cloro-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 10a, de manera análoga al Ejemplo 51 usando 2-metoxifenilbencenotiol para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 9,2 mg (14 %) del compuesto del título.

¹H-RMN (CDCl₃): δ= 06,1 (2H), 08,8 (2H), 23,6 (3H), 24,7 (2H), 28,9 (1 H), 35,2 (2H), 37,7 (3H), 58,8 (1H), 60,1 (1H), 62,8 (1H), 69,7-70,7 (2H), 71,6 (1H), 74,8 (1H), 75,7-76,5 (3H), 76,7 (1H) ppm.

Ejemplo de referencia 56

(RS)-N-ciclopropil-2-metil-4-{8-[(4-metilmorfolin-2-il)metil]amino}-6-(fenilsulfanil)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}benzamida

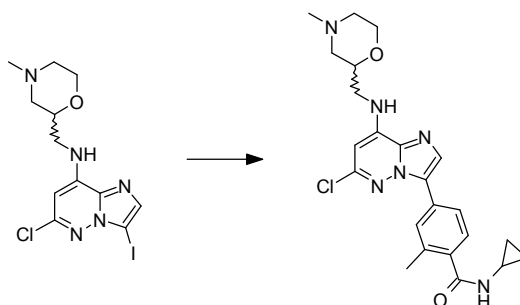


Se transformaron 75 mg (165 μmol) de (RS)-4-{6-cloro-8-[(4-metilmorfolin-2-il)metil]amino}imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 56a, de manera análoga al Ejemplo 51 usando benzenotiol para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 21,6 mg (25 %) del compuesto del título.

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ= 04,9 (2H), 06,5 (2H), 17,0 (1H), 19,3 (1H), 21,3 (3H), 22,0 (3H), 25,3 (1H), 26,4 (1H), 27,9 (1H), 32,5-33,4 (2H), 34,3 (1H), 36,2 (1H), 37,3 (1H), 61,0 (1H), 71,0 (1H), 74,2 (1H), 74,5-75,1 (3H), 75,9-76,7 (3H), 77,1 (1H), 79,2 (1 H), 82,3 (1H) ppm.

Ejemplo intermedio 56a

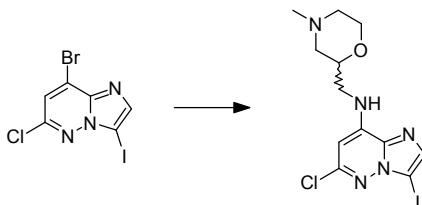
(RS)-4-{6-Cloro-8-[(4-metilmorfolin-2-il)metil]amino}imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida



Se transformaron 352 mg (864 μ mol) de (RS)-6-cloro-3-yodo-N-[(4-metilmorfolin-2-il)metil]imidazo[1,2-b]piridazin-8-amina, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 56b, de manera análoga al Ejemplo intermedio 1a usando N-ciclopropil-2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 372 mg (95 %) del compuesto del título.

5 Ejemplo intermedio 56b

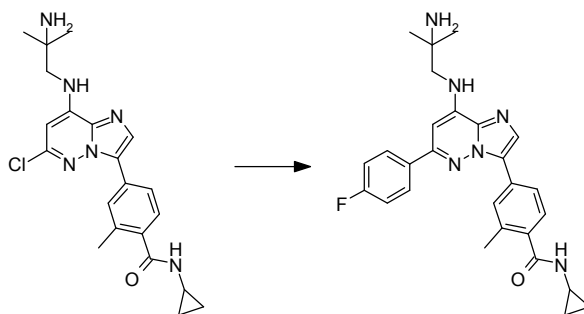
(RS)-6-Cloro-3-yodo-N-[(4-metilmorfolin-2-il)metil]imidazo[1,2-b]piridazin-8-amina



Se transformaron 370 mg (1,03 mmol) de 8-bromo-6-cloro-3-yodoimidazo[1,2-b]piridazina, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 1c, de manera análoga al Ejemplo intermedio 1b usando 1-[(2RS)-4-metilmorfolin-2-il]metanamina para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 359 mg (85 %) del compuesto del título.

Ejemplo de referencia 57

4-{8-[(2-Amino-2-metilpropil)amino]-6-(4-fluorofenil)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida

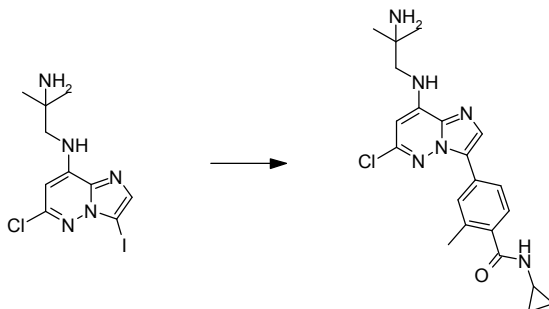


Se transformaron 100 mg (242 μ mol) de 4-{8-[(2-amino-2-metilpropil)amino]-6-cloroimidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 57a, de manera análoga al Ejemplo 1 usando ácido (4-fluorofenil)borónico para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 17,9 mg (14 %) del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ = 06,3 (2H), 09,0 (2H), 12,5 (2H), 12,9 (6H), 25,5 (3H), 29,3 (1 H), 32,7 (2H), 59,4 (1H), 63,4 (1H), 64,1 (1H), 71,7 (2H), 74,5 (1H), 78,1 (1H), 79,1-79,8 (3H), 80,4 (1H) ppm.

Ejemplo intermedio 57a

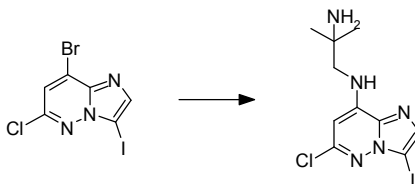
4-{8-[(2-Amino-2-metilpropil)amino]-6-cloroimidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida



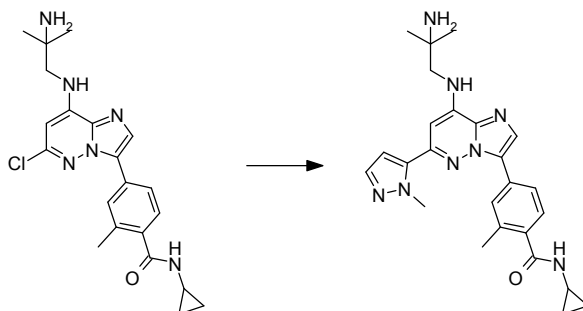
Se transformaron 1,07 g (2,93 mmol) de N1-(6-cloro-3-yodoimidazo[1,2-b]piridazin-8-il)-2-metilpropan-1,2-diamina, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 57b, de manera análoga al Ejemplo intermedio 1a usando N-ciclopropil-2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 809 mg (64 %) del compuesto del título.

Ejemplo intermedio 57b

N1-(6-cloro-3-yodoimidazo[1,2-b]piridazin-8-il)-2-metilpropan-1,2-diamina

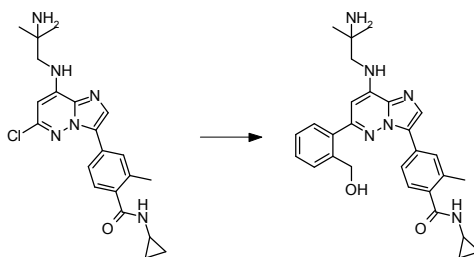


Se transformaron 2,00 g (5,58 mmol) de 8-bromo-6-cloro-3-yodoimidazo[1,2-b]piridazina, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 1c, de manera análoga al Ejemplo intermedio 1b usando 2-metilpropan-1,2-diamina para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 1,08 g (53 %) del compuesto del título.

Ejemplo de referencia 58**4-{8-[(2-Amino-2-metilpropil)amino]-6-(1-metil-1H-pirazol-5-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida**

Se transformaron 100 mg (242 μ mol) de 4-{8-[(2-amino-2-metilpropil)amino]-6-cloroimidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 57a, de manera análoga al Ejemplo 1 usando 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 27,5 mg (22 %) del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ = 06,4 (2H), 09,0 (2H), 12,5 (2H), 12,8 (6H), 25,2 (3H), 29,3 (1 H), 32,3 (2H), 42,0 (3H), 59,7 (1 H), 62,9 (1 H), 64,2 (1 H), 66,4 (1 H), 74,1 (1 H), 75,3 (1 H), 77,9 (1 H), 78,6 (1 H), 79,0 (1 H) ppm.

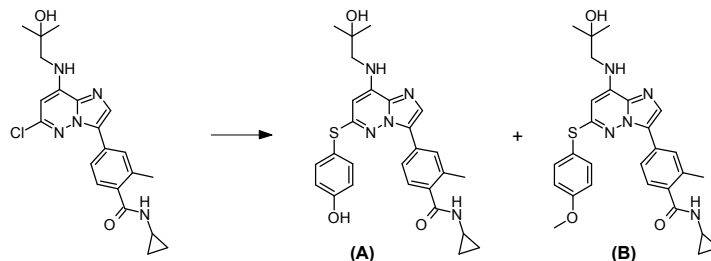
Ejemplo de referencia 59**4-{8-[(2-Amino-2-metilpropil)amino]-6-[2-(hidroximetil)fenil]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida**

Se transformaron 100 mg (242 μ mol) de 4-{8-[(2-amino-2-metilpropil)amino]-6-cloroimidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 57a, de manera análoga al Ejemplo 1 usando ácido [2-(hidroximetil)fenil]borónico para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 30,0 mg (23 %) del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ = 05,9 (2H), 08,5 (2H), 12,5 (2H), 12,8 (6H), 24,9 (3H), 28,9 (1 H), 32,5 (2H), 44,0 (2H), 53,0 (1 H), 60,7 (1 H), 63,0 (1 H), 64,7 (1 H), 73,8 (1 H), 74,3-75,0 (3H), 76,0 (1H), 76,4 (1H), 77,3 (1H), 77,4 (1H) ppm.

Ejemplo de referencia 60

N-ciclopropil-4-{8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]-6-[(4-hidroxifenil)sulfanil]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida (A) y N-ciclopropil-4-{8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]-6-[(4-metoxifenil)sulfanil]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida (B)



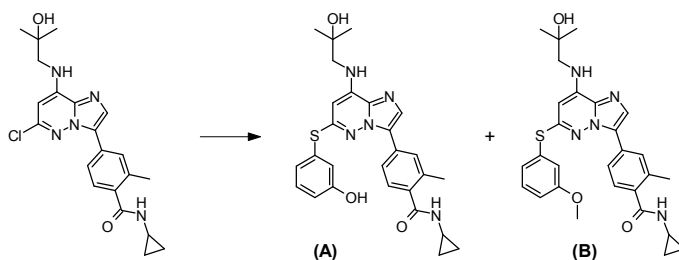
Se transformaron 75 mg (181 μ mol) de 4-{6-cloro-8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 7a, de manera análoga al Ejemplo 51 usando 4-metoxibencenotiol para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 50 mg (43 %) del compuesto del título A y 8,8 mg (5 %) del compuesto del título B.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) de A: δ = 04,9 (2H), 06,5 (2H), 11,1 (6H), 22,1 (3H), 27,9 (1 H), 31,9 (2H), 47,2 (1H), 61,2 (1H), 68,2-69,1 (3H), 71,2 (1H), 74,2 (2H), 76,5 (1H), 77,0 (1H), 79,1 (1H), 82,2 (1H), 100,4 (1H) ppm.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) de B: δ = 06,4 (2H), 09,0 (2H), 13,9 (6H), 23,7 (3H), 29,2 (1 H), 32,4 (2H), 38,8 (3H), 40,9 (1H), 53,0 (1H), 59,2 (1H), 59,7 (1H), 63,6 (1H), 69,6 (2H), 71,2 (1H), 75,0-75,8 (3H), 76,1 (1H) ppm.

Ejemplo de referencia 61

N-ciclopropil-4-{8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]-6-[(3-hidroxifenil)sulfanil]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida (A) y N-ciclopropil-4-{8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]-6-[(3-metoxifenil)sulfanil]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida (B)



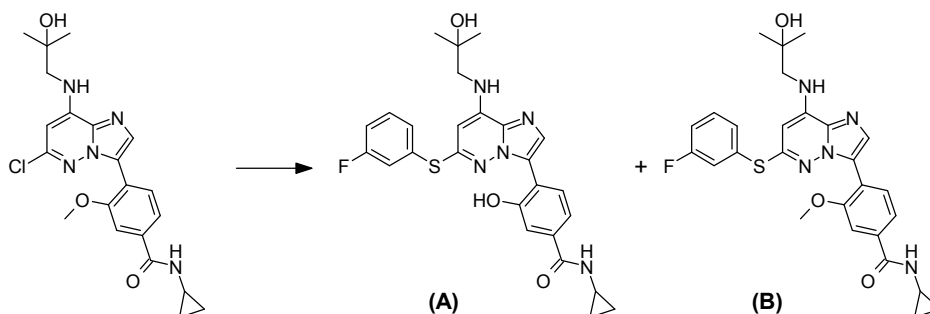
Se transformaron 75 mg (181 μ mol) de 4-{6-chloro-8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 7a, de manera análoga al Ejemplo 51 usando 3-metoxibencenotiol para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 26,9 mg (21 %) del compuesto del título A y 14,9 mg (15 %) del compuesto del título B.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) de A: δ = 04,9 (2H), 06,5 (2H), 11,1 (6H), 22,2 (3H), 27,9 (1 H), 32,0 (2H), 47,1 (1H), 62,1 (1H), 68,5 (1H), 69,4-70,2 (3H), 71,5 (1H), 72,5 (1H), 77,3 (1H), 77,4 (1H), 79,4 (1H), 82,3 (1H), 97,3 (1H) ppm.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) de B: δ = 06,3 (2H), 09,0 (2H), 14,0 (6H), 23,7 (3H), 29,2 (1H), 32,3 (2H), 37,3 (3H), 59,4 (1H), 60,2 (1H), 65,0 (1H), 69,7 (1H), 71,3-72,0 (3H), 72,2 (1 H), 73,3 (1 H), 75,6-76,3 (3H) ppm.

Ejemplo de referencia 62

N-ciclopropil-4-{6-[(3-fluorofenil)sulfanil]-8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-3-hidroxibenzamida (A) y N-ciclopropil-4-{6-[(3-fluorofenil)sulfanil]-8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-3-metoxibenzamida (B)



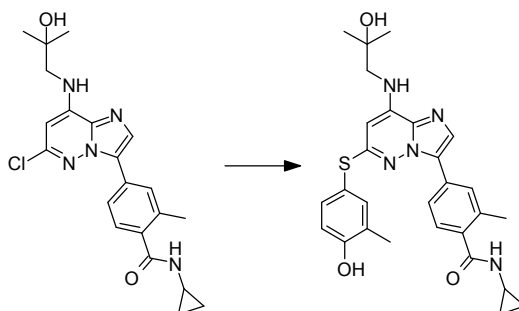
Se transformaron 150 mg (349 μ mol) de 4-{6-cloro-8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-3-metoxibenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 49a, de manera análoga al Ejemplo 51 usando 3-fluorobencenotiol para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 3,3 mg (2 %) del compuesto del título A y 2,5 mg (1 %) del compuesto del título B.

¹H-RMN (DMSO-d₆) de A: δ = 05,3 (2H), 06,6 (2H), 11,1 (6H), 28,0 (1 H), 32,1 (2H), 47,1 (1H), 62,4 (1H), 70,6 (2H), 72,6 (1H), 73,3-75,2 (4H), 78,6 (1H), 79,4 (1H), 83,3 (1H), 101,8 (1 H) ppm.

¹H-RMN (DMSO-d₆) de B: δ = 05,5 (2H), 06,9 (2H), 11,1 (6H), 28,2 (1 H), 32,2 (2H), 38,4 (3H), 47,0 (1 H), 62,6 (1 H), 70,4 (1 H), 72,1-73,0 (2H), 73,6 (1 H), 73,9-74,9 (3H), 78,4 (1 H), 78,5 (1 H), 84,4 (1 H) ppm.

Ejemplo de referencia 63

10 N-ciclopropil-4-{6-[(4-hidroxi-3-metilfenil)sulfanil]-8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida

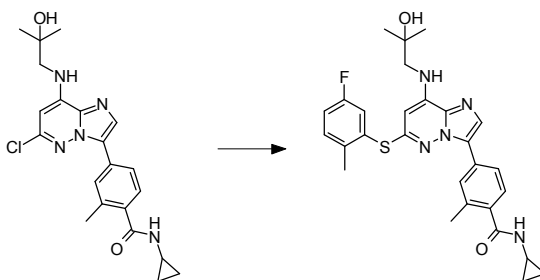


Se transformaron 75 mg (181 μ mol) de 4-{6-cloro-8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 7a, de manera análoga al Ejemplo 51 usando 2-metil-4-sulfanilfenol para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 27,6 mg (28 %) del compuesto del título.

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ = 04,9 (2H), 06,5 (2H), 11,1 (6H), 21,0 (3H), 22,0 (3H), 27,9 (1H), 31,8 (2H), 47,0 (1H), 61,1 (1H), 68,6 (1H), 68,8 (1H), 71,0 (1H), 72,5 (1H), 73,2 (1H), 76,7 (1H), 77,1 (1H), 79,2 (1H), 82,1 (1H), 98,7 (1H) ppm.

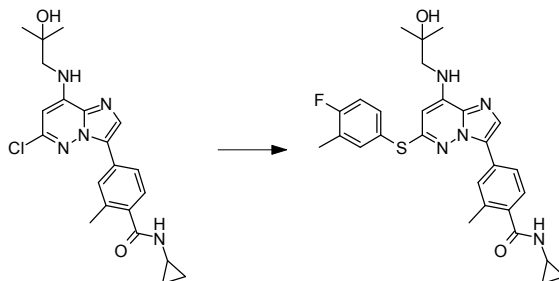
Ejemplo de referencia 64

20 N-ciclopropil-4-{6-[(5-fluoro-2-metilfenil)sulfanil]-8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida



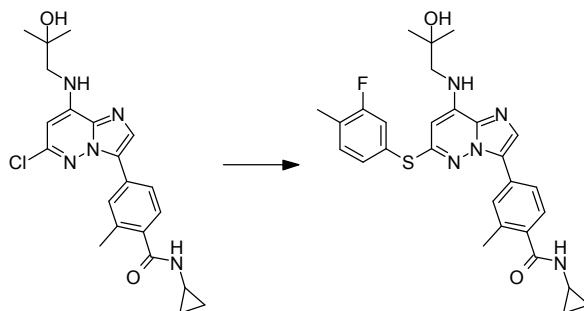
Se transformaron 75 mg (181 μ mol) de 4-{6-cloro-8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 7a, de manera análoga al Ejemplo 51 usando 5-fluoro-2-metilbencenotiol para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 47,7 mg (48 %) del compuesto del título.

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ = 04,8 (2H), 06,5 (2H), 11,2 (6H), 21,9 (3H), 23,1 (3H), 27,9 (1H), 32,3 (2H), 47,1 (1H), 62,7 (1H), 70,1 (1H), 70,6 (1H), 72,9 (1H), 74,2-74,9 (2H), 75,7 (1 H), 76,7 (1 H), 79,4 (1 H), 82,3 (1 H) ppm.

Ejemplo de referencia 65**N-ciclopropil-4-{6-[(4-fluoro-3-metilfenil)sulfanil]-8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida**

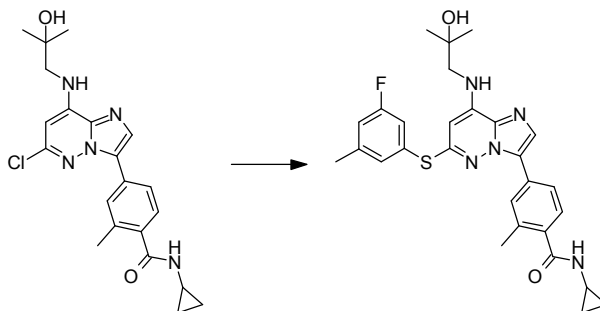
- 5 Se transformaron 75 mg (181 μ mol) de 4-{6-cloro-8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 7a, de manera análoga al Ejemplo 51 usando 4-fluoro-3-metilbencenotiol para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 25,9 mg (26 %) del compuesto del título.

10 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6): δ = 04,8 (2H), 06,5 (2H), 11,1 (6H), 21,8 (3H), 22,2 (3H), 27,9 (1H), 32,2 (2H), 47,1 (1H), 62,2 (1H), 69,7 (1H), 70,8 (1H), 72,5 (1H), 74,8 (1H), 75,9 (2H), 76,7 (1H), 79,3 (1H), 72,3 (1H) ppm.

Ejemplo de referencia 66**N-ciclopropil-4-{6-[(3-fluoro-4-metilfenil)sulfanil]-8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida**

- 15 Se transformaron 75 mg (181 μ mol) de 4-{6-cloro-8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 7a, de manera análoga al Ejemplo 51 usando 3-fluoro-4-metilbencenotiol para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 41,7 mg (42 %) del compuesto del título.

20 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6): δ = 04,8 (2H), 06,5 (2H), 11,2 (6H), 21,9 (3H), 22,8 (3H), 27,9 (1H), 32,3 (2H), 47,2 (1H), 62,7 (1H), 69,9 (1H), 70,7 (1H), 73,4 (1H), 73,9 (1H), 74,4 (1H), 76,3 (1H), 76,9 (1H), 79,4 (1H), 82,5 (1H) ppm.

Ejemplo de referencia 67**N-ciclopropil-4-{6-[(3-fluoro-5-metilfenil)sulfanil]-8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida**

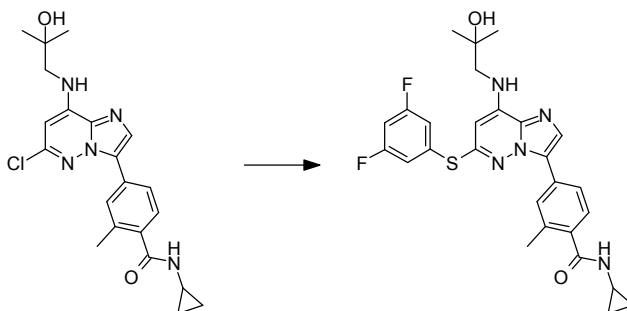
- 25 Se transformaron 75 mg (181 μ mol) de 4-{6-cloro-8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 7a, de manera análoga al

Ejemplo 51 usando 3-fluoro-5-metilbencenotiol para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 33 mg (33 %) del compuesto del título.

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ= 04,9 (2H), 06,5 (2H), 11,2 (6H), 22,1 (3H), 23,0 (3H), 27,9 (1 H), 32,2 (2H), 47,0 (1 H), 62,7 (1 H), 70,5 (1 H), 71,3 (1 H), 71,6 (1 H), 72,6 (1 H), 72,7 (1H), 77,0 (1H), 77,3 (1H), 79,5 (1H), 82,4 (1H) ppm.

5 Ejemplo de referencia 68

N-ciclopropil-4-{6-[(3,5-difluorofenil)sulfanil]-8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida

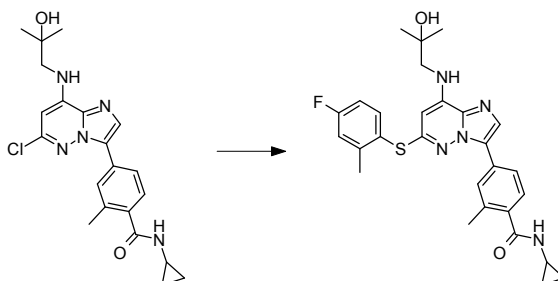


10 Se transformaron 75 mg (181 μmol) de 4-{6-cloro-8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 7a, de manera análoga al Ejemplo 51 usando 3,5-difluorobencenotiol para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 5,7 mg (6 %) del compuesto del título.

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ= 04,9 (2H), 06,5 (2H), 11,2 (6H), 22,2 (3H), 27,9 (1H), 32,4 (2H), 47,1 (1H), 63,4 (1H), 71,2 (1H), 71,6 (1H), 73,5-74,0 (3H), 77,1 (1H), 77,4 (1H), 79,6 (1H), 82,5 (1 H) ppm.

15 Ejemplo de referencia 69

N-ciclopropil-4-{6-[(4-fluoro-2-metilfenil)sulfanil]-8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida

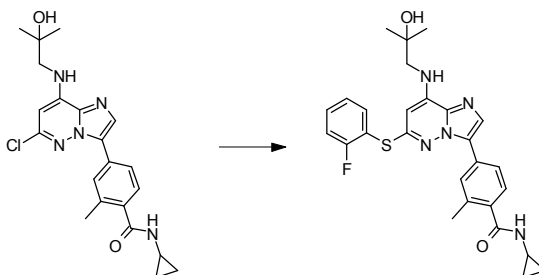


20 Se transformaron 75 mg (181 μmol) de 4-{6-cloro-8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 7a, de manera análoga al Ejemplo 51 usando 4-fluoro-3-metilbencenotiol para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 32,1 mg (32 %) del compuesto del título.

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ= 04,8 (2H), 06,5 (2H), 11,2 (6H), 21,8 (3H), 23,5 (3H), 27,9 (1H), 32,2 (2H), 47,2 (1H), 62,3 (1H), 6-95 (1H), 70,5 (1H), 71,5 (1H), 73,4 (1H), 75,3 (1H), 76,3 (1H), 76,5 (1H), 79,2 (1H), 82,3 (1H) ppm.

25 Ejemplo de referencia 70

N-ciclopropil-4-{6-[(2-fluorofenil)sulfanil]-8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida

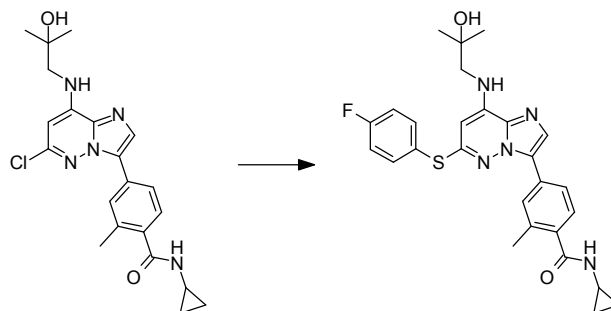


Se transformaron 75 mg (181 μ mol) de 4-{6-cloro-8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 7a, de manera análoga al Ejemplo 51 usando 2-fluorobencenotiol para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 36,8 mg (38 %) del compuesto del título.

5 ^1H -RMN (DMSO- d_6): δ = 04,9 (2H), 06,5 (2H), 11,3 (6H), 21,8 (3H), 27,8 (1H), 32,4 (2H), 47,2 (1H), 63,1 (1H), 70,0 (1H), 70,3 (1H), 73,2 (1H), 74,0 (1H), 75,3 (1H), 76,1 (1H), 76,4 (1H), 76,9 (1H), 79,3 (1H), 82,2 (1H) ppm.

Ejemplo de referencia 71

N-ciclopropil-4-{6-[(4-fluorofenil)sulfanil]-8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida

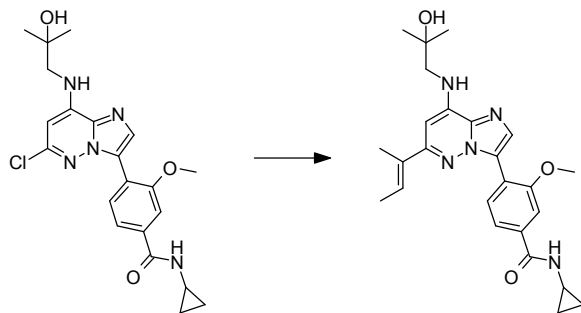


Se transformaron 75 mg (181 μ mol) de 4-{6-cloro-8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 7a, de manera análoga al Ejemplo 51 usando 4-fluorobencenotiol para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 31,6 mg (33 %) del compuesto del título.

15 ^1H -RMN (DMSO- d_6): δ = 04,8 (2H), 06,5 (2H), 11,2 (6H), 21,9 (3H), 27,9 (1H), 32,2 (2H), 47,2 (1H), 62,4 (1H), 69,7 (1H), 70,8 (1H), 73,3 (2H), 75,8 (1H), 76,4-77,1 (3H), 79,2 (1H), 82,3 (1H) ppm.

Ejemplo de referencia 72

4-{6-[(2E)-But-2-en-2-il]-8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-3-metoxibenzamida

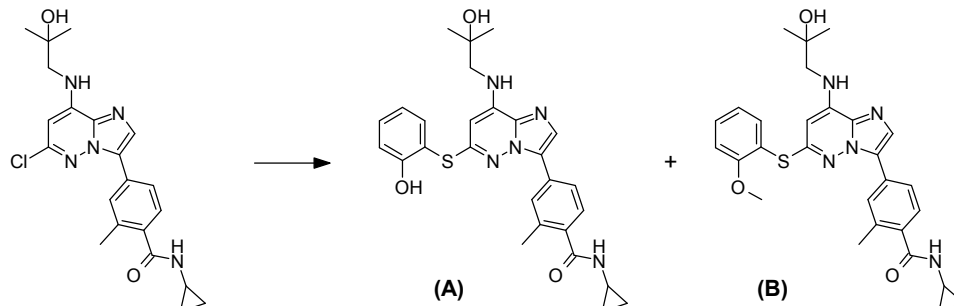


Se transformaron 75 mg (174 μ mol) de 4-{6-cloro-8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-3-metoxibenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 49a, de manera análoga al Ejemplo 1 usando ácido (2Z)-but-2-en-2-ilborónico para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 26,9 mg (33 %) del compuesto del título.

25 ^1H -RMN (DMSO- d_6): δ = 05,7 (2H), 06,8 (2H), 11,6 (6H), 18,1 (3H), 19,9 (3H), 28,4 (1H), 32,8 (2H), 38,9 (3H), 47,5 (1H), 64,0 (1H), 64,8 (1H), 65,8 (1H), 75,1 (1H), 75,3 (1 H), 78,5 (1 H), 83,2 (1 H), 84,7 (1 H) ppm.

Ejemplo de referencia 73

N-ciclopropil-4-{8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]-6-[(2-hidroxifenil)sulfanil]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida (A) y N-ciclopropil-4-{8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]-6-[(2-metoxifenil)sulfanil]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida (B)



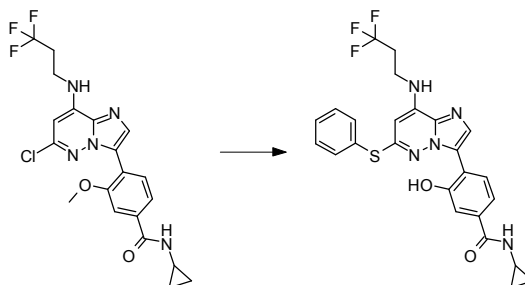
Se transformaron 100 mg (242 μ mol) de 4-{6-cloro-8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 7a, de manera análoga al Ejemplo 51 usando 2-metoxibencenotiol para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 43,1 mg (35 %) del compuesto del título A y 5,8 mg (4 %) del compuesto del título B.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) de A: δ = 04,9 (2H), 06,5 (2H), 11,1 (6H), 22,0 (3H), 27,8 (1 H), 31,9 (2H), 47,2 (1H), 61,4 (1H), 68,2-69,0 (2H), 69,7 (1H), 70,7 (1H), 73,3 (1H), 74,4 (1 H), 76,6 (1 H), 77,1 (1 H), 79,1 (1 H), 82,2 (1 H), 99,6 (1 H) ppm.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) de B: δ = 06,3 (2H), 08,9 (2H), 13,9 (6H), 23,5 (3H), 29,1 (1 H), 32,3 (2H), 37,7 (3H), 46,2 (1H), 59,2 (1H), 59,7 (1H), 64,2 (1H), 69,9 (1H), 70,3 (1H), 71,3 (1 H), 74,7 (1 H), 75,6-76,4 (4H) ppm.

Ejemplo de referencia 74

N-ciclopropil-3-hidroxi-4-{6-(fenilsulfanil)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}benzamida

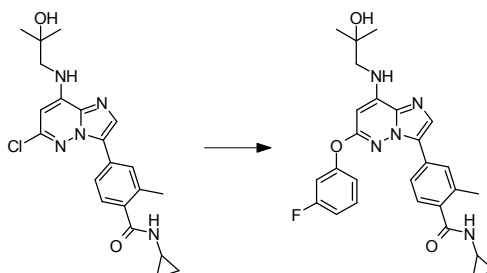


Se transformaron 29,5 mg (67 μ mol) de 4-{6-cloro-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-3-metoxibenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 52a, de manera análoga al Ejemplo 51 usando benconotiol para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 19 mg (52 %) del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ = 06,3 (2H), 08,8 (2H), 24,4 (2H), 29,2 (1 H), 35,5 (2H), 58,1 (1 H), 61,2 (1 H), 62,2 (1 H), 72,2 (1 H), 73,3 (1 H), 74,1-75,4 (4H), 75,8-76,6 (3H), 90,1 (1 H) ppm.

Ejemplo 75

N-ciclopropil-4-{6-(3-fluorofenoxi)-8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida

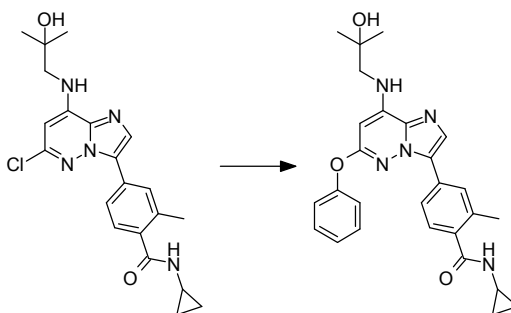


Se transformaron 50 mg (121 μ mol) de 4-{6-cloro-8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 7a, de manera análoga al Ejemplo 51 usando 3-fluorofenol para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 13,9 mg (22 %) del compuesto del título.

- 5 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6): δ = 04,7 (2H), 06,3 (2H), 11,6 (6H), 21,4 (3H), 27,6 (1H), 32,7 (2H), 47,4 (1H), 61,8 (1H), 70,2 (1H), 70,8-71,4 (2H), 71,6 (1H), 72,4 (1H), 74,7 (1 H), 76,7 (1 H), 77,7 (1 H), 79,2 (1 H), 82,1 (1 H) ppm.

Ejemplo 76

N-ciclopropil-4-{8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]-6-fenoxiimidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida

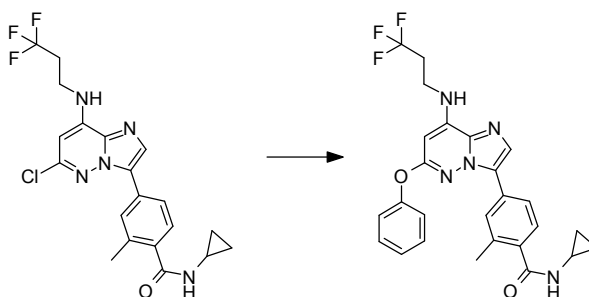


- 10 Se transformaron 50 mg (121 μ mol) de 4-{6-cloro-8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 7a, de manera análoga al Ejemplo 51 usando fenol para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 15,1 mg (25 %) del compuesto del título.

- 15 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl₃): δ = 05,9 (2H), 08,6 (2H), 13,8 (6H), 22,6 (3H), 28,6 (1 H), 32,9 (2H), 37,4 (1H), 59,1 (1H), 60,2 (1H), 64,2 (1H), 71,9 (2H), 72,3 (2H), 74,1 (2H), 75,7 (1H), 76,6 (1H), 77,0 (1 H) ppm.

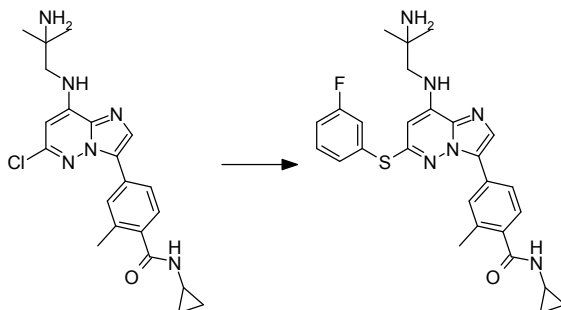
Ejemplo 77

N-ciclopropil-2-metil-4-{6-fenoxi-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}benzamida



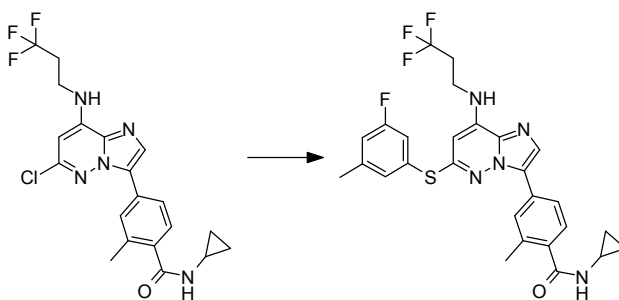
- 20 Se transformaron 50 mg (114 μ mol) de 4-{6-cloro-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 10a, de manera análoga al Ejemplo 51 usando fenol para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 5,7 mg (9 %) del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl₃): δ = 06,0 (2H), 08,7 (2H), 22,9 (3H), 25,7 (2H), 28,8 (1 H), 19,7 (2H), 58,4 (1H), 59,0 (1H), 59,7 (1H), 72,0-73,0 (4H), 74,4 (2H), 76,0 (1H), 77,3 (1H), 77,4 (1 H) ppm.

Ejemplo de referencia 78**4-{8-[(2-Amino-2-metilpropil)amino]-6-[(3-fluorofenil)sulfanil]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida**

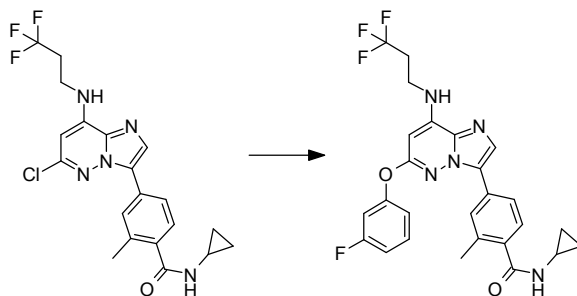
- 5 Se transformaron 250 mg (605 μ mol) de 4-{8-[(2-amino-2-metilpropil)amino]-6-cloroimidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 57a, de manera análoga al Ejemplo 51 usando 3-fluorobenzenotiol para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 9,8 mg (3 %) del compuesto del título.

10 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ = 06,3 (2H), 08,9 (2H), 12,4 (6H), 18,0 (2H), 23,9 (3H), 29,1 (1 H), 31,4 (2H), 59,1 (1 H), 59,7 (1 H), 63,4 (1 H), 71,2 (1 H), 72,2 (1 H), 73,2-74,2 (3H), 76,2 (1 H), 76,4 (1 H), 76,9 (1 H) ppm.

Ejemplo de referencia 79**N-ciclopropil-4-{6-[(3-fluoro-5-metilfenil)sulfanil]-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida**

- 15 Se transformaron 50 mg (114 μ mol) de 4-{6-cloro-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 10a, de manera análoga al Ejemplo 51 usando 3-fluoro-5-metilbencenotiol para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 6,9 mg (11 %) del compuesto del título.

20 $^1\text{H-RMN}$ ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$): δ = 06,1 (2H), 08,8 (2H), 23,5 (3H), 23,9 (3H), 24,8 (2H), 28,9 (1H), 35,4 (2H), 58,9 (1H), 60,7 (1H), 64,6 (1H), 69,6 (1H), 71,7 (1H), 72,1 (1 H), 72,3 (1 H), 76,3 (1 H), 76,6 (1 H), 76,8 (1 H) ppm.

Ejemplo 80**N-ciclopropil-4-{6-(3-fluorofenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida**

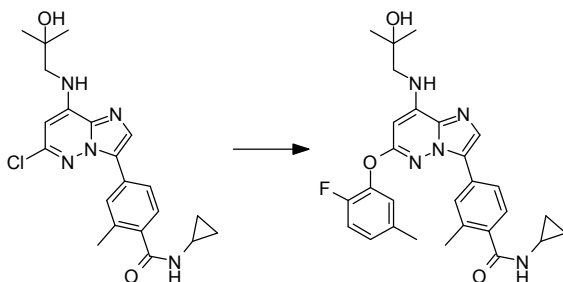
- 25 Se transformaron 50 mg (114 μ mol) de 4-{6-cloro-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 10a, de manera análoga al Ejemplo 51 usando 3-fluorofenol para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 9,1 mg (15 %) del

compuesto del título.

¹H-RMN (CDCl₃): δ= 06,0 (2H), 08,7 (2H), 23,2 (3H), 25,7 (2H), 28,9 (1 H), 36,7 (2H), 58,7 (1 H), 58,9 (1 H), 61,2 (1 H), 69,4-70,8 (3H), 72,5 (1 H), 73,9 (1 H), 76,0 (1 H), 77,2 (2H) ppm.

Ejemplo 81

5 N-ciclopropil-4-{6-(2-fluoro-5-metilfenoxi)-8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida

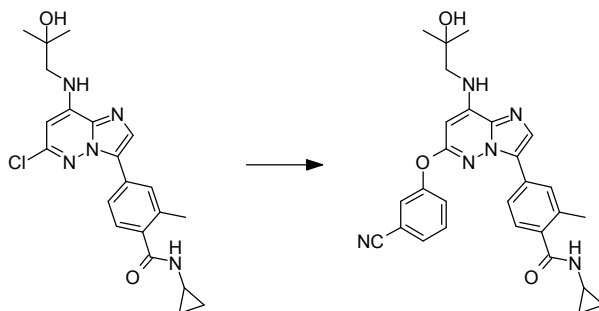


Se transformaron 50 mg (121 μmol) de 4-{6-cloro-8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 7a, de manera análoga al Ejemplo 51 usando 2-fluoro-5-metilfenol para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 5,2 mg (8 %) del compuesto del título.

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ= 04,6 (2H), 06,3 (2H), 11,7 (6H), 20,9 (3H), 22,9 (3H), 27,6 (1H), 32,9 (2H), 47,5 (1H), 62,3 (1H), 70,2 (1H), 71,0-71,6 (2H), 72,3 (1H), 72,7 (1 H), 76,2 (1 H), 77,0 (1 H), 79,2 (1 H), 82,1 (1 H) ppm.

Ejemplo 82

15 4-{6-(3-Cianofenoxi)-8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida

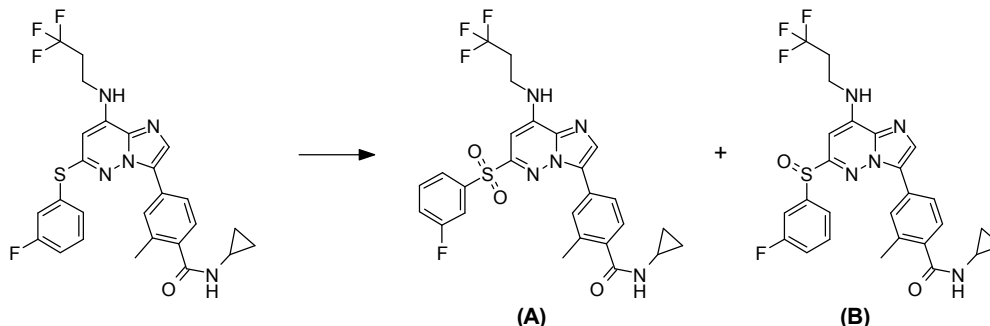


Se transformaron 50 mg (121 μmol) de 4-{6-cloro-8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 7a, de manera análoga al Ejemplo 51 usando 3-hidroxibenzonitrilo para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 5,8 mg (9 %) del compuesto del título.

¹H-RMN (CDCl₃ + CD₃OD): δ= 06,3 (2H), 08,6 (2H), 14,2 (6H), 23,5 (3H), 29,0 (1H), 33,2 (2H), 58,8 (1 H), 62,6 (1 H), 66,6 (1 H), 73,0 (1 H), 74,6 (1 H), 74,9-76,0 (4H), 76,5 (1 H), 77,2 (1 H) ppm.

Ejemplo de referencia 83

N-ciclopropil-4-{6-[(3-fluorofenil)sulfonil]-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida (A) y (RS)-N-ciclopropil-4-{6-[(3-fluorofenil)sulfonil]-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida (B)



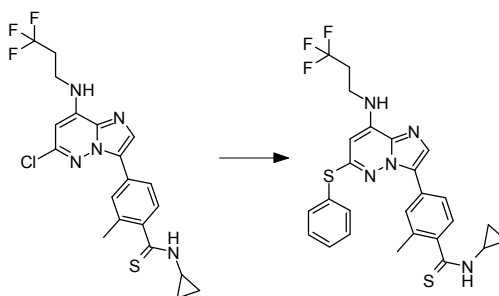
A una solución de 50 mg (121 μ mol) de N-ciclopropil-4-{6-[(3-fluorofenil)sulfonil]-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 209, en 1,0 ml de diclorometano, se le añadieron 0,71 mg de metil(trioxi)renio, 1,77 mg de isonicotinonitrilo y 58 μ l de peróxido de hidrógeno acuoso (30 %). La mezcla se agitó durante dos días a 23°C, se vertió en solución de tiosulfato de sodio y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio. Después de la filtración y la retirada del disolvente, el residuo se purificó mediante cromatografía para dar 14,9 mg (53 %) del compuesto del título A y 4,5 mg (8 %) del compuesto del título B.

$^1\text{H-RMN}$ ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$) de A: δ = 06,5 (2H), 09,0 (2H), 24,7 (3H), 25,9 (2H), 29,2 (1H), 37,5 (2H), 60,8 (1H), 67,6 (1H), 67,7 (1H), 73,3 (1H), 73,8 (1H), 75,3-76,5 (3H), 78,1 (1 H), 78,2 (1 H), 78,8 (1 H) ppm.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) de B: δ = 06,5 (2H), 09,2 (2H), 25,5 (5H), 29,4 (1H), 37,3 (2H), 59,8 (1H), 63,7 (1H), 66,0 (1H), 71,7 (1H), 74,6 (1H), 75,0 (1H), 75,6 (1H), 76,0 (1H), 77,4-78,4 (3H) ppm.

Ejemplo de referencia 84

N-ciclopropil-2-metil-4-{6-(fenilsulfanil)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}bencencarbotioamida

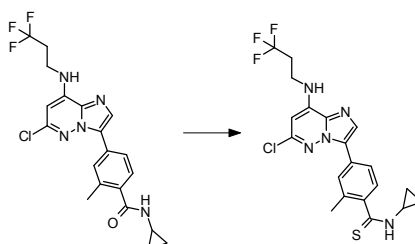


Se transformaron 59,1 mg (130 μ mol) de 4-{6-cloro-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbencencarbotioamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 84a, de manera análoga al Ejemplo 51 usando bencenotiol para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 7,1 mg (9 %) del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ = 07,5 (2H), 10,5 (2H), 23,0 (3H), 24,7 (2H), 34,1 (1 H), 35,6 (2H), 58,7 (2H), 71,6 (1H), 72,7 (1H), 74,1-75,0 (3H), 75,7-77,1 (5H) ppm.

Ejemplo intermedio 84a

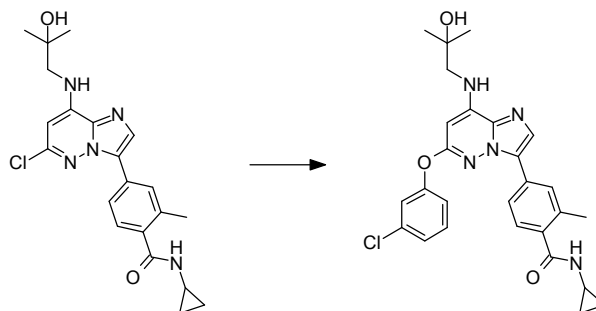
4-{6-Cloro-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbencencarbotioamida



Una mezcla que comprende 100 mg (228 μ mol) de 4-{6-cloro-8-[(3,3,3-trifluoropropilo) amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 10a, 25,4 mg de pentasulfuro de fósforo y 0,47 ml de piridina se calentó a 115°C durante 4 horas. Se añadieron agua y salmuera y la mezcla se extrajo varias veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio. Después de la filtración y la retirada del disolvente, el residuo se purificó mediante cromatografía para dar 65,7 mg (63 %) del compuesto del título.

Ejemplo 85

4-{6-(3-Clorofenoxi)-8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida

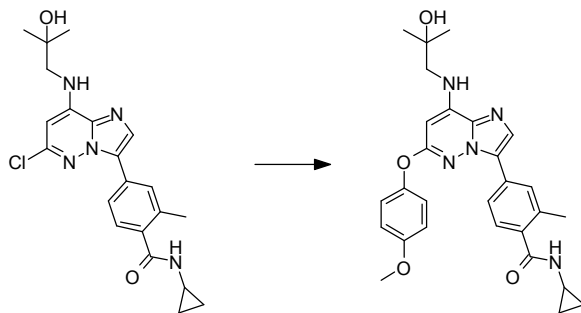


Se transformaron 50 mg (121 μ mol) de 4-{6-Cloro-8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 7a, de manera análoga al Ejemplo 51 usando 3-clorofenol para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 9,3 mg (14 %) del compuesto del título.

^1H -RMN (DMSO- d_6): δ = 04,7 (2H), 06,3 (2H), 11,6 (6H), 21,4 (3H), 27,7 (1 H), 32,9 (2H), 47,4 (1H), 61,8 (1H), 70,3 (1H), 71,7 (1H), 72,5 (1H), 73,3 (1H), 74,4 (1H), 74,7 (1H), 76,7 (1H), 77,4 (1H), 79,3 (1H), 82,2 (1H) ppm.

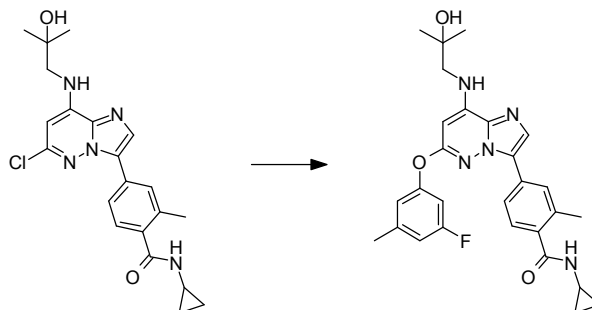
Ejemplo 86

N-ciclopropil-4-{8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]-6-(4-metoxifenoxi)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida



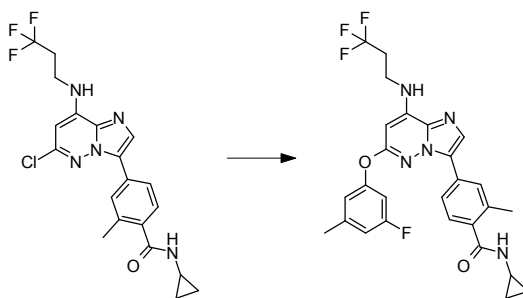
Se transformaron 50 mg (121 μ mol) de 4-{6-Cloro-8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 7a, de manera análoga al Ejemplo 51 usando 4-metoxifenol para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 22,5 mg (35 %) del compuesto del título.

^1H -RMN (DMSO- d_6): δ = 04,7 (2H), 06,3 (2H), 11,6 (6H), 21,1 (3H), 27,7 (1H), 32,7 (2H), 37,5 (3H), 47,5 (1H), 61,3 (1H), 69,1 (1H), 69,8 (2H), 71,5 (1H), 71,8 (2H), 76,5 (1 H), 77,7 (1 H), 79,1 (1 H), 82,1 (1 H) ppm.

Ejemplo 87**N-ciclopropil-4-{6-(3-fluoro-5-metilfenoxi)-8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida**

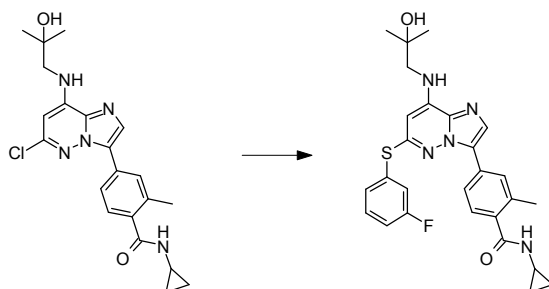
- 5 Se transformaron 50 mg (121 μ mol) de 4-{6-Cloro-8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 7a, de manera análoga al Ejemplo 51 usando 3-fluoro-5-metilfenol para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 12,0 mg (19 %) del compuesto del título.

10 1 H-RMN (DMSO-d₆): δ = 04,7 (2H), 06,3 (2H), 11,5 (6H), 21,5 (3H), 23,1 (3H), 27,7 (1H), 32,7 (2H), 47,3 (1H), 61,6 (1H), 69,0-70,6 (4H), 71,7 (1H), 76,9 (1H), 77,8 (1 H), 79,2 (1 H), 82,2 (1 H) ppm.

Ejemplo 88**N-ciclopropil-4-{6-(3-fluoro-5-metilfenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida**

- 15 Se transformaron 50 mg (114 μ mol) de 4-{6-cloro-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 10a, de manera análoga al Ejemplo 51 usando 3-fluoro-5-metilfenol para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 7,6 mg (12 %) del compuesto del título.

20 1 H-RMN (DMSO-d₆): δ = 04,7 (2H), 06,3 (2H), 21,5 (3H), 23,2 (3H), 26,7 (2H), 27,7 (1H), 35,9 (2H), 61,1 (1H), 69,5 (2H), 70,3 (1H), 71,7 (1H), 76,5-77,5 (2H), 77,8 (1 H), 79,3 (1 H), 82,2 (1 H) ppm.

Ejemplo de referencia 89**N-ciclopropil-4-{6-[(3-fluorofenil)sulfanil]-8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida**

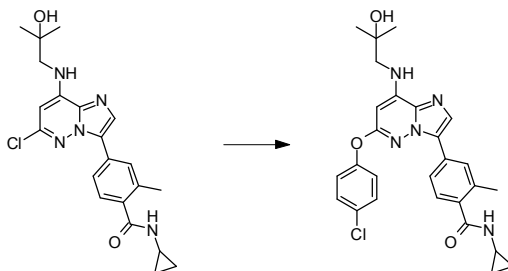
- 25 Se transformaron 300 mg (725 μ mol) de 4-{6-Cloro-8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 7a, de manera análoga al Ejemplo 51 usando 3-fluorobencenotiol para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 27,9 mg (7 %)

del compuesto del título.

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ= 04,9 (2H), 06,5 (2H), 11,2 (6H), 22,0 (3H), 27,9 (1H), 32,3 (2H), 47,1 (1 H), 62,9 (1 H), 70,4 (1 H), 71,2 (1 H), 73,3 (1 H), 74,3 (1 H), 74,6-75,3 (2H), 76,6 (1 H), 77,1 (1 H), 79,4 (1 H), 82,3 (1 H) ppm.

Ejemplo 90

5 4-{6-(4-Clorofenoxi)-8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida

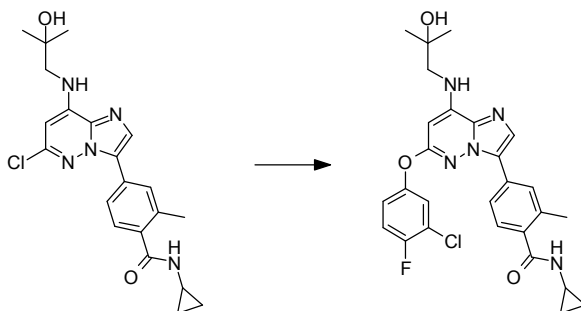


Se transformaron 50 mg (121 μmol) de 4-{6-Cloro-8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 7a, de manera análoga al Ejemplo 51 usando 4-clorofenol para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 14,5 mg (23 %) del compuesto del título.

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ= 04,7 (2H), 06,4 (2H), 11,6 (6H), 21,3 (3H), 27,7 (1H), 32,8 (2H), 47,4 (1 H), 61,8 (1 H), 70,0 (1 H), 71,7 (1 H), 73,0 (2H), 75,0 (2H), 76,4 (1 H), 77,3 (1H), 79,2 (1H), 82,2 (1H) ppm.

Ejemplo 91

15 4-{6-(3-Cloro-4-fluorofenoxi)-8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida

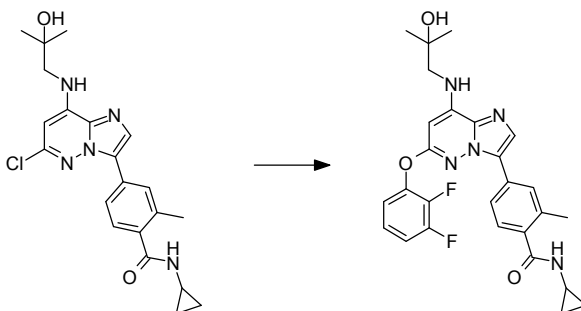


Se transformaron 50 mg (121 μmol) de 4-{6-Cloro-8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 7a, de manera análoga al Ejemplo 51 usando 3-cloro-4-fluorofenol para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 16,2 mg (24 %) del compuesto del título.

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ= 04,7 (2H), 06,4 (2H), 11,6 (6H), 21,3 (3H), 27,7 (1H), 32,8 (2H), 47,4 (1H), 61,8 (1H), 70,2 (1H), 71,8 (1H), 73,2 (1H), 75,1 (1H), 76,6 (2H), 77,2 (1H), 79,3 (1H), 82,2 (1H) ppm.

Ejemplo 92

25 N-ciclopropil-4-{6-(2,3-difluorofenoxi)-8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida

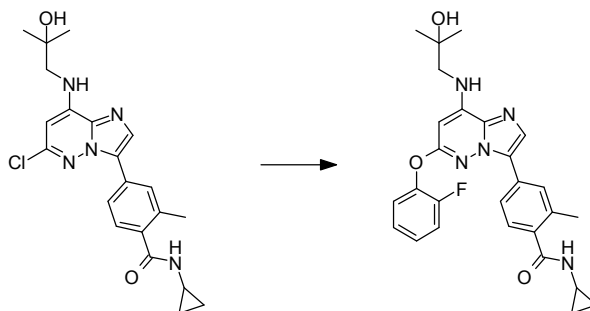


Se transformaron 50 mg (121 μ mol) de 4-{6-Cloro-8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 7a, de manera análoga al Ejemplo 51 usando 2,3-difluorofenol para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 5,8 mg (9 %) del compuesto del título.

¹H-RMN (CDCl₃ + CD₃OD): δ = 05,9 (2H), 08,5 (2H), 13,8 (6H), 22,4 (3H), 28,6 (1 H), 33,1 (2H), 59,8 (1H), 61,6 (1H), 65,3 (1H), 70,2-71,4 (3H), 71,7 (1H), 74,7 (1H), 76,1 (2H), ppm.

Ejemplo 93

N-ciclopropil-4-{6-(2-fluorofenoxi)-8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida

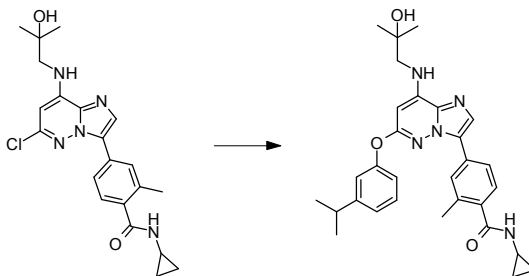


Se transformaron 50 mg (121 μ mol) de 4-{6-Cloro-8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 7a, de manera análoga al Ejemplo 51 usando 2-fluorofenol para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 4,2 mg (7 %) del compuesto del título.

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ = 04,6 (2H), 06,3 (2H), 11,7 (6H), 20,8 (3H), 24,6 (2H), 27,6 (1H), 47,5 (1H), 62,5 (1H), 70,3 (1H), 71,1 (1H), 72,4-74,5 (4H), 75,9 (1H), 76,7 (1H), 79,2 (1H), 82,1 (1 H) ppm.

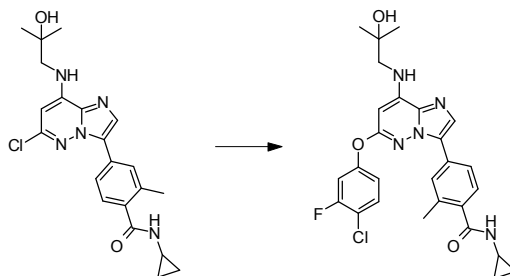
Ejemplo 94

N-ciclopropil-4-{8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]-6-(3-isopropilfenoxi)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida



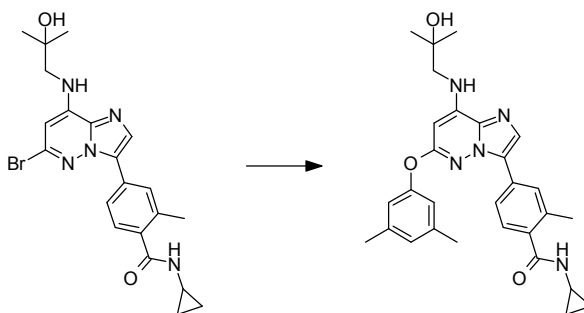
Se transformaron 50 mg (121 μ mol) de 4-{6-Cloro-8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 7a, de manera análoga al Ejemplo 51 usando 3-isopropilfenol para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 9,0 mg (14 %) del compuesto del título.

¹H-RMN (CDCl₃ + CD₃OD): δ = 05,8 (2H), 08,4 (2H), 12,2 (6H), 13,6 (6H), 22,4 (3H), 23,3 (1 H), 28,5 (1 H), 28,9 (1 H), 32,7 (2H), 58,8 (1 H), 61,5 (1 H), 64,4 (1 H), 70,2 (1H), 70,3 (1H), 71,0 (1H), 71,7 (1H), 73,1 (1H), 75,9 (1H), 76,4 (1H), 76,8 (1H) ppm.

Ejemplo 95**4-{6-(4-Cloro-3-fluorofenoxi)-8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida**

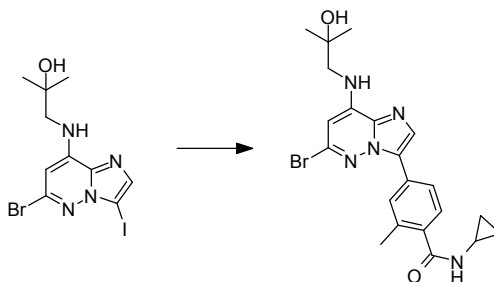
- 5 Se transformaron 50 mg (121 μ mol) de 4-{6-Cloro-8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 7a, de manera análoga al Ejemplo 51 usando 4-cloro-3-fluorofenol para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 4,0 mg (6 %) del compuesto del título.

10 $^1\text{H-RMN}$ ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$): $\delta =$ 06,0 (2H), 086 (2H), 13,7 (6H), 23,1 (3H), 23,4 (1 H), 28,7 (1 H), 32,9 (2H), 58,9 (1 H), 60,9 (1 H), 65,7 (1 H), 69,8 (1 H), 70,9 (1 H), 71,5 (1 H), 74,2 (1 H), 75,5 (1 H), 76,7 (2H) ppm.

Ejemplo 96**N-ciclopropil-4-{6-(3,5-dimetilfenoxi)-8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida**

- 15 Se transformaron 50 mg (109 μ mol) de 4-{6-bromo-8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 96a, de manera análoga al Ejemplo 51 usando 3,5-dimetilfenol para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 14,6 mg (27 %) del compuesto del título.

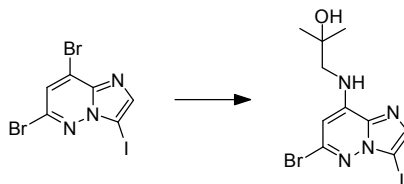
20 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): $\delta =$ 06,1 (2H), 08,7 (2H), 14,5 (6H), 22,8 (3H), 23,3 (6H), 28,9 (1 H), 33,1 (2H), 38,3 (1H), 58,6 (1H), 59,2 (1H), 65,9 (1H), 68,3 (2H), 68,7 (1H), 72,1 (1H), 76,3 (1H), 76,5 (1H), 77,3 (1H) ppm.

Ejemplo intermedio 96a**4-{6-bromo-8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida**

- 25 Se transformaron 809 mg (1,97 mmol) de 1-[(6-bromo-3-yodoimidazo[1,2-b]piridazin-8-il)amino]-2-metilpropan-2-ol, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 96b, de manera análoga al Ejemplo intermedio 1a usando N-ciclopropil-2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 659 mg (73 %) del compuesto del título.

Ejemplo intermedio 96b

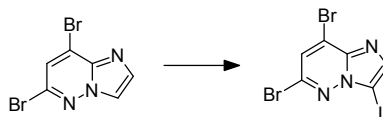
1-[(6-bromo-3-yodoimidazo[1,2-b]piridazin-8-il)amino]-2-metilpropan-2-ol



5 Se transformaron 1,0 g (2,48 mmol) de 6,8-dibromo-3-yodoimidazo[1,2-b]piridazina, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 96c, de manera análoga al Ejemplo intermedio 1b usando 1-amino-2-metilpropan-2-ol para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 915 mg (90 %) del compuesto del título.

Ejemplo intermedio 96c

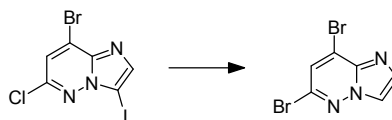
6,8-dibromo-3-yodoimidazo[1,2-b]piridazina



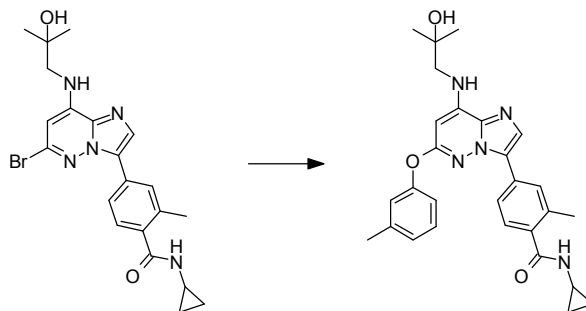
10 Una mezcla que comprende 3,64 g (10,5 mmol) de 6,8-dibromoimidazo[1,2-b]piridazina, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 96d, 2,8 g de N-yodosuccinimida, 72,6 ml de N,N-dimetilformamida se calentó a 60°C durante 3 horas. Se añadieron 1,4 g de N-yodosuccinimida, y el calentamiento se continuó durante otras 4 horas. La mayor parte del disolvente se retiró, se añadió agua y la mezcla se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se lavó con agua, solución de tiosulfato de sodio y se secó sobre sulfato de sodio. Después de la filtración y la retirada del disolvente, el residuo se purificó mediante cromatografía para dar 3,64 g (86 %) del compuesto del título.

Ejemplo intermedio 96d

6,8-dibromoimidazo[1,2-b]piridazina



20 Una mezcla de 5,0 (14,0 mmol) de 8-bromo-6-cloro-3-yodoimidazo[1,2-b]piridazina, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 1c, 30 ml de solución de bromuro de hidrógeno en ácido acético (33 %) se agitó a 120°C durante 1 hora a irradiación por microondas. La mezcla se vertió en agua y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se lavó con tiosulfato de sodio y solución de carbonato ácido de sodio y se secó sobre sulfato de sodio. Después de la filtración y la retirada del disolvente, el residuo se purificó mediante cromatografía para dar 3,0 g (78 %) del compuesto del título.

Ejemplo 97**N-ciclopropil-4-{8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]-6-(3-metilfenoxi)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida**

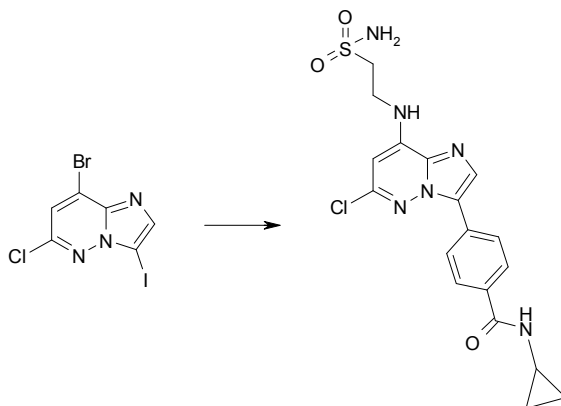
30 Se transformaron 50 mg (109 µmol) de 4-{6-bromo-8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 96a, de manera análoga al

Ejemplo 51 usando 3-metilfenol para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 17,1 mg (32 %) del compuesto del título.

^1H -RMN (CDCl_3): δ = 06,1 (2H), 08,7 (2H), 14,6 (6H), 22,6 (3H), 23,7 (3H), 28,9 (1 H), 33,1 (2H), 58,7 (1H), 59,4 (1H), 66,1 (1H), 69,8-70,9 (3H), 71,9 (1H), 72,9 (1H), 75,9 (1H), 76,3 (1H), 77,0 (1H) ppm.

5 Ejemplo de referencia 98

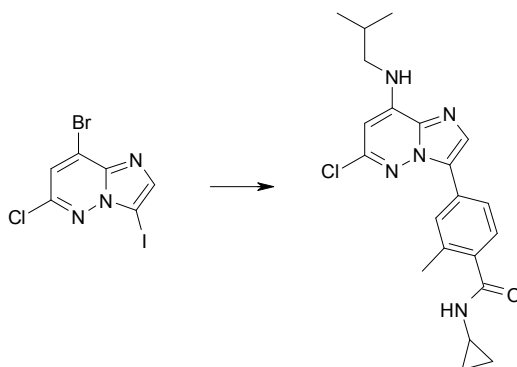
4-{6-Cloro-8-[(2-sulfamoiletil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropilbenzamida



Se combinaron 8-Bromo-6-cloro-3-yodoimidazo[1,2-b]piridazina (0,3 mmol) de, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 1c, clorhidrato de 2-aminoetansulfonamida (1:1) (0,3 mmol, 1,0 equiv.) y DIPEA (3 equiv., 157 μl) con 3 ml de NMP en un vial sellado y se calentó a 160 $^{\circ}\text{C}$ a irradiación por microondas durante 30 min. Después de enfriar, se añadieron ácido [4-(ciclopropilcarbamoyl)fenil]borónico (1,2 equiv., 74 mg), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (0,2 equiv., 49 mg) y carbonato de potasio (3 equiv., 900 μl , 1M en agua), y la mezcla se calentó a 80 $^{\circ}\text{C}$ durante la noche. Después de enfriar, la solución se filtró y se sometió a HPLC preparativa para dar 4-{6-cloro-8-[(2-sulfamoiletil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropilbenzamida (45 mg, 35 %): UPLC-MS: TR = = 09,2 min; m/z (ES+) 4359, [MH $^{+}$]; PM requerido = 4349,.

Ejemplo intermedio 99

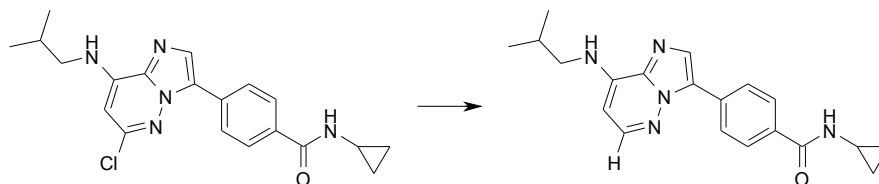
4-{6-Cloro-8-[(2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida



Se transformaron 6 g (16,7 mmol) de 8-Bromo-6-cloro-3-yodoimidazo[1,2-b]piridazina, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 1c, de manera análoga al Ejemplo 98 usando 2-metilpropan-1-amina y N-ciclopropil-2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 1,27 g (19 %) del compuesto del título.

UPLC-MS: TR = 13,2 min; m/z (ES+) 3989, [MH $^{+}$]; PM requerido = 3979,.

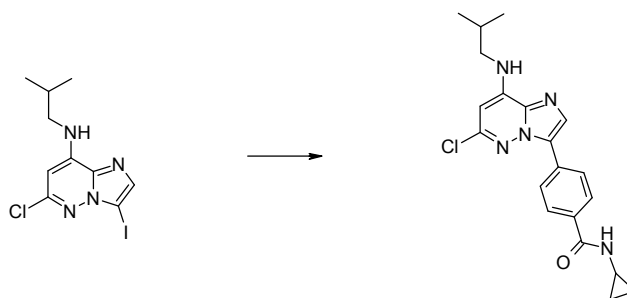
^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$): δ = 05,0 (2H), 06,5 (2H), 09,0 (6H), 19,6 (1H), 23,5 (3H), 28,0 (1H), 31,2 (2H), 62,9 (1H), 73,6 (1H), 78,4 (1H), 79,1 (1H), 79,6 (1H), 79,9 (1H), 82,9 (1H) ppm.

Ejemplo 100**N-ciclopropil-4-{8-[(2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}benzamida**

Se disolvieron 100 mg (260 μ mol) de 4-{6-cloro-8-[(2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 100a, en 50 ml de etanol y se sometió a flujo de hidrogenación usando un H-Cube con cartucho de Pd/C 10 % CATCATA 30 a 30°C, 1 MPa y 0,8 ml/min de flujo. La purificación mediante RP-HPLC produjo 21,1 mg (23 %) del compuesto del título.

UPLC-MS: TR = 13,2 min; m/z (ES+) 3989, [MH⁺]; PM requerido = 3979,.

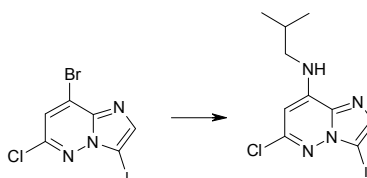
¹H-RMN (DMSO-d₆): δ = 05,0 (2H), 06,5 (2H), 09,0 (6H), 19,6 (1H), 23,5 (3H), 28,0 (1H), 31,2 (2H), 62,9 (1H), 73,6 (1H), 78,4 (1H), 79,1 (1H), 79,6 (1H), 79,9 (1H), 82,9 (1H) ppm.

Ejemplo intermedio 100a**4-{6-cloro-8-[(2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropilbenzamida**

Se combinaron 1 mmol de 6-cloro-3-yodo-N-(2-metilpropil)imidazo[1,2-b]piridazin-8-amina (10 ml, 0,1 M en NMP), que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 100b, 1,5 mmol de ácido [4-(ciclopropilcarbamoil)fenil]borónico, 0,2 mmol de Pd(dppf)Cl₂ y 3 mmol de carbonato de potasio (3 ml, 1M en agua, 3 equiv.) en un vial sellado y se calentó a 150 °C durante 180 min. Después de enfriar, la mezcla se trató con agua y se extrajo con acetato de etilo, las fases orgánicas combinadas se secaron y se concentraron, se purificaron mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (Acetato de etilo:Éter de petróleo 1:5) para dar 115 mg (30 %) del compuesto del título.

UPLC-MS: TR = 12,9 min; m/z (ES+) 3849, [MH⁺]; PM requerido 3839,.

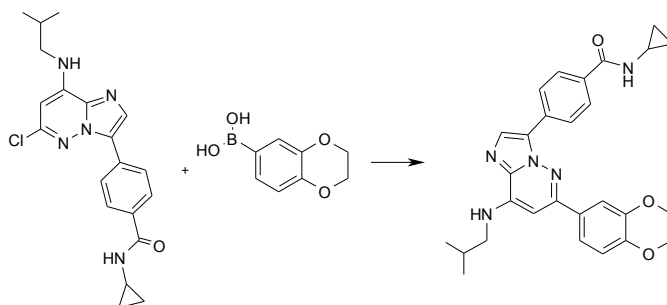
¹H-RMN (DMSO-d₆): δ = 06,0 (2H), 07,2 (2H), 09,3 (6H), 20, (1H), 28,7 (1H), 33,4 (2H), 63,3 (1H), 79,2 (1H), 80,7 (2H), 81,6 (2H), 84,8 (1H) ppm.

Ejemplo intermedio 100b**6-cloro-3-yodo-N-(2-metilpropil)imidazo[1,2-b]piridazin-8-amina**

A una solución de 200 mg (0,558 mmol) de 8-bromo-6-cloro-3-yodoimidazo[1,2-b]piridazina, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 1c, en 4 ml de N,N-dimetilformamida, se le añadieron 122 mg de 2-metilpropan-1-amina y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con diclorometano y metanol. La fase orgánica se lavó con agua y se secó sobre sulfato de sodio. Después de la filtración y la retirada del disolvente, el residuo se purificó mediante cromatografía para dar 188 mg (96 %) del compuesto del título.

UPLC-MS: TR = 13,6 min; m/z (ES+) 3516, [MH⁺]; PM requerido 3506,.

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ = 10,4 (6H), 20,0 (1 H), 31,3 (2H), 60,0 (1 H), 72,7 (1 H), 75,3 (1 H) ppm.

Ejemplo de referencia 101**3-[4-(2-Ciclopropil-1H-imidazol-5-il)fenil]-6-etenil-N-(3,3,3-trifluoropropil)imidazo[1,2-b]piridazin-8-amina**

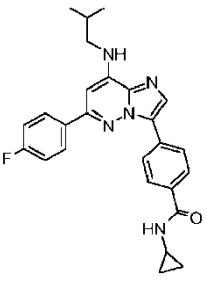
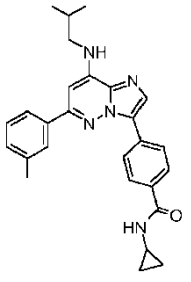
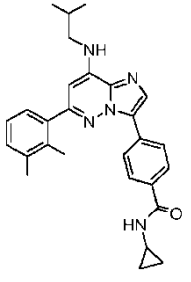
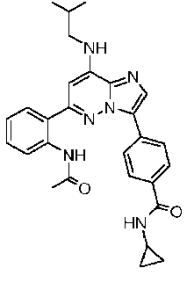
Se combinaron 0,1 mmol de 4-[6-cloro-8-[(2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]-N-ciclopropilbenzamida (1 ml, 0,1 M en NMP), que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 100a, 0,4 mmol de ácido 2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-ilborónico (0,8 ml, 0,5 M en NMP, 4 equiv.), 0,02 mmol de Pd(dppf)Cl₂ (0,3 equiv., 800 µl, 0,0375 M en NMP) y 0,3 mmol de carbonato de potasio (0,3 ml, 1M en agua, 3 equiv.) en un vial sellado y se calentó a 150 °C a irradiación por microondas durante 90 min. Después de enfriar, la solución se filtró y se sometió a HPLC preparativa para dar 4,2 mg (8 %) del compuesto del título.

UPLC-MS: TR = 13,4 min; m/z (ES+) 4846, [MH⁺]; PM requerido = 4836,.

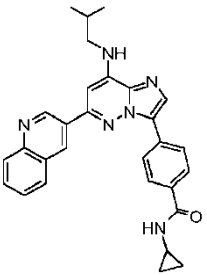
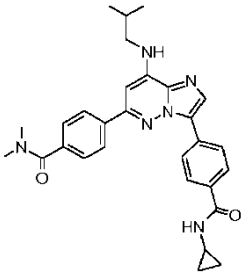
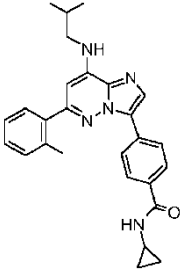
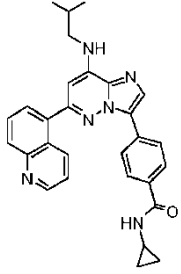
Los siguientes ejemplos de compuestos se prepararon de manera análoga al procedimiento descrito anteriormente usando el intermediario apropiado y el bloque molecular ácido borónico apropiado [los datos de CL-EM como por ejemplo tiempo de retención (TA en min) o pico de masa observada se recogieron usando el Procedimiento CL-EM A salvo que se especifique lo contrario]:

Ejemplos de referencia	Estructura	Nombre	Datos analíticos
102		N-ciclopropil-4-{8-[(2-metilpropil)amino]-6-(naftalen-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}benzamida	TR = 14,7 PM encontrado = 476,6 PM calc = 475,6
103		N-ciclopropil-4-{6-[3-(hidroximetil)fenil]-8-[(2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}benzamida	TR = 11,8 PM _{encontrado} = 4566, PM _{calculado} = 4556,

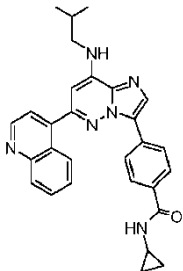
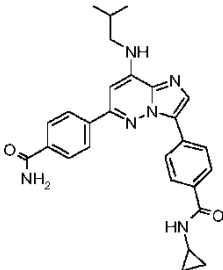
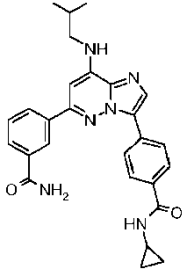
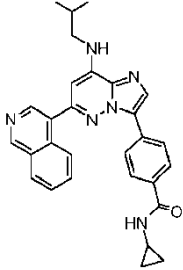
(continuación)

Ejemplos de referencia	Estructura	Nombre	Datos analíticos
104		N-ciclopropil-4-{6-(4-fluorofenil)-8-[(2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}benzamida	TR = 13,9 PM _{encontrado} = 4445, PM _{calculado} = 4435,
105		N-ciclopropil-4-{6-(3-metilfenil)-8-[(2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}benzamida	TR = 14,4 PM _{encontrado} = 4406, PM _{calculado} = 4396,
106		N-ciclopropil-4-{6-(2,3-dimetilfenil)-8-[(2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}benzamida	TR = 14,6 PM _{encontrado} = 4546, PM _{calculado} = 4536,
107		4-{6-[2-(Acetilamino)fenil]-8-[(2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropilbenzamida	TR = 12,2 PM _{encontrado} = 4836, PM _{calculado} = 4826,

(continuación)

Ejemplos de referencia	Estructura	Nombre	Datos analíticos
108		N-ciclopropil-4-{8-[(2-metilpropil)amino]-6-(quinolin-3-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}benzamida	TR = 13,2 PM _{encontrado} = 4776, PM _{calculado} = 4766,
109		4-{3-[4-(Ciclopropilcarbamoil)fenil]-8-[(2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-N,N-dimetilbenzamida	TR = 11,9 PM _{encontrado} = 4976, PM _{calculado} = 4966,
110		N-ciclopropil-4-{6-(2-metilfenil)-8-[(2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}benzamida	TR = 14,1 PM _{encontrado} = 4406, PM _{calculado} = 4396,
111		N-ciclopropil-4-{8-[(2-metilpropil)amino]-6-(quinolin-5-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}benzamida	TR = 11,8 PM _{encontrado} = 4776, PM _{calculado} = 4766,

(continuación)

Ejemplos de referencia	Estructura	Nombre	Datos analíticos
112		N-ciclopropil-4-{8-[(2-metilpropil)amino]-6-(quinolin-4-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}benzamida	TR = 12,3 PM _{encontrado} = 4776, PM _{calculado} = 4766,
113		4-{6-(4-Carbamoilfenil)-8-[(2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropilbenzamida	TR = 11,0 PM _{encontrado} = 4696, PM _{calculado} = 4686,
114		4-{6-(3-Carbamoilfenil)-8-[(2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropilbenzamida	TR = 11,1 PM _{encontrado} = 4696, PM _{calculado} = 4686,
115		N-ciclopropil-4-{6-(isoquinolin-4-il)-8-[(2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}benzamida	TR = 12,1 PM _{encontrado} = 4776, PM _{calculado} = 4766,

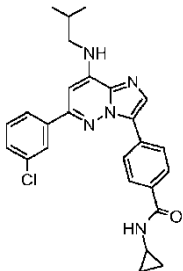
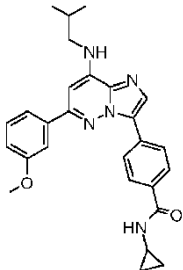
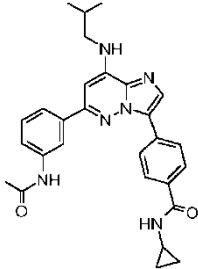
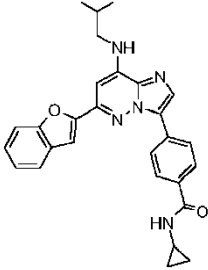
(continuación)

Ejemplos de referencia	Estructura	Nombre	Datos analíticos
116		4,4'-(8-[(2-Metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3,6-diil)bis(N-ciclopropilbenzamida)	TR = 12,1 PM _{encontrado} = 5096, PM _{calculado} = 5086,
117		N-ciclopropil-4-{8-[(2-metilpropil)amino]-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}benzamida	TR = 11,2 PM _{encontrado} = 4305, PM _{calculado} = 4295,
118		N-ciclopropil-4-{6-(isoquinolin-5-il)-8-[(2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}benzamida	TR = 10,9 PM _{encontrado} = 4776, PM _{calculado} = 4766,
119		3-{3-[4-(Ciclopropilcarbamoil)fenil]-8-[(2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-N-metilbenzamida	TR = 11,6 PM _{encontrado} = 4836, PM _{calculado} = 4826,

(continuación)

Ejemplos de referencia	Estructura	Nombre	Datos analíticos
120		4-{3-[4-(Ciclopropilcarbamoil)fenil]-8-[(2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-N-(propan-2-il)benzamida	TR = 12,5 PM _{encontrado} = 5116, PM _{calculado} = 5106,
121		N-ciclopropil-4-{8-[(2-metilpropil)amino]-6-(tiofen-2-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}benzamida	TR = 13,6 PM _{encontrado} = 4326, PM _{calculado} = 4316,
122		N-ciclopropil-4-{8-[(2-metilpropil)amino]-6-(tiofen-3-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}benzamida	TR = 13,5 PM _{encontrado} = 4326, PM _{calculado} = 4316,
123		N-ciclopropil-4-{8-[(2-metilpropil)amino]-6-[4-(trifluorometil)fenil]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}benzamida	TR = 14,9 PM _{encontrado} = 4945, PM _{calculado} = 4935,

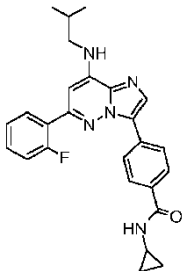
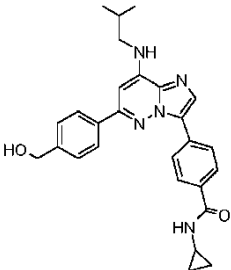
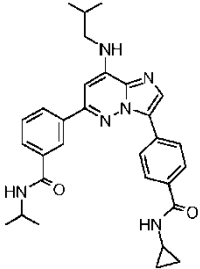
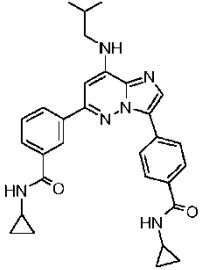
(continuación)

Ejemplos de referencia	Estructura	Nombre	Datos analíticos
124		4-{6-(3-Clorofenil)-8-[(2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropilbenzamida	TR = 14,8 PM _{encontrado} = 4610, PM _{calculado} = 4600,
125		N-ciclopropil-4-{6-(3-metoxifenil)-8-[(2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}benzamida	TR = 13,8 PM _{encontrado} = 4566, PM _{calculado} = 4556,
126		4-{6-[3-(Acetilamino)fenil]-8-[(2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropilbenzamida	TR = 11,9 PM _{encontrado} = 4836, PM _{calculado} = 4826,
127		4-{6-(1-Benzofuran-2-il)-8-[(2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropilbenzamida	TR = 14,8 PM _{encontrado} = 4665, PM _{calculado} = 4655,

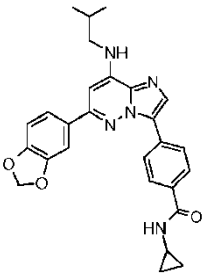
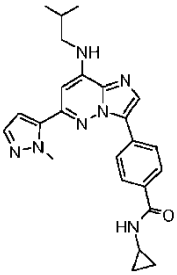
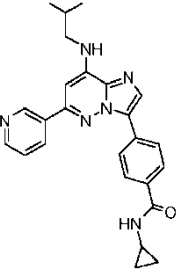
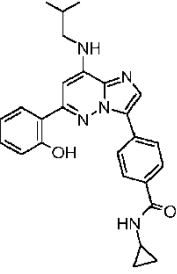
(continuación)

Ejemplos de referencia	Estructura	Nombre	Datos analíticos
128		N-ciclopropil-4-{6-(3-fluorofenil)-8-[(2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}benzamida	TR = 14,0 PM _{encontrado} = 4445, PM _{calculado} = 4435,
129		N-ciclopropil-4-{6-(2-metoxifenil)-8-[(2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}benzamida	TR = 13,4 PM _{encontrado} = 4566, PM _{calculado} = 4556,
130		4-{6-(Bifenil-4-il)-8-[(2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropilbenzamida	TR = 15,6 PM _{encontrado} = 5026, PM _{calculado} = 5016,
131		N-ciclopropil-4-{6-(2,3-diclorofenil)-8-[(2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}benzamida	TR = 14,9 PM _{encontrado} = 4954, PM _{calculado} = 4944,

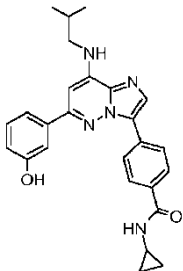
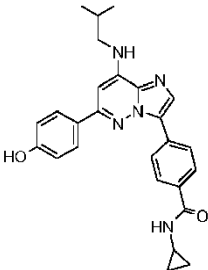
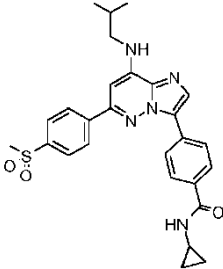
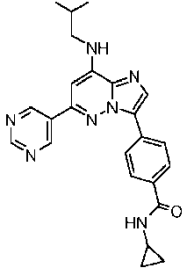
(continuación)

Ejemplos de referencia	Estructura	Nombre	Datos analíticos
132		N-ciclopropil-4-{6-(2-fluorofenil)-8-[(2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}benzamida	TR = 13,8 PM _{encontrado} = 4445, PM _{calculado} = 4435,
133		N-ciclopropil-4-{6-[4-(hidroximetil)fenil]-8-[(2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}benzamida	TR = 11,7 PM _{encontrado} = 4566, PM _{calculado} = 4556,
134		3-{3-[4-(Ciclopropilcarbamoil)fenil]-8-[(2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-N-(propan-2-il)benzamida	TR = 12,6 PM _{encontrado} = 5116, PM _{calculado} = 5106,
135		N-ciclopropil-3-{3-[4-(ciclopropilcarbamoil)fenil]-8-[(2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-6-il}benzamida	TR = 12,1 PM _{encontrado} = 5096, PM _{calculado} = 5086,

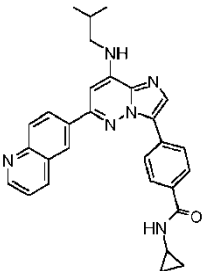
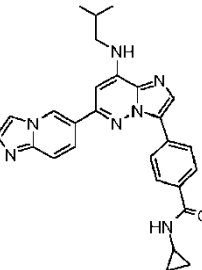
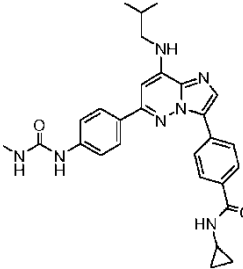
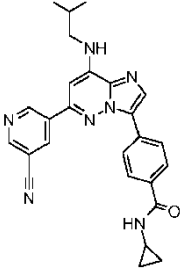
(continuación)

Ejemplos de referencia	Estructura	Nombre	Datos analíticos
136		4-{6-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-8-[(2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropilbenzamida	TR = 13,4 PM _{encontrado} = 4705, PM _{calculado} = 4695,
137		N-ciclopropil-4-{8-[(2-metilpropil)amino]-6-(1-metil-1H-pirazol-5-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}benzamida	TR = 11,9 PM _{encontrado} = 4305, PM _{calculado} = 4295,
138		N-ciclopropil-4-{8-[(2-metilpropil)amino]-6-(piridin-3-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}benzamida	TR = 11,1 PM _{encontrado} = 4275, PM _{calculado} = 4265,
139		N-ciclopropil-4-{6-(2-hidroxifenil)-8-[(2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}benzamida	TR = 13,5 PM _{encontrado} = 4425, PM _{calculado} = 4415,

(continuación)

Ejemplos de referencia	Estructura	Nombre	Datos analíticos
140		N-ciclopropil-4-{6-(3-hidroxifenil)-8-[(2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}benzamida	TR = 12,1 PM _{encontrado} = 4425, PM _{calculado} = 4415,
141		N-ciclopropil-4-{6-(4-hidroxifenil)-8-[(2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}benzamida	TR = 11,8 PM _{encontrado} = 4425, PM _{calculado} = 4415,
142		N-ciclopropil-4-{8-[(2-metilpropil)amino]-6-[4-(metilsulfonyl)fenil]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}benzamida	TR = 12,1 PM _{encontrado} = 5046, PM _{calculado} = 5036,
143		N-ciclopropil-4-{8-[(2-metilpropil)amino]-6-(pirimidin-5-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}benzamida	TR = 11,3 PM _{encontrado} = 4285, PM _{calculado} = 4275,

(continuación)

Ejemplos de referencia	Estructura	Nombre	Datos analíticos
144		N-ciclopropil-4-{8-[(2-metilpropil)amino]-6-(quinolin-6-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}benzamida	TR = 12,1 PM _{encontrado} = 4776, PM _{calculado} = 4766,
145		N-ciclopropil-4-{6-(imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-8-[(2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}benzamida	TR = 08,4 PM _{encontrado} = 4665, PM _{calculado} = 4655,
146		N-ciclopropil-4-{6-[4-[(metilcarbamoil)amino]fenil]-8-[(2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}benzamida	TR = 11,3 PM _{encontrado} = 4986, PM _{calculado} = 4976,
147		4-{6-(5-Cianopiridin-3-il)-8-[(2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropilbenzamida	TR = 12,3 PM _{encontrado} = 4525, PM _{calculado} = 4515,

(continuación)

Ejemplos de referencia	Estructura	Nombre	Datos analíticos
148		N-ciclopropil-4-{6-[4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil]-8-[(2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}benzamida	TR = 12,6 PM _{encontrado} = 5086, PM _{calculado} = 5076,
149		5-{3-[4-(Ciclopropilcarbamoil)fenil]-8-[(2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-N-metilpiridin-2-carboxamida	TR = 11,8 PM _{encontrado} = 4846, PM _{calculado} = 4836,
150		N-ciclopropil-4-{6-[4-[(dimetilcarbamoil)amino]fenil]-8-[(2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}benzamida	TR = 11,8 PM _{encontrado} = 5126, PM _{calculado} = 5116,
151		N-ciclopropil-4-{8-[(2-metilpropil)amino]-6-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-5-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}benzamida	TR = 10,7 PM _{encontrado} = 4825, PM _{calculado} = 4815,

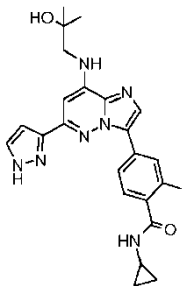
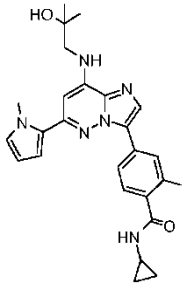
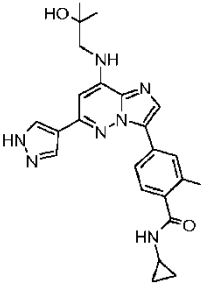
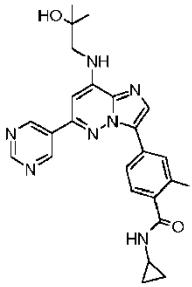
(continuación)

Ejemplos de referencia	Estructura	Nombre	Datos analíticos
152		N-ciclopropil-4-{8-[(2-metilpropil)amino]-6-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-3-il}benzamida	TR = 13,9 PM _{encontrado} = 4265, PM _{calculado} = 4255,
153		N-ciclopropil-4-{6-[3-(hidroximetil)fenil]-8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida	TR = 10,0 PM _{encontrado} = 4866, PM _{calculado} = 4856,
154		N-ciclopropil-4-{8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida	TR = 09,3 PM _{encontrado} = 4605, PM _{calculado} = 4595,
155		N-ciclopropil-4-{6-[4-(hidroximetil)fenil]-8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida	TR = 09,7 PM _{encontrado} = 4866, PM _{calculado} = 4856,

(continuación)

Ejemplos de referencia	Estructura	Nombre	Datos analíticos
156		N-ciclopropil-4-{8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]-6-(piridin-3-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida	TR = 09,1 PM _{encontrado} = 4575, PM _{calculado} = 4565,
157		N-ciclopropil-4-{6-(furan-3-il)-8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida	TR = 10,9 PM _{encontrado} = 4465, PM _{calculado} = 4455,
158		N-ciclopropil-4-{6-(6-etoxipiridin-3-il)-8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida	TR = 12,0 PM _{encontrado} = 5016, PM _{calculado} = 5006,
159		N-ciclopropil-4-{6-(3,5-dimetil-1,2-oxazol-4-il)-8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida	TR = 10,6 PM _{encontrado} = 4756, PM _{calculado} = 4746,

(continuación)

Ejemplos de referencia	Estructura	Nombre	Datos analíticos
160		N-ciclopropil-4-{8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]-6-(1H-pirazol-3-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida	TR = 09,0 PM _{encontrado} = 4465, PM _{calculado} = 4455,
161		N-ciclopropil-4-{8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]-6-(1-metil-1H-pirrol-2-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida	TR = 11,2 PM _{encontrado} = 4596, PM _{calculado} = 4586,
162		N-ciclopropil-4-{8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]-6-(1H-pirazol-4-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida	TR = 08,4 PM _{encontrado} = 4465, PM _{calculado} = 4455,
163		N-ciclopropil-4-{8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]-6-(pirimidin-5-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida	TR = 09,4 PM _{encontrado} = 4585, PM _{calculado} = 4575,

(continuación)

Ejemplos de referencia	Estructura	Nombre	Datos analíticos
164		N-ciclopropil-4-{8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]-6-(2-metilpiridin-4-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida	TR = 08,0 PM _{encontrado} = 4716, PM _{calculado} = 4706,
165		N-ciclopropil-4-{6-[4-fluoro-3-(hidroximetil)fenil]-8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida	TR = 10,4 PM _{encontrado} = 5046, PM _{calculado} = 5036,
166		N-ciclopropil-4-{6-(3,6-dihidro-2 H-piran-4-il)-8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida	TR = 10,6 PM _{encontrado} = 4626, PM _{calculado} = 4616,

Los siguientes ejemplos de compuestos se prepararon de manera análoga al procedimiento descrito para el ejemplo 51 usando el bloque molecular alcohol o tiol apropiado [los datos de CL-EM como por ejemplo tiempo de retención (TA en min) o pico de masa observada se recogieron usando el Procedimiento CL-EM A salvo que se especifique lo contrario]:

5

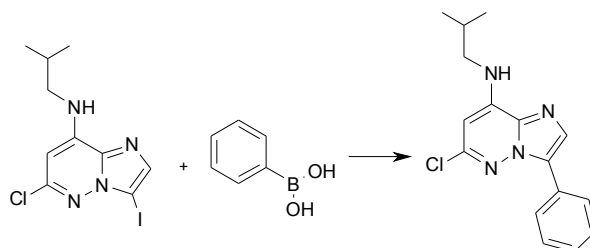
Ejemplos de referencia	Estructura	Nombre	Datos analíticos
167		N-ciclopropil-4-{8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]-6-(quinolin-5-iloxi)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida	TR = 10,3 PM _{encontrado} = 5236, PM _{calculado} = 5226,

(continuación)

Ejemplos de referencia	Estructura	Nombre	Datos analíticos
168		N-ciclopropil-4-{8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]-6-(quinolin-6-iloxi)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida	TR = 09,9 PM _{encontrado} = 5236, PM _{calculado} = 5226,
169		N-ciclopropil-2-metil-4-{6-(quinolin-6-iloxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}benzamida	TR = 11,7 PM _{encontrado} = 5476, PM _{calculado} = 5466,
170		N-ciclopropil-2-metil-4-{6-(quinolin-5-iloxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}benzamida	TR = 12,0 PM _{encontrado} = 5476, PM _{calculado} = 5466,
171		4-{6-(ciclohexilsulfanil)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida	TR = 15,1 PM _{encontrado} = 5186, PM _{calculado} = 5176,
172		4-{6-(ciclohexilsulfanil)-8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida	TR = 13,6 PM _{encontrado} = 4947, PM _{calculado} = 4937,

(continuación)

Ejemplos de referencia	Estructura	Nombre	Datos analíticos
173		N-ciclopropil-4-{8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]-6-(piridin-3-iloxi)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida	TR = 09,6 PM _{encontrado} = 4736, PM _{calculado} = 4726,
174		N-ciclopropil-2-metil-4-{6-(piridin-3-iloxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}benzamida	TR = 11,4 PM _{encontrado} = 4975, PM _{calculado} = 4965,

Ejemplo de referencia 175**3-[4-(2-Ciclopropil-1H-imidazol-5-il)fenil]-6-etenil-N-(3,3,3-trifluoropropil)imidazo[1,2-b]piridazin-8-amina**

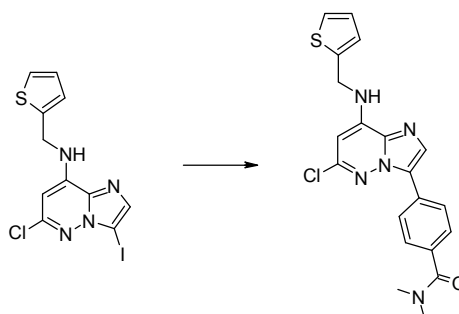
- 5 Se transformaron 52 mg (150 μ mol) de 6-cloro-3-yodo-N-(2-metilpropil)imidazo[1,2-b]piridazin-8-amina, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 100b, de manera análoga al Ejemplo intermedio 1a usando ácido fenilborónico para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 7,4 mg (17 %) del compuesto del título.
UPLC-MS: TR = 15,0 min; m/z (ES+) 3018, [MH⁺]; requerido
PM = 3008,.
- 10 Los siguientes ejemplos de compuestos se prepararon de manera análoga al procedimiento que se ha descrito usando el bloque molecular ácido borónico apropiado [los datos de CL-EM como por ejemplo tiempo de retención (TA en min) o pico de masa observada se recogieron usando el Procedimiento CL-EM A salvo que se especifique lo contrario]:

Ejemplos de referencia	Estructura	Nombre	Datos analíticos
176		4-{6-Cloro-8-[(2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}benzamida	TR = 11,7 PM _{encontrado} = 3448, PM _{calculado} = 3438,

(continuación)

Ejemplos de referencia	Estructura	Nombre	Datos analíticos
177		4-{6-Chloro-8-[(2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropilbenzamida	TR = 12,9 PM _{encontrado} = 3849, PM _{calculado} = 3839,
178		4-{6-Chloro-8-[(2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-metilbenzamida	TR = 12,2 PM _{encontrado} = 3588, PM _{calculado} = 3578,
179		4-{6-Chloro-8-[(2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-(propan-2-il)benzamida	TR = 13,4 PM _{encontrado} = 3869, PM _{calculado} = 3859,
180		2-Chloro-4-{6-cloro-8-[(2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-metilbenzamida	TR = 12,7 PM _{encontrado} = 3933, PM _{calculado} = 3923,
181		2-Chloro-4-{6-cloro-8-[(2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropilbenzamida	TR = 13,4 PM _{encontrado} = 4193, PM _{calculado} = 4183,
182		4-{6-Chloro-8-[(2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-fluoro-N-(propan-2-il)benzamida	TR = 14,2 PM _{encontrado} = 4049, PM _{calculado} = 4039,

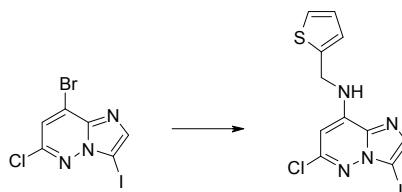
183		6-Cloro-3-[3-(ciclopropilamino)-1,2-benzoxazol-6-il]-N-(2-metilpropil)imidazo[1,2-b]piridazin-8-amina	TR = 14,0 PM _{encontrado} = 3979, PM _{calculado} = 3969,
184		6-Cloro-3-[4-(2-ciclopropil-1H-imidazol-5-il)fenil]-N-(2-metilpropil)imidazo[1,2-b]piridazin-8-amina	TR = 09,5 PM _{encontrado} = 4079, PM _{calculado} = 4069,

Ejemplo de referencia 185**4-{6-Cloro-8-[(tiofen-2-ilmetil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N,N-dimetilbenzamida**

- 5 Se transformaron 117 mg (300 μ mol) de 6-cloro-3-yodo-N-(tiofen-2-ilmetil)imidazo[1,2-b]piridazin-8-amina, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 185a, de manera análoga al Ejemplo intermedio 100a usando ácido [4-(dimetilcarbamoil)fenil]borónico para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 15 mg (12 %) del compuesto del título. UPCL-EM: TA = 1,25 min; m/z (ES+) 412,9 [MH⁺]; PM requerido 411,9.

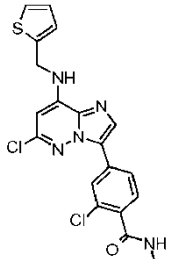
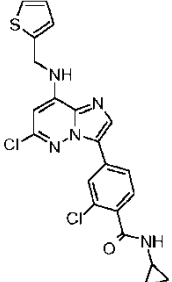
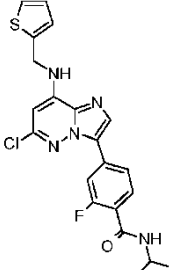
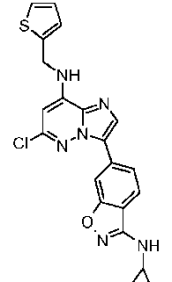
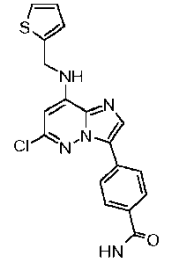
Ejemplo intermedio 185a

- 10 6-cloro-3-yodo-N-(tiofen-2-ilmetil)imidazo[1,2-b]piridazin-8-amina



Se preparó 6-cloro-3-yodo-N-(tiofen-2-ilmetil)imidazo[1,2-b]piridazin-8-amina de manera análoga al Ejemplo 100b usando 1-(tiofen-2-il)metanamina, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 1c para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 80 % del compuesto del título.

- 15 Los siguientes ejemplos de compuestos se prepararon de manera análoga al procedimiento descrito para el ejemplo 185 usando el bloque molecular ácido borónico apropiado [los datos de CL-EM como por ejemplo tiempo de retención (TA en min) o pico de masa observada se recogieron usando el Procedimiento CL-EM A salvo que se especifique lo contrario]:

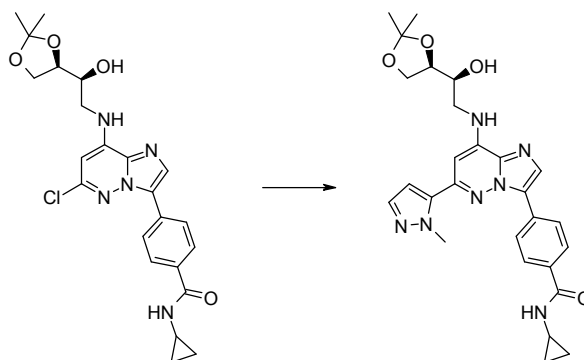
Ejemplos de referencia	Estructura	Nombre	Datos analíticos
186		2-Cloro-4-{6-cloro-8-[(tiofen-2-ilmetil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-metilbenzamida	TR = 12,4 PM _{encontrado} = 4333, PM _{calculado} = 4323,
187		2-Cloro-4-{6-cloro-8-[(tiofen-2-ilmetil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropilbenzamida	TR = 13,1 PM _{encontrado} = 4594, PM _{calculado} = 4584,
188		4-{6-Cloro-8-[(tiofen-2-ilmetil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-fluoro-N-(propan-2-il)benzamida	TR = 14,0 PM _{encontrado} = 4449, PM _{calculado} = 4439,
189		6-Cloro-3-[3-(ciclopropilamino)-1,2-benzoxazol-6-il]-N-(tiofen-2-ilmetil)imidazo[1,2-b]piridazin-8-amina	TR = 13,7 PM _{encontrado} = 4379, PM _{calculado} = 4369,
190		4-{6-Cloro-8-[(tiofen-2-ilmetil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-metilbenzamida	TR = 14,5 PM _{encontrado} = 3989, PM _{calculado} = 3979,

(continuación)

Ejemplos de referencia	Estructura	Nombre	Datos analíticos
191		4-{6-Cloro-8-[(tiofen-2-ilmetil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}benzamida	TR = 11,4 PM _{encontrado} = 3849, PM _{calculado} = 3839,

Ejemplo de referencia 192

N-ciclopropil-4-[8-({(2S)-2-[(4R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]-2-hidroxietil}amino)-6-(1-metil-1H-pirazol-5-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}benzamida

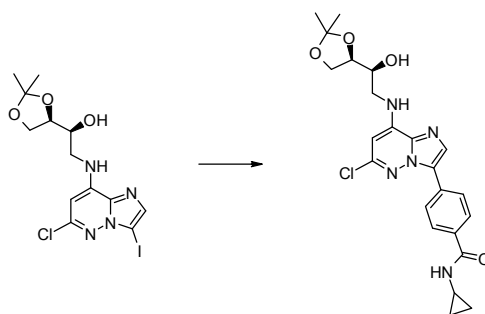


A una mezcla de 52 mg (94 μ mol) de 4-[6-cloro-8-({(2S)-2-[(4R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]-2-hidroxietil}amino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]-N-ciclopropilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 192a, 33 mg de ácido (1-metil-1H-pirazol-5-il)borónico, 6,5 mg de *tetraquis*(trifenilfosfin)paladio en 1 ml de etanol y 1 ml de tolueno se le añadió 0,26 ml de una solución acuosa de bicarbonato de sodio 10 % y la mezcla se agitó a 120°C durante 2 horas a irradiación por microondas. Después la mezcla se filtró, el disolvente se retiró y el residuo se purificó mediante cromatografía para dar 36 mg de los compuestos del título.

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ = 04,9-06,8 (4H), 12,4 (3H), 13,2 (3H), 26,2 (1 H), 33,1 - 39,5 (3H), 36,0 - 40,5 (3H), 41,2 (3H), 65,4 (1 H), 68,5 (1 H), 73,1 (1 H) 79,0 (2H), 80,7 (1 H), 81,8 (2H), 84,5 (1 H), ppm.

Ejemplo intermedio 192a

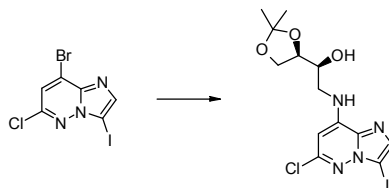
4-[6-cloro-8-({(2S)-2-[(4R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]-2-hidroxietil}amino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]-N-ciclopropilbenzamida



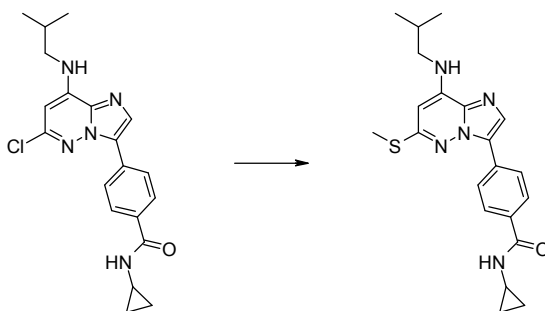
Se transformaron 300 mg (684 μ mol) de (1S)-2-[(6-cloro-3-yodoimidazo[1,2-b]piridazin-8-il)amino]-1-[(4R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]etanol, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 192b, de manera análoga al Ejemplo intermedio 1a usando ácido [4-(ciclopropilcarbamoil)fenil]borónico para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 17 mg (5 %) del compuesto del título.

Ejemplo intermedio 192b

(1S)-2-[(6-cloro-3-yodoimidazo[1,2-b]piridazin-8-il)amino]-1-[(4R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]etanol



- 5 Se transformaron 700 mg (1,95 mmol) de 8-bromo-6-cloro-3-yodoimidazo[1,2-b]piridazina, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 1c, de manera análoga al Ejemplo intermedio 1b usando (1S)-2-amino-1-[(4R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]etanol para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 512 mg (60 %) del compuesto del título.

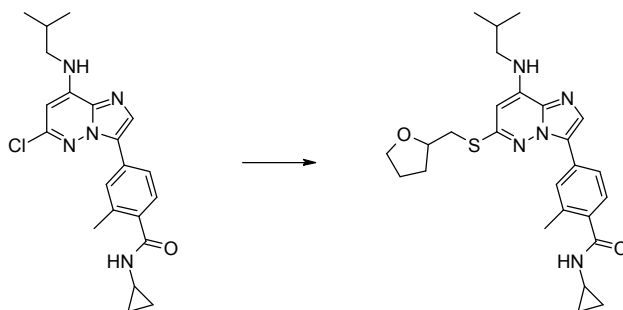
Ejemplo de referencia 193**N-ciclopropil-4-{8-[(2-metilpropil)amino]-6-(metilsulfanil)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}benzamida**

- 10 Una solución de 450 mg (1172 μ mol) de 4-[6-cloro-8-(isobutilamino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]-N-ciclopropilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 100a, y 330 mg (4690 μ mol) de metilsulfuro de sodio en 8 ml de sulfóxido de dimetilo se calentó durante 60 min a 70°C en el microondas. Después la mezcla se vertió en agua y el precipitado se recogió y se secó al vacío para dar 460 mg del compuesto del título como un sólido blanco.

- 15 ^1H -RMN (DMSO- d_6): δ = 05,2-07,1 (4H), 08,8 (6H), 19,4 (1H), 25,6 (3H), 28,4 (1H), 30,8 (2H), 60,8 (1H), 74,9 (1H), 78,8 (2H), 79,7 (1H), 82,2 (2H), 84,3 (1H) ppm.

Ejemplo de referencia 194

- 20 **(RS)-N-ciclopropil-2-metil-4-{8-[(2-metilpropil)amino]-6-[(tetrahidrofurano-2-ilmetil)sulfanil]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}benzamida**

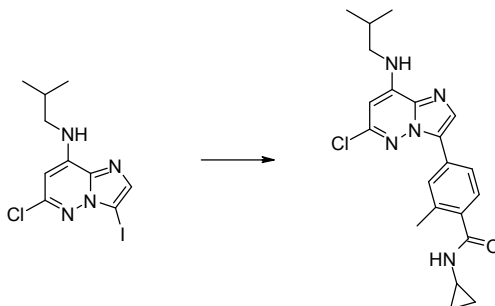


- 25 Una solución de 45 mg (377 μ mol) de (RS)-tetrahidrofurano-2-ilmetanol en 1 ml de sulfóxido de dimetilo se trató con 14 mg (350 μ mol) de hidruro de sodio y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después se añadieron 100 mg (251 μ mol) de 4-[6-cloro-8-(isobutilamino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 194a y la mezcla se calentó durante 2 horas a 70°C. Después la mezcla se purificó mediante cromatografía en fase reversa para dar 12 mg del compuesto del título.

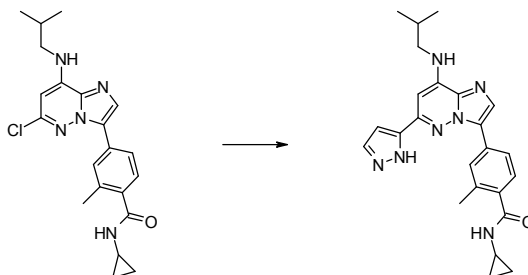
- ^1H -RMN (DMSO- d_6): δ = 04,8-06,8 (4H), 08,8 (6H), 16,3-19,9 (4H), 23,6 (3H), 28,1 (1H), 30,8 (2H), 32,2-33,6 (2H), 36,2 (1H), 37,6 (1H), 41,2 (1H), 60,4 (1H), 73,2 (1H), 75,0 (1H), 79,0 (1H), 79,3 (1H), 80,4 (1H), 82,9 (1H) ppm.

Ejemplo intermedio 194a

4-[6-cloro-8-(isobutilamino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]-N-ciclopropil-2-metilbenzamida

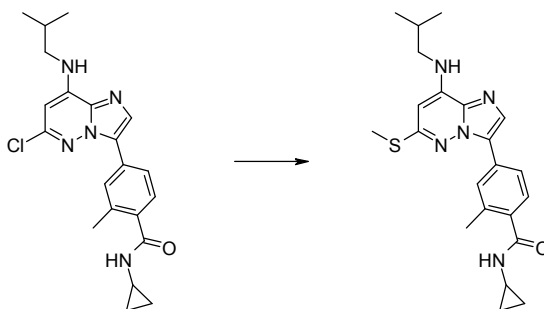


Se transformaron 3,54 g (10,1 mmol) de 6-Cloro-3-yodo-N-isobutilimidazo[1,2-b]piridazin-8-amina, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 3b, de manera análoga al Ejemplo intermedio 1a usando ácido [4-(ciclopropilcarbamoil)-3-metilfenil]borónico para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 1,79 g (45 %) del compuesto del título.

Ejemplo de referencia 195**N-ciclopropil-2-metil-4-{8-[(2-metilpropil)amino]-6-(1H-pirazol-5-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}benzamida**

A una mezcla de 125 mg (314 μ mol) de 4-[6-cloro-8-(isobutilamino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el ejemplo 194a, 111 mg (942 μ mol) de ácido 1H-pirazol-5-ilborónico, 44 mg de *tetraquis*(trifenilfosfin)paladio en 2 ml de etanol y 2 ml de tolueno se le añadió 0,63 ml de una solución acuosa de bicarbonato de sodio 10 % y la mezcla se agitó a 120°C durante 2 horas a irradiación por microondas. Después la mezcla se filtró y se concentró y se purificó mediante cromatografía para dar 41 mg del compuesto del título.

^1H -RMN (DMSO- d_6): δ = 04,8-06,9 (4H), 09,1 (6H), 20,2 (1H), 23,9 (3H), 28,2 (1H), 31,7 (2H), 67,2 (1H), 67,8 (1H), 73,9 (1H), 78,5 (1H), 80,0 (1H), 81,0 - 81,7 (2H), 82,9 (1H), ppm.

Ejemplo de referencia 196**N-ciclopropil-2-metil-4-{8-[(2-metilpropil)amino]-6-(metilsulfanil)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}benzamida**

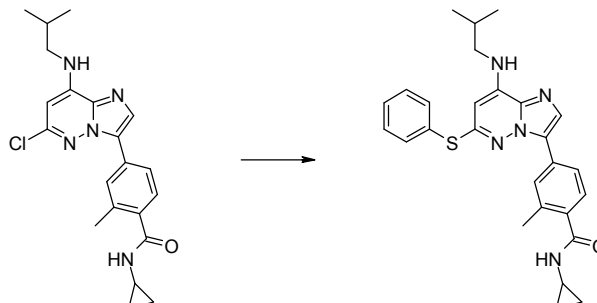
Una solución de 50 mg (126 μ mol) de 4-[6-cloro-8-(isobutilamino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el ejemplo 194a, y 35 mg (503 μ mol) de metilsulfuro de sodio en 1 ml de sulfóxido de dimetilo se calentó durante 30 min a 70°C en el microondas. Después la mezcla se vertió en agua y el precipitado se recogió y se secó al vacío para dar 26 mg del compuesto del título como un sólido amarillo.

^1H -RMN (DMSO- d_6): δ = 04,7-06,8 (4H), 08,8 (6H), 19,4 (1 H), 23,5 (3H), 25,5 (3H) 28,0 (1H), 30,8 (2H), 60,6 (1H),

73,2 (1H), 74,7 (1H), 79,0 (1H), 79,8 (1H), 80,5 (1 H), 82,9 (1 H), ppm.

Ejemplo de referencia 197

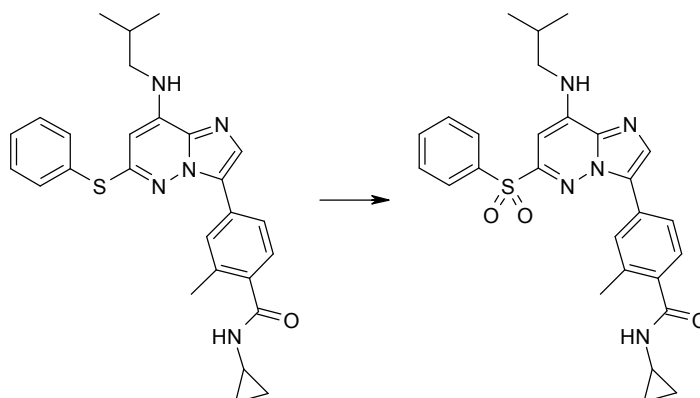
N-ciclopropil-2-metil-4-{8-[(2-metilpropil)amino]-6-(fenilsulfanil)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}benzamida



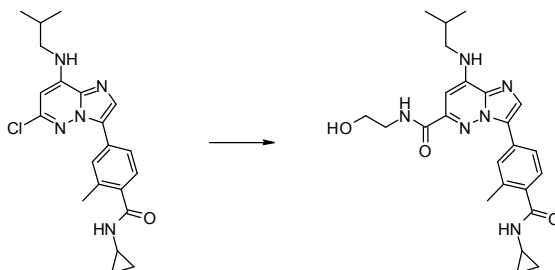
- 5 Una solución de 180 mg (1634 μ mol) de tiofenol en 10 ml de sulfóxido de dimetilo se trató con 64 mg (1608 μ mol) de hidruro de sodio y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después se añadieron 100 mg (251 μ mol) de 4-[6-cloro-8-(isobutilamino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 194a y la mezcla se calentó durante 1,5 horas a 140°C. Después la mezcla se vertió en agua helada y el precipitado se recogió y a continuación se purificó por cromatografía en fase normal para dar 112 mg del compuesto del título.
- 10 ^1H -RMN (DMSO- d_6): δ = 04,8-06,9 (4H), 08,4 (6H), 18,7 (1H), 22,1 (3H), 27,9 (1H), 30,3 (2H), 59,9 (1H), 71,0 (1H), 74,9 (3H), 76,1-77,1 (5H), 79,2 (1 H), 82,4 (1H), ppm.

Ejemplo de referencia 198

N-ciclopropil-2-metil-4-{8-[(2-metilpropil)amino]-6-(fenilsulfonil)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}benzamida

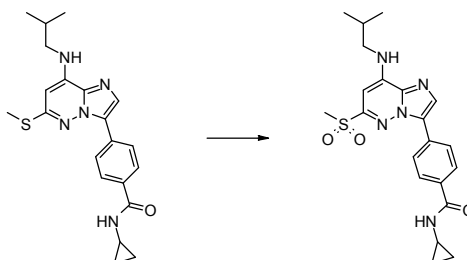


- 15 A una solución de 105 mg (223 μ mol) de N-ciclopropil-2-metil-4-{8-[(2-metilpropil)amino]-6-(fenilsulfanil)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}benzamida, que se preparó de acuerdo con el ejemplo 197, en 15 ml de DMF, se le añadieron 684 mg (1113 μ mol) de OXONA (peroximonosulfato de potasio) en pequeñas porciones. La mezcla se agitó durante la noche, después se enfrió a 0 °C y se vertió en 200 ml de agua fría. El precipitado se recogió y se purificó por
- 20 cromatografía en fase normal para dar 97 mg del compuesto del título como un sólido amarillo.
- ^1H -RMN (DMSO- d_6): δ = 05,0-06,9 (4H), 09,1 (6H), 19,9 (1H), 23,0 (3H), 25,6 (1H), 34,1 (2H), 43,1 (1H), 67,1 (1H), 72,8 (1H), 76,6-78,1 (5H), 80,3 (2 H), 81,2 (1H), 83,1 (1 H), 84,3 (1 H) ppm.

Ejemplo de referencia 199**3-[4-(Ciclopropilcarbamoil)-3-metilfenil]-N-(2-hidroxietil)-8-[(2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-6-carboxamida**

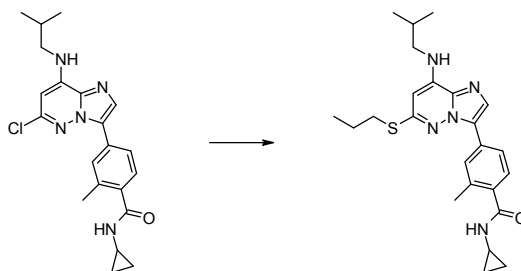
5 Una solución de 100 mg (251 μ mol) de 4-[6-cloro-8-(isobutilamino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el ejemplo 194a, 46 mg (754 μ mol) de aminoetanol, 66 mg (251 μ mol) de molibdeno hexacarbonilo, 80 mg (754 μ mol) de bicarbonato de sodio, 5,6 mg (25 μ mol) de acetato de paladio(II) y 7,3 mg (25 μ mol) de tetrafluoroborato de tri-*tert*-butilfosfina en 3 ml de dioxano se calentó en el microondas durante 2 horas a 140 °C. Después la mezcla se sometió directamente a cromatografía en fase reversa para dar 13 mg del compuesto del título.

10 1 H-RMN (DMSO- d_6): δ = 04,8-06,9 (4H), 09,1 (6H), 19,9 (1H), 23,8 (3H), 28,1 (1H), 31,7 (2H), 33,8 (3H), 35,3 (2H), 59,9 (1 H), 66,1 (1 H), 73,6 (1 H), 78,4 (1 H), 80,0-80,9 (3H), 81,6 (1 H), 82,9 (1 H), ppm.

Ejemplo de referencia 200**N-ciclopropil-4-{8-[(2-metilpropil)amino]-6-(metilsulfonil)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}benzamida**

15 A una solución de 410 mg (1037 μ mol) de N-ciclopropil-4-{8-[(2-metilpropil)amino]-6-(metilsulfanil)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}benzamida, que se preparó de acuerdo con el ejemplo 193, en 15 ml de DMF, se le añadieron 1912 mg (3110 μ mol) de OXONA (peroximonosulfato de potasio) en pequeñas porciones. La mezcla se agitó durante la noche, después se enfrió a 0 °C y se vertió en 200 ml de agua fría. El precipitado se recogió y se secó al vacío para dar 291 mg del compuesto del título como un sólido amarillo.

20 1 H-RMN (DMSO- d_6): δ = 05,3-07,1 (4H), 09,1 (6H), 20,0 (1H), 28,4 (1H), 32,0 (2H), 33,8 (3H), 65,8 (1 H), 79,2 (2H), 81,9-82,3 (3H), 83,7 (1 H), 84,6 (1 H), ppm.

Ejemplo de referencia 201**N-ciclopropil-2-metil-4-{8-[(2-metilpropil)amino]-6-(propilsulfanil)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}benzamida**

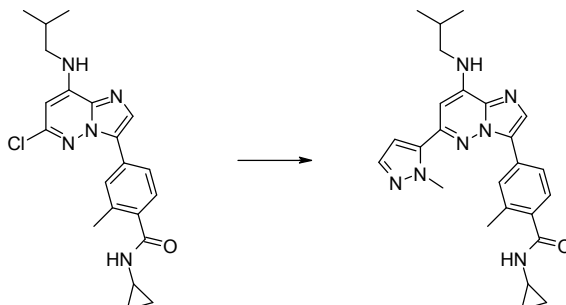
25 Una solución de 100 mg (251 μ mol) de 4-[6-cloro-8-(isobutilamino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el ejemplo 194a, y 49 mg (503 μ mol) de propan-1-tiolato de sodio en 1 ml de sulfoxido de dimetilo se calentó durante 60 min a 70°C en el microondas. Después la mezcla se purificó mediante cromatografía en fase reversa para dar 18,5 mg del compuesto del título.

30 1 H-RMN (DMSO- d_6): δ = 04,9-06,6 (4H), 08,8 (6H), 10,0 (3H), 17,4 (2H), 19,4 (1H), 23,6 (3H), 27,9 (1H), 30,5-31,5

(4H), 60,2 (1H), 73,3 (1H), 74,7 (1H), 79,0 (1H), 79,6 (1H), 80,3 (1 H), 82,9 (1 H) ppm.

Ejemplo de referencia 202

N-ciclopropil-2-metil-4-{8-[(2-metilpropil)amino]-6-(1-metil-1H-pirazol-5-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}benzamida



5

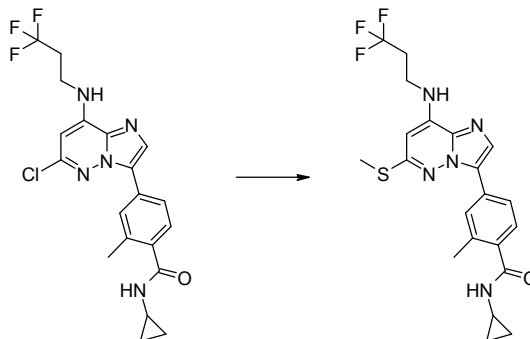
A una mezcla de 100 mg (251 μ mol) de 4-[6-cloro-8-(isobutilamino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el ejemplo 194a, 95 mg (750 μ mol) de ácido (1-metil-1H-pirazol-5-il)borónico, 35 mg de *tetraquis*(trifenilfosfin)paladio en 2 ml de etanol y 2 ml de tolueno se le añadió 0,5 ml de una solución acuosa al 10 % de bicarbonato de sodio y la mezcla se agitó a 120°C durante 2 horas a irradiación por microondas. Después se añadió agua y la fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se concentró y se purificó mediante cromatografía para dar 99 mg del compuesto del título.

10

^1H -RMN (DMSO- d_6): δ = 04,9-06,7 (4H), 09,3 (6H), 20,0 (1H), 23,6 (3H), 28,0 (1H), 32,1 (3H), 41,3 (3H), 64,6 (1H), 69,0 (1H), 73,7 (1H), 75,0 (1H), 76,5 (1H), 79,2 - 79,7 (3H), 82,9 (1H) ppm.

Ejemplo de referencia 203

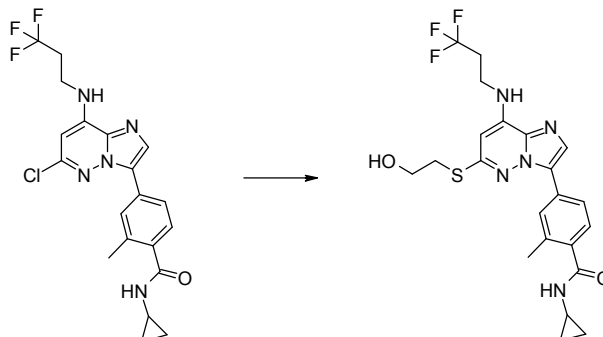
15 N-ciclopropil-2-metil-4-{6-(metilsulfanil)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}benzamida



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para el ejemplo 193 usando 4-[6-cloro-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 10a.

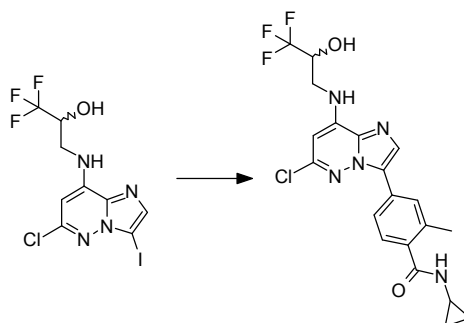
20

^1H -RMN (DMSO- d_6): δ = 04,8-07,0 (4H), 23,6 (3H), 25,4-27,0 (6H), 28,2 (1 H), 35,4 (2H), 61,6 (1H), 73,5 (1H), 75,1 (1H), 79,2 (1H), 79,7 (1H), 80,5 (1H), 82,8 (1H), ppm.

Ejemplo de referencia 204**N-ciclopropil-4-{6-[(2-hidroxietil)sulfanil]-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida**

- 5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para el ejemplo 194 usando 4-{6-cloro-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 10a.

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ= 04,7-07,0 (4H), 23,6 (3H), 25,3-27,0 (4H), 28,1 (1 H), 35,2 (2H), 37,1 (2H), 49,7 (1H), 61,3 (1H), 73,3 (1H), 75,3 (1H), 79,2 (1H), 80,2 (1H), 82,9 (1H), ppm.

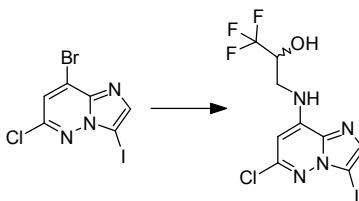
10 Ejemplo intermedio 205**(RS)-4-{6-Cloro-8-[(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida**

- 15 Se transformaron 650 mg (1,60 mmol) de (RS)-3-[(6-cloro-3-yodoimidazo[1,2-b]piridazin-8-il)amino]-1,1,1-trifluoropropan-2-ol, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 205a, de manera análoga al Ejemplo intermedio 1a usando N-ciclopropil-2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 7b, para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 430 mg (59 %) del compuesto del título.

20 ¹H-RMN (DMSO-d₆): δ= 04,8-06,8 (4H), 23,6 (3H), 28,1 (1 H), 34,5 -36,2 (2H), 43,1 (1 H), 64,0 (2H), 65,8 (1 H), 73,7 (1 H), 78,1 (1 H), 78,5 (1 H), 79,0 (1 H), 80,0 (1 H), 82,9 (1H), ppm.

Ejemplo intermedio 205a

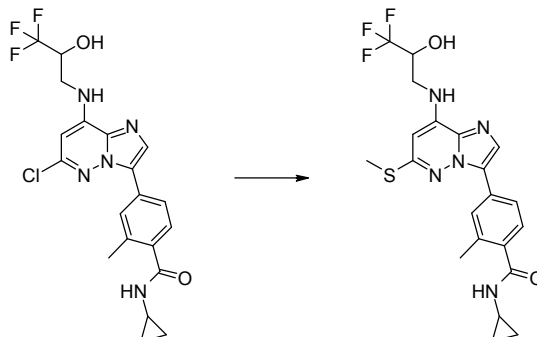
(RS)-3-[(6-cloro-3-yodoimidazo[1,2-b]piridazin-8-il)amino]-1,1,1-trifluoropropan-2-ol



- 25 Se trató 8-bromo-6-cloro-3-yodoimidazo[1,2-b]piridazina, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 1c, de manera análoga al Ejemplo intermedio 1b usando (RS)-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)amina para dar el compuesto del título.

Ejemplo de referencia 206

(RS) N-ciclopropil-2-metil-4-{6-(metilsulfanil)-8-[(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}benzamida

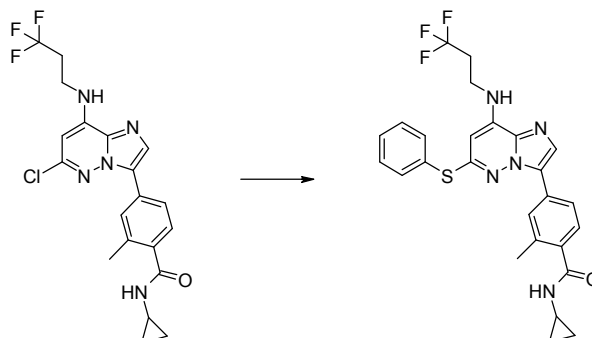


- 5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para el ejemplo 193 usando (RS)-4-{6-cloro-8-[(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el ejemplo 205.

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ= 04,8-07,0 (4H), 23,6 (3H), 25,6 (3H), 28,0 (1H), 34,7 (1H), 35,8 (1H), 43,0 (1H), 61,9 (1H), 65,6 (1H), 72,9 (1H), 73,5 (1H), 79,3 (1H), 79,7 (1 H), 80,6 (1 H), 82,8 (1 H), ppm.

10 **Ejemplo de referencia 207**

N-ciclopropil-2-metil-4-{6-(fenilsulfanil)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}benzamida

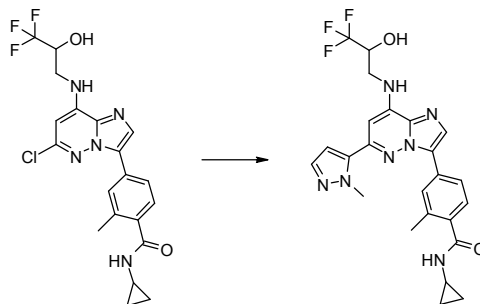


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para el ejemplo 197 usando 4-{6-cloro-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 10a.

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ= 04,8-07,0 (4H), 22,0 (3H), 25,4-27,0 (4H), 28,2 (1 H), 35,0 (2H), 61,3 (1 H), 70,9 (1 H), 74,6 - 77,0 (8H), 79,4 (1 H), 82,2 (1 H), ppm.

Ejemplo de referencia 208

(RS)-N-ciclopropil-2-metil-4-{6-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-8-[(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}benzamida



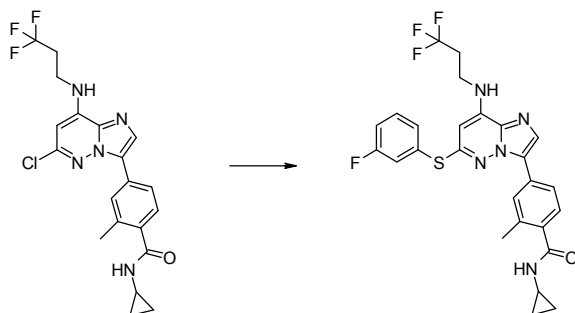
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para el ejemplo 211 usando (RS)-4-{6-cloro-8-[(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se

preparó de acuerdo con el ejemplo 205.

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ= 04,8-06,7 (4H), 23,6 (3H), 28,0 (1 H), 34,7 (1 H), 35,8 (1 H), 43,2 (1H), 65,8 (2H), 69,0 (1H), 73,7 (1H), 74,8 (1H), 75,1 (1H), 79,1-80,0 (3H), 82,9 (1H), ppm.

Ejemplo de referencia 209

5 N-ciclopropil-4-{6-[(3-fluorofenil)sulfanil]-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida

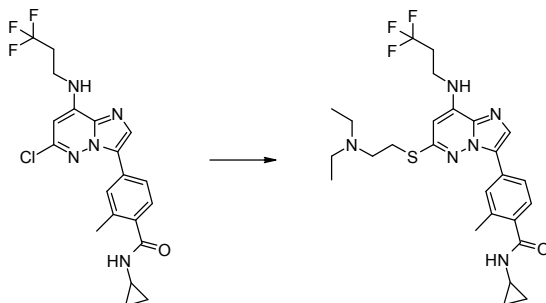


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para el ejemplo 194 usando 4-{6-cloro-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 10a.

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ= 04,9-06,6 (4H), 22,0 (3H), 25,3-27,0 (4H), 27,8 (1H), 35,4 (2H), 62,0 (1 H), 71,2 (1 H), 73,4 (1 H), 74,3 - 77,1 (6H), 79,5 (1 H), 82,3 (1 H), ppm.

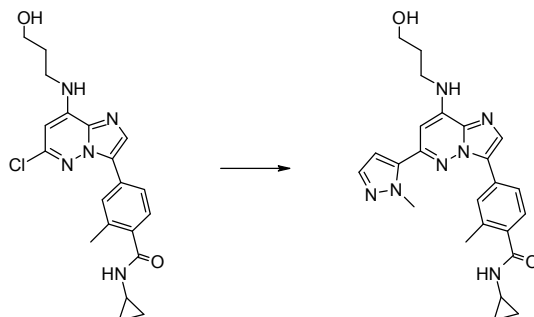
Ejemplo de referencia 210

15 N-ciclopropil-4-{6-[[2-(dietilamino)etil]sulfanil]-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para el ejemplo 194 usando 4-{6-cloro-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 10a.

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ= 05,0 (2H), 06,5 (2H), 08,6 (6H), 23,6 (3H), 25,9-27,1 (4H), 27,9 (1 H), 32,3 - 33,3 (múltiple H, solapa con pico de agua), 35,4 (2H), 61,3 (1 H), 73,2 (1H), 75,2 (1H), 79,1 (1H), 79,5 (1H), 80,2 (1H) 82,8 (1H), ppm.

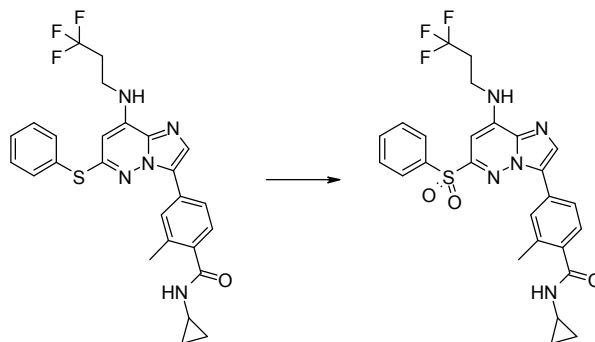
Ejemplo de referencia 211**N-ciclopropil-4-{8-[(3-hidroxipropil)amino]-6-(1-metil-1H-pirazol-5-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida**

- 5 A una mezcla de 51 mg (128 μ mol) de 4-{6-cloro-8-[(3-hidroxipropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de manera análoga al Ejemplo 205 usando 3-hidroxi-n-propilamina, 80 mg (380 μ mol) de pinacoléster de ácido (1-metil-1H-pirazol-5-il)borónico, 18 mg de *tetraquis*(trifenilfosfin)paladio en 1 ml de etanol y 1 ml de tolueno se le añadió 0,27 ml de una solución acuosa al 10 % de bicarbonato de sodio y la mezcla se agitó a 120°C durante 2 horas a irradiación por microondas. Después se añadió agua y acetato de etilo y la fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se concentró y se trató con diclorometano. Los sólidos no disueltos restantes produjeron 25 mg del compuesto del título.

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ = 05,0 (2H), 06,6 (2H), 17,8 (2H), 23,5 (3H), 28,0 (1H), 34,1 - 35,1 (4H), 64,7 (1 H), 68,8 (1 H), 73,6 (1 H), 75,1 (1 H), 76,2 (1 H), 79,1 - 79,7 (3H), (1 H), 82,9 (1 H), ppm.

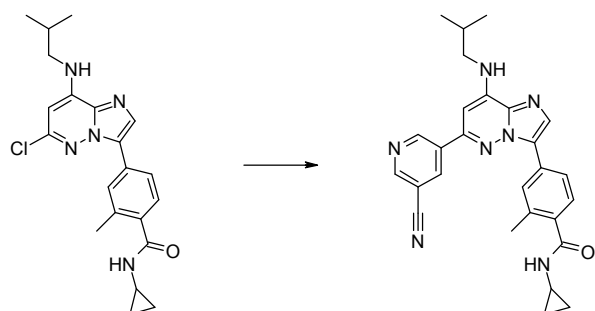
Ejemplo de referencia 212

- 15 **N-ciclopropil-2-metil-4-{6-(fenilsulfonil)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}benzamida**



Se transformaron 50 mg (98 μ mol) de N-ciclopropil-2-metil-4-{6-(fenilsulfanil)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}benzamida, que se preparó de acuerdo con el ejemplo 207, de manera análoga al Ejemplo 18 para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 30,2 mg (57 %) del compuesto del título.

- 20 ¹H-RMN (DMSO-d₆): δ = 05,1 (2H), 06,7 (2H), 23,1 (3H), 27,0 (2H), 28,1 (1H), 32,9 (2H), 68,1 (1 H), 72,8 (1 H), 76,5-78,2 (5H), 80,3 (1 H), 80,6 (1 H), 81,5 (1 H), 83,0 (1 H), 83,6 (1 H) ppm.

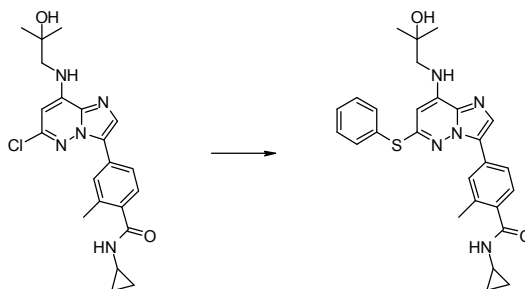
Ejemplo de referencia 213**4-[6-(5-Cianopiridin-3-il)-8-(isobutilamino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]-N-ciclopropil-2-metilbenzamida**

Se transformaron 200 mg (503 μ mol) de 4-[6-cloro-8-(isobutilamino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 194a, de manera análoga al Ejemplo 202 usando ácido 5-cianopiridin-3-ilbórico para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 80,9 mg (33 %) del compuesto del título.

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ = 05,1 (2H), 06,2 (2H), 09,2 (6H), 20,4 (1H), 23,9 (3H), 28,1 (1H), 32,6 (2H), 68,3 (1H), 74,1 (1H), 77,6 (1H), 80,1 - 81,0 (3H), 83,0 (1H), 89,3 (1H), 91,0 (1H), 94,9 (1H), ppm.

Ejemplo de referencia 214

N-ciclopropil-4-{8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]-6-(fenilsulfanil)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida

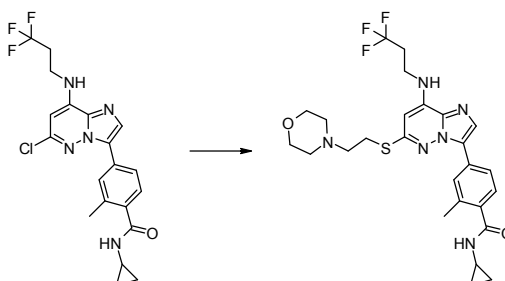


Se transformaron 100 mg (242 μ mol) de 4-[6-cloro-8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 7a, de manera análoga al Ejemplo 55 usando bencenotiol para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 113,5 mg (96 %) del compuesto del título.

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ = 04,9 (2H), 06,5 (2H), 11,1 (6H), 21,9 (3H), 27,9 (1H), 32,1 (2H), 47,1 (1H), 62,3 (1H), 69,7 (1H), 70,8 (1H), 74,4-75,2 (3H), 75,8-76,5 (3H), 77,0 (1H), 79,3 (1H), 82,2 (1H) ppm.

Ejemplo de referencia 215

N-ciclopropil-2-metil-4-(6-{[2-(morfolin-4-il)etil]sulfanil}-8-{(3,3,3-trifluoropropil)amino}imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)benzamida

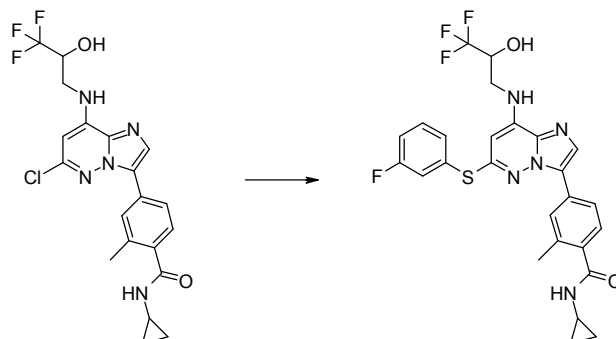


Se transformaron 100 mg (228 μ mol) de 4-[6-Cloro-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 10a, de manera análoga al Ejemplo 55 usando 2-(morfolin-4-il)etanotiol para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 78,2 mg (59 %) del compuesto del título.

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ = 04,9 (2H), 06,5 (2H), 23,0-23,9 (4H), 23,7 (3H), 25,7-27,1 (4H), 28,0 (1H), 32,8 (2H), 34,7-35,7 (6H), 61,3 (1H), 73,3 (1H), 75,3 (1H), 79,0 (1H), 79,6 (1H), 79,8 (1H), 82,9 (1H) ppm.

Ejemplo de referencia 216

(RS)-N-ciclopropil-4-{6-[(3-fluorofenil)sulfanil]-8-[(3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida

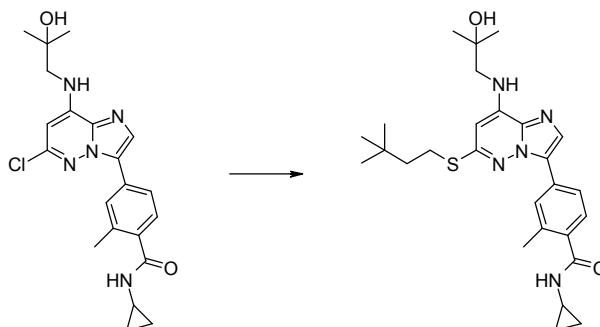


- 5 Se transformaron 95 mg (191 μ mol) de (RS)-4-{6-cloro-8-[(3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 205, de manera análoga al Ejemplo 194 usando 3-fluorobencenotiol para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 54 mg (49 %) del compuesto del título.

10 1 H-RMN (DMSO- d_6): δ = 04,9 (2H), 06,5 (2H), 22,0 (3H), 27,9 (1H), 34,5 -36,2 (2H), 42,6 (1 H), 62,4 (1 H), 65,6 (1 H), 71,3 (1 H), 73,5 (1 H), 75,0 (1 H), 75,1 - 75,6 (3H), 76,5 (1 H), 77,1 (1 H), 79,7 (1 H), 82,5 (1 H), ppm.

Ejemplo de referencia 217

N-ciclopropil-4-{6-[(3,3-dimetilbutil)sulfanil]-8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida

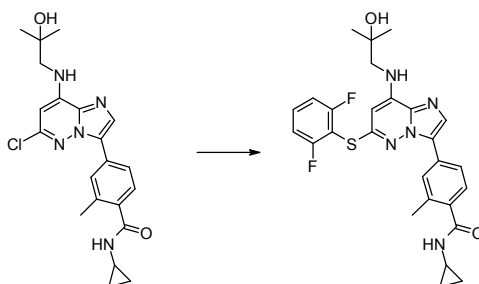


- 15 Se transformaron 75 mg (181 μ mol) de 4-{6-cloro-8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 7a, de manera análoga al Ejemplo 51 usando 3,3-dimetilbutan-1-tiol para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 29,2 mg (31 %) del compuesto del título.

20 1 H-RMN (DMSO- d_6): δ = 04,9 (2H), 06,5 (2H), 08,9 (9H), 11,3 (6H), 15,4 (2H), 23,5 (3H), 27,9 (1 H), 31,3 (2H), 32,1 (2H), 47,2 (1 H), 61,7 (1 H), 68,1 (1 H), 72,9 (1 H), 79,1 (1 H), 79,8 (1 H), 79,9 (1 H), 82,8 (1 H) ppm.

Ejemplo de referencia 218

N-ciclopropil-4-{6-[(2,6-difluorofenil)sulfanil]-8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida

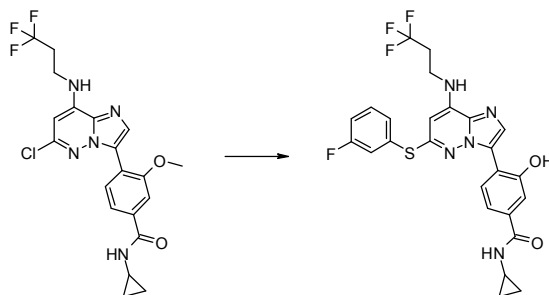


Se transformaron 75 mg (181 μ mol) de 4-{6-cloro-8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 7a, de manera análoga al Ejemplo 51 usando 2,6-difluorobencenotiol para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 6,5 mg (6 %) del compuesto del título.

¹H-RMN (CDCl₃): δ = 06,3 (2H), 08,9 (2H), 14,0 (6H), 23,3 (3H), 29,1 (1 H), 32,9 (2H), 59,6 (1 H), 60,5 (1 H), 65,5 (1 H), 70,0-71,1 (3H), 74,1-75,3 (3H), 75,7 (1 H) ppm.

Ejemplo de referencia 219

N-ciclopropil-4-{6-[(3-fluorofenil)sulfanil]-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-3-hidroxibenzamida

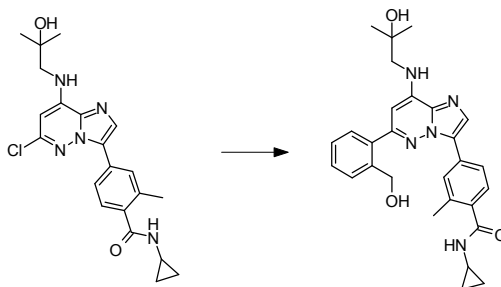


Se transformaron 75 mg (165 μ mol) de 4-{6-cloro-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-3-metoxibenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 52a, de manera análoga al Ejemplo intermedio 51 usando 3-fluorobencenotiol para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 24,0 mg (27 %) del compuesto del título.

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ = 05,4 (2H), 06,6 (2H), 26,0 (2H), 28,0 (1 H), 35,2 (2H), 61,3 (1H), 70,7 (1H), 72,8 (1H), 73,4 (1H), 73,8-75,3 (3H), 77,1 (1H), 78,5 (1H), 79,4 (1H), 83,4 (1H), 101,2 (1 H) ppm.

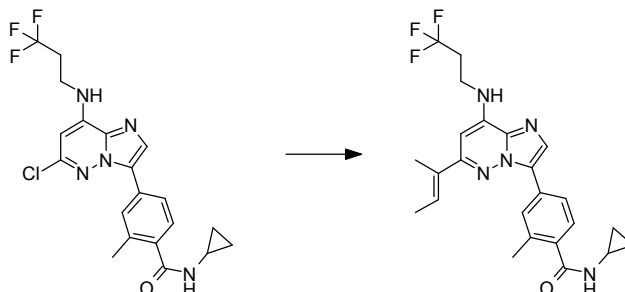
Ejemplo de referencia 220

N-ciclopropil-4-{6-[2-(hidroximetil)fenil]-8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida



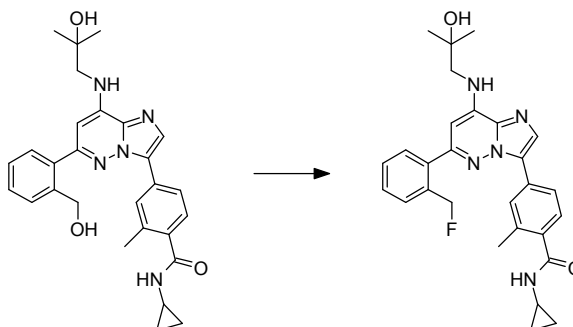
Se transformaron 5,25 g (12,7 mmol) de 4-{6-cloro-8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 7a, de manera análoga al Ejemplo 1 usando ácido [2-(hidroximetil)fenil]borónico para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 4,90 g (80 %) del compuesto del título.

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ = 05,1 (2H), 06,6 (2H), 11,8 (6H), 23,6 (3H), 28,2 (1 H), 33,2 (2H), 46,6 (2H), 47,5 (1 H), 51,3 (1 H), 64,5 (1 H), 69,5 (1 H), 73,5 (1 H), 73,9 (1 H), 74,5-75,2 (2H), 76,6 (1H), 79,5 (1H), 80,0 (1H), 80,1 (1H), 82,6 (1H) ppm.

Ejemplo de referencia 221**4-{6-[(2E)-but-2-en-2-il]-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida**

- 5 Se transformaron 115 mg (262 μ mol) de 4-{6-cloro-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 10a, de manera análoga al Ejemplo 1 usando ácido (2Z)-but-2-en-2-ilborónico para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 7,2 mg (6 %) del compuesto del título.

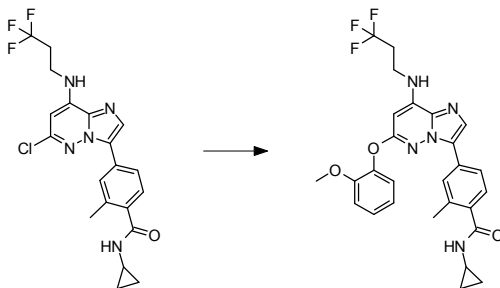
10 1 H-RMN (DMSO- d_6): δ = 05,0 (2H), 06,5 (2H), 18,4 (3H), 20,7 (3H), 23,6 (3H), 26,7 (2H), 28,0 (1 H), 36,1 (2H), 64,3 (1 H), 64,9 (1 H), 73,2 (1 H), 73,5 (1 H), 79,7 (1 H), 80,3 (1 H), 80,7 (1 H), 82,7 (1 H) ppm.

Ejemplo de referencia 222**N-ciclopropil-4-{6-[2-(fluorometil)fenil]-8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida**

- 15 A una solución de 329 mg (677 μ mol) de N-ciclopropil-4-{6-[2-(hidroximetil)fenil]-8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el ejemplo 220, en 13 ml de diclorometano a 3°C, se le añadieron 98 μ l de N-etil-N-(trifluoro-lambda⁴-sulfanil)etanamina. Después de agitar durante 10 minutos, la solución se vertió en agua y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución de carbonato ácido de sodio y se secó sobre sulfato de sodio.
- 20 Después de la filtración y la retirada del disolvente, el residuo se purificó mediante cromatografía para dar 28,6 mg (8 %) del compuesto del título.

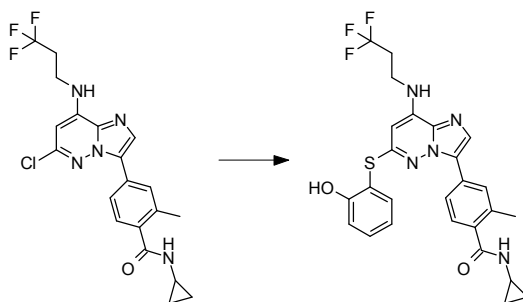
1 H-RMN (CDCl₃): δ = 06,1 (2H), 08,7 (2H), 14,7 (6H), 24,8 (3H), 29,0 (1 H), 33,6 (2H), 52,1 (1H), 55,8 (2H), 59,7 (1 H), 62,6 (1 H), 67,1 (1 H), 73,7 (1 H), 74,6 (1 H), 75,1 (1H), 75,8 (1H), 76,4 (1H), 77,4 (1H), 78,1 (1H), 78,8 (1 H) ppm.

25

Ejemplo 223**N-ciclopropil-4-{6-(2-metoxifenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida**

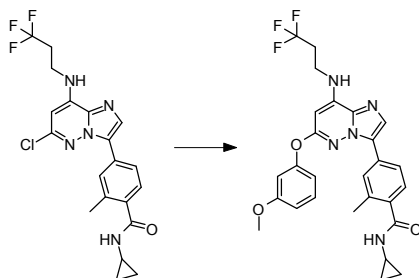
- 5 Se transformaron 150 mg (343 μ mol) de 4-{6-cloro-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 10a, de manera análoga al Ejemplo 51 usando 2-metoxifenol para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 8,1 mg (5 %) del compuesto del título.

¹H-RMN (CDCl₃): δ = 06,0 (2H), 08,8 (2H), 22,6 (3H), 25,7 (2H), 28,9 (1 H), 36,8 (2H), 37,8 (3H), 58,2 (1H), 59,4 (1H), 59,8 (1H), 70,1 (1H), 70,5 (1H), 71,8 (1H), 72,2 (1 H), 72,7 (1 H), 75,5 (1 H), 77,0 (1 H), 77,2 (1 H) ppm.

Ejemplo de referencia 224**N-ciclopropil-4-{6-[(2-hidroxifenil)sulfanil]-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida**

- 15 Se transformaron 100 mg (228 μ mol) de 4-{6-cloro-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 10a, de manera análoga al Ejemplo 51 usando 2-metoxibencenotiol para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 5,1 mg (4 %) del compuesto del título.

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ = 04,9 (2H), 06,5 (2H), 22,1 (3H), 25,9 (2H), 27,9 (1H), 34,9 (2H), 60,5 (1H), 68,7 (1H), 69,8 (1H), 70,7 (1H), 73,4 (1H), 74,6 (1H), 75,6 (1H), 76,7 (1H), 77,2 (1H), 79,3 (1H), 82,3 (1H), 99,6 (1H) ppm.

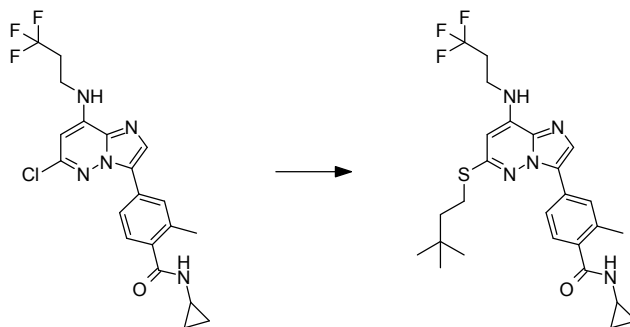
Ejemplo 225**N-ciclopropil-4-{6-(3-metoxifenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida**

- 25 Se transformaron 150 mg (343 μ mol) de 4-{6-cloro-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 10a, de manera análoga al Ejemplo 51 usando 3-metoxifenol para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 5,1 mg (3 %) del compuesto del título.

¹H-RMN (CDCl₃): δ= 06,0 (2H), 08,7 (2H), 23,1 (3H), 25,6 (2H), 28,9 (1 H), 36,6 (2H), 38,0 (3H), 58,5 (1H), 58,8 (1H), 60,3 (1H), 67,9-68,8 (3H), 72,4 (1H), 73,3 (1H), 76,3 (1H), 77,3 (1H), 77,9 (1H) ppm.

Ejemplo de referencia 226

N-ciclopropil-4-{6-[(3,3-dimetilbutil)sulfanil]-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida

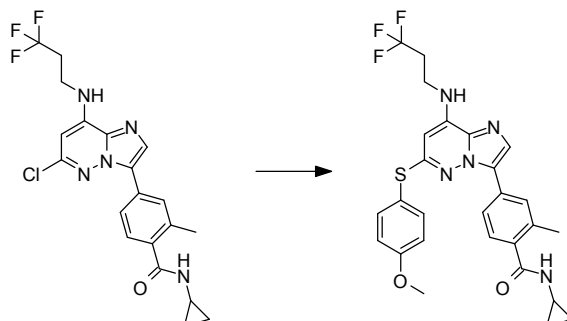


Se transformaron 100 mg (228 μmol) de 4-{6-cloro-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 10a, de manera análoga al Ejemplo 51 usando 3,3-dimetilbutan-1-tiol para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 3,6 mg (3 %) del compuesto del título.

¹H-RMN (CDCl₃): δ= 06,3 (2H), 09,0 (2H), 09,4 (9H), 16,2 (2H), 25,1 (3H), 25,2 (2H), 29,2 (1H), 31,9 (2H), 36,1 (2H), 58,4-59,3 (3H), 73,7 (1H), 76,9 (1H), 78,8 (1H), 79,1 (1 H) ppm.

Ejemplo de referencia 227

N-ciclopropil-4-{6-[(4-metoxifenil)sulfanil]-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida

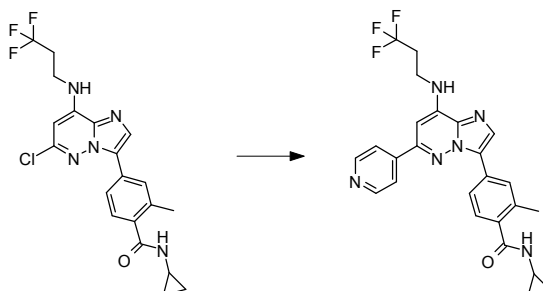


Se transformaron 100 mg (228 μmol) de 4-{6-cloro-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 10a, de manera análoga al Ejemplo 51 usando 4-metoxibencenotiol para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 16,8 mg (13 %) del compuesto del título.

¹H-RMN (CDCl₃): δ= 06,3 (2H), 09,0 (2H), 24,0 (3H), 24,7 (2H), 29,2 (1 H), 35,7 (2H), 38,8 (3H), 58,2-59,3 (3H), 69,8 (2H), 71,7 (1 H), 75,4-76,3 (4H), 76,9 (1 H) ppm.

Ejemplo de referencia 228

N-ciclopropil-2-metil-4-{6-(piridin-4-il)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}benzamida

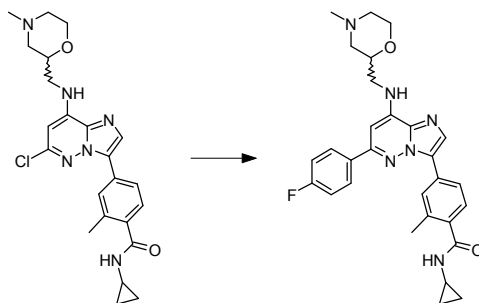


Se transformaron 250 mg (571 μ mol) de 4-[6-cloro-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 10a, de manera análoga al Ejemplo 1 usando ácido piridin-4-ilborónico para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 6,7 mg (2 %) del compuesto del título.

¹H-RMN (CDCl₃): δ = 06,3 (2H), 08,9 (2H), 25,3 (3H), 26,1 (2H), 29,1 (1 H), 37,2 (2H), 62,0 (1 H), 64,3 (1 H), 66,7 (1 H), 74,4 (1 H), 78,0 (1 H), 78,2 (2H), 78,9 (1 H), 79,6 (1 H), 87,2 (2H) ppm.

Ejemplo de referencia 229

(RS)-N-ciclopropil-4-[6-(4-fluorofenil)-8-[(4-metilmorfolin-2-il)metil]amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]-2-metilbenzamida

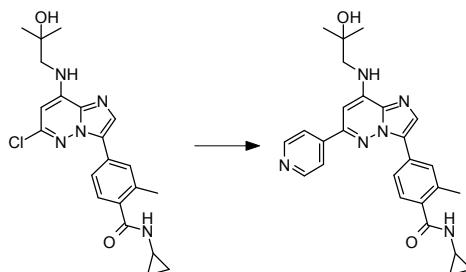


Se transformaron 50 mg (110 μ mol) de (RS)-4-[6-cloro-8-[(2S)-4-metilmorfolin-2-il]metil]aminoimidazo[1,2-b]piridazin-3-il]-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 56a, de manera análoga al Ejemplo 1 usando ácido (4-fluorofenil)borónico para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 12,2 mg (22 %) del compuesto del título.

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ = 05,1 (2H), 06,6 (2H), 18,0 (1 H), 19,6 (1 H), 21,4 (3H), 23,9 (3H), 25,4 (1H), 27,4 (1H), 28,1 (1H), 34,5-35,5 (3H), 37,2-38,0 (2H), 67,2 (1H), 73,4 (2H), 73,9 (2H), 80,0 (1 H), 80,3 (1 H), 80,6-81,2 (3H), 83,0 (1 H), ppm.

Ejemplo de referencia 230

N-ciclopropil-4-[8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]-6-(piridin-4-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]-2-metilbenzamida

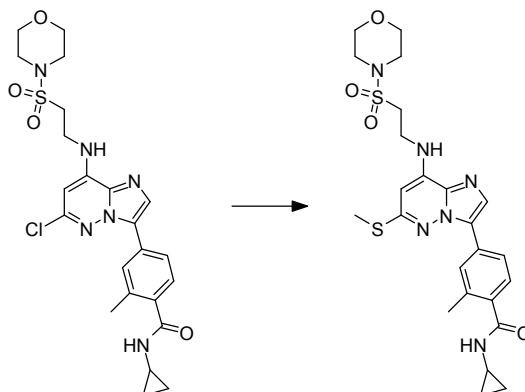


Se transformaron 200 mg (483 μ mol) de 4-[6-cloro-8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 7a, de manera análoga al Ejemplo 1 usando ácido piridin-4-ilborónico para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 28,3 mg (12 %) del compuesto del título.

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ = 06,9 (2H), 09,1 (2H), 14,9 (6H), 24,6 (3H), 29,6 (1H), 33,3 (2H), 49,9 (1H), 62,3 (1H), 65,3 (1H), 65,8 (1H), 72,9 (1H), 76,6 (2H), 77,0 (1H), 77,6 (1H), 78,2 (1H), 85,7 (2H) ppm.

Ejemplo de referencia 231

N-ciclopropil-2-metil-4-[6-(metilsulfanil)-8-[[2-(morfolin-4-ilsulfonil)etil]amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]benzamida

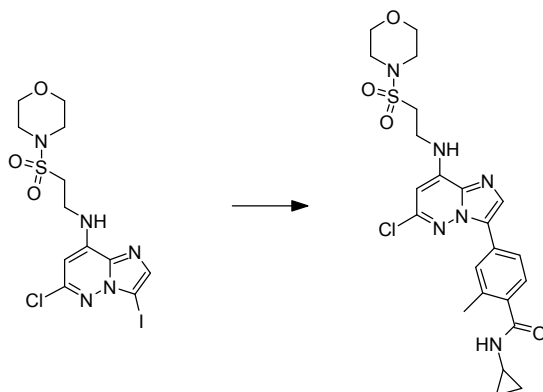


- 5 Se transformaron 46 mg (89 μ mol) de 4-(6-cloro-8-[[2-(morfolin-4-ilsulfonil)etil]amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 231a, de manera análoga al Ejemplo 51 usando metantioato de sodio para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 12 mg (25 %) del compuesto del título.

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ = 05,0 (2H), 06,5 (2H), 23,6 (3H), 25,7 (3H), 28,0 (1 H), 31,4 (4H), 34,4 (2H), 36,0 (4H), 36,9 (2H), 61,5 (1 H), 73,5 (1 H), 74,3 (1 H), 79,3 (1 H), 79,8 (1H), 80,6 (1H), 82,8 (1H) ppm.

Ejemplo intermedio 231a

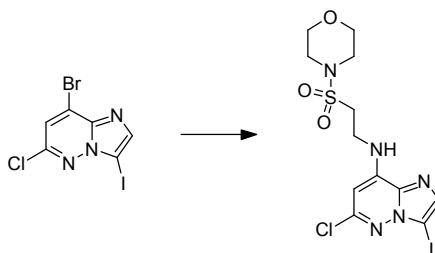
4-(6-cloro-8-[[2-(morfolin-4-ilsulfonil)etil]amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-N-ciclopropil-2-metilbenzamida



- 15 Se transformaron 650 mg (1,38 mmol) de 6-cloro-3-yodo-N-[2-(morfolin-4-ilsulfonil)etil]imidazo[1,2-b]piridazin-8-amina, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 231b, de manera análoga al Ejemplo intermedio 1a usando N-ciclopropil-2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 102 mg (14 %) del compuesto del título.

Ejemplo intermedio 231b

6-cloro-3-yodo-N-[2-(morfolin-4-ilsulfonil)etil]imidazo[1,2-b]piridazin-8-amina

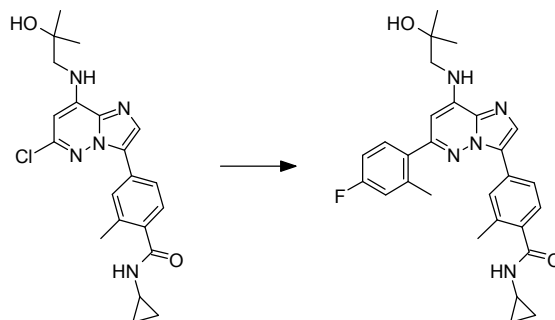


Se transformaron 1,00 g (2,79 mmol) de 8-bromo-6-cloro-3-yodoimidazo[1,2-b]piridazina, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 1c, de manera análoga al Ejemplo intermedio 1b usando 2-(morfolin-4-ilsulfonil)etanamina

para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 650 mg (49 %) del compuesto del título.

Ejemplo de referencia 232

N-ciclopropil-4-{6-(4-fluoro-2-metilfenil)-8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida

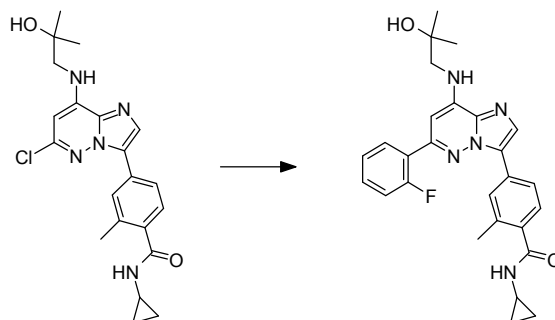


Se transformaron 100 mg (242 μ mol) de 4-{6-cloro-8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 7a, de manera análoga al Ejemplo 1 usando ácido (4-fluoro-2-metilfenil)borónico para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 19,0 mg (15 %) del compuesto del título.

^1H -RMN (DMSO- d_6): δ = 04,7 (2H), 06,4 (2H), 11,5 (6H), 23,3 (3H), 23,8 (3H), 27,8 (1H), 33,1 (2H), 47,1 (1H), 63,6 (1H), 69,5 (1H), 71,2 (1H), 71,9 (1H), 73,2 (1H), 74,7 (1H), 79,2 (1H), 79,8 (1H), 79,9 (1H), 82,4 (1H) ppm.

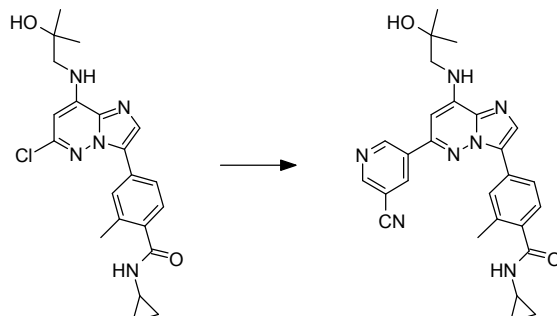
Ejemplo de referencia 233

N-ciclopropil-4-{6-(2-fluorofenil)-8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida



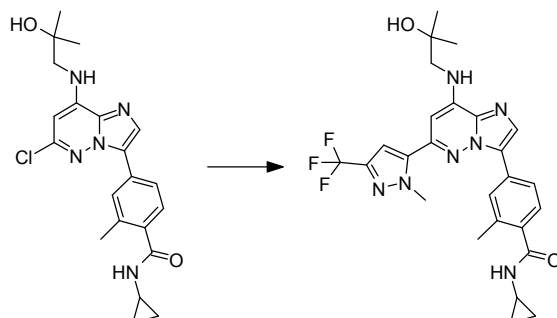
Se transformaron 100 mg (242 μ mol) de 4-{6-cloro-8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 7a, de manera análoga al Ejemplo 1 usando ácido (2-fluorofenil)borónico para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 10,0 mg (8 %) del compuesto del título.

^1H -RMN (DMSO- d_6): δ = 04,9 (2H), 06,4 (2H), 11,6 (6H), 23,6 (3H), 27,9 (1H), 33,1 (2H), 47,4 (1 H), 65,7 (1H), 70,0 (1H), 73,1-74,0 (3H), 75,2 (1H), 77,8 (1H), 80,1 (1 H), 80,3 (1H), 80,6 (1 H), 82,6 (1 H) ppm.

Ejemplo de referencia 234**4-{6-(5-cianopiridin-3-il)-8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida**

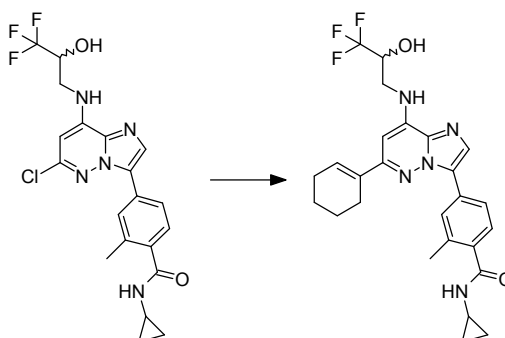
- 5 Se transformaron 200 mg (483 μ mol) de 4-{6-cloro-8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 7a, de manera análoga al Ejemplo 1 usando ácido (5-cianopiridin-3-il)borónico para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 19,0 mg (8 %) del compuesto del título.

10 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6): δ = 05,1 (2H), 06,6 (2H), 11,9 (6H), 23,9 (3H), 28,1 (1 H), 34,2 (2H), 47,9 (1H), 69,6 (1H), 70,8 (1H), 74,1 (1H), 80,1 (1H), 80,4 (1H), 81,0 (1H), 83,1 (1 H), 89,1 (1 H), 91,1 (1 H), 95,0 (1 H) ppm.

Ejemplo de referencia 235**N-ciclopropil-4-{8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]-6-[1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida**

- 15 Se transformaron 100 mg (242 μ mol) de 4-{6-cloro-8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 7a, de manera análoga al Ejemplo 1 usando ácido [1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il]borónico para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 25 mg (19 %) del compuesto del título.

20 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6): δ = 05,0 (2H), 06,5 (2H), 11,7 (6H), 23,6 (3H), 28,0 (1 H), 33,7 (2H), 42,2 (3H), 47,7 (1H), 67,3 (1H), 70,7 (1H), 73,7 (1H), 74,6 (1H), 79,1 (1H), 79,4 (1H), 80,0 (1H), 83,0 (1H) ppm.

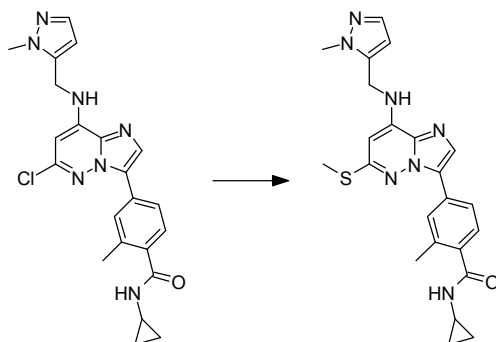
Ejemplo de referencia 236**(RS)-4-{6-(ciclohex-1-en-1-il)-8-[(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida**

Se transformaron 85 mg (187 μ mol) de (RS)-4-{6-cloro-8-[(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el ejemplo 205, de manera análoga al Ejemplo intermedio 1 usando ácido ciclohex-1-en-1-ilborónico para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 4,0 mg (4 %) del compuesto del título.

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ = 04,8 (2H), 06,2 (2H), 15,8 (2H), 16,8 (2H), 22,0 (2H), 23,4 (3H), 24,9 (2H), 27,7 (1H), 34,8 (1H), 36,4 (1H), 42,8 (1H), 64,6 (1H), 65,4 (1H), 66,5 (1H), 70,5 (1H), 73,3 (1H), 79,4 (1H), 80,1 (1H), 80,2 (1H), 82,3 (1H) ppm.

Ejemplo de referencia 237

N-ciclopropil-2-metil-4-[8-[(1-metil-1H-pirazol-5-il)metil]amino]-6-(metilsulfanil)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]benzamida

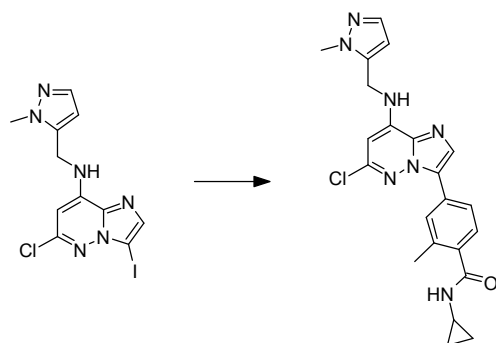


Se transformaron 100 mg (229 μ mol) de 4-(6-cloro-8-[(1-metil-1H-pirazol-5-il)metil]amino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 237a, de manera análoga al Ejemplo 51 usando metantioato de sodio para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 75 mg (72 %) del compuesto del título.

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ = 04,9 (2H), 06,5 (2H), 23,5 (3H), 25,3 (3H), 28,0 (1 H), 37,9 (3H), 45,8 (2H), 61,4 (2H), 72,5 (1 H), 73,4 (1 H), 79,2-80,2 (3H), 80,5 (1 H), 82,8 (1 H) ppm.

Ejemplo intermedio 237a

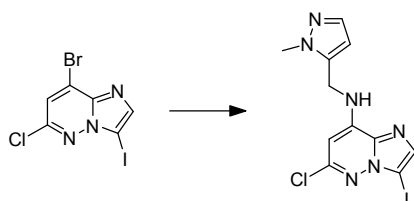
4-(6-cloro-8-[(1-metil-1H-pirazol-5-il)metil]amino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-N-ciclopropil-2-metilbenzamida



Se transformaron 500 mg (1,29 mmol) de 6-cloro-3-yodo-N-[(1-metil-1H-pirazol-5-il)metil]imidazo[1,2-b]piridazin-8-amina, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 237b, de manera análoga al Ejemplo intermedio 1a usando N-ciclopropil-2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 277 mg (47 %) del compuesto del título.

Ejemplo intermedio 237b

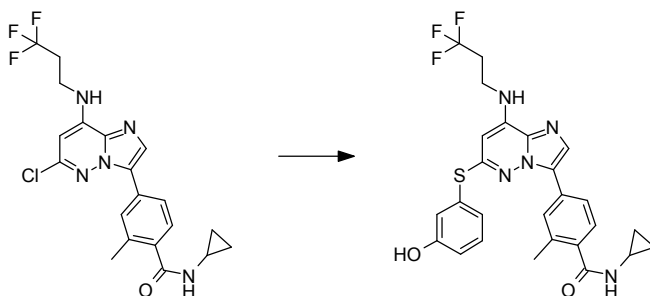
6-cloro-3-yodo-N-[(1-metil-1H-pirazol-5-il)metil]imidazo[1,2-b]piridazin-8-amina



Se trató 1,00 g (2,79 mmol) de 8-bromo-6-cloro-3-yodoimidazo[1,2-b]piridazina, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 1c, de manera análoga al Ejemplo intermedio 1b usando 1-(1-metil-1H-pirazol-5-il)metanamina para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 1,00 g (92 %) del compuesto del título.

Ejemplo de referencia 238

5 N-ciclopropil-4-{6-[(3-hidroxifenil)sulfanil]-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida

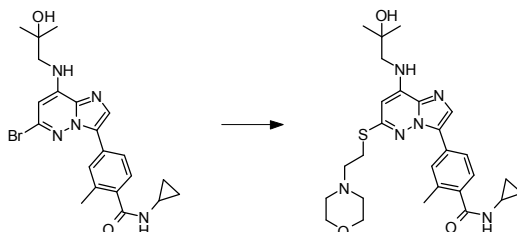


Se transformaron 100 mg (228 μ mol) de 4-{6-cloro-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 10a, de manera análoga al Ejemplo 51 usando 3-metoxibencenotiol para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 68 mg (65 %) del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6): δ = 04,9 (2H), 06,5 (2H), 22,3 (3H), 26,0 (2H), 27,9 (1H), 35,2 (2H), 61,1 (1H), 68,6 (1H), 69,8 (1H), 70,1 (1H), 71,5 (1H), 72,6 (1H), 76,3 (1H), 77,3 (1H), 77,4 (1H), 79,4 (1H), 82,1 (1H), 96,9 (1H) ppm.

Ejemplo de referencia 239

15 N-ciclopropil-4-{8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]-6-{[2-(morfolin-4-il)etil]sulfanil}imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida

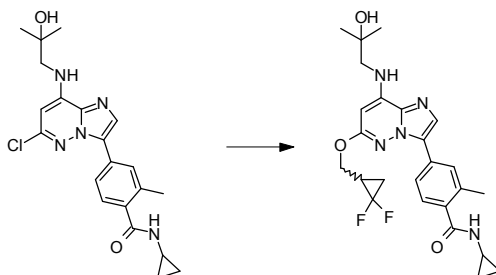


Se transformaron 75 mg (164 μ mol) de 4-{6-bromo-8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 96a, de manera análoga al Ejemplo 51 usando 2-(morfolin-4-il)etanotiol para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 45,4 mg (50 %) del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6): δ = 04,9 (2H), 06,5 (2H), 11,3 (6H), 23,0-24,0 (4H), 23,7 (3H), 26,1 (2H), 28,0 (1H), 32,2 (2H), 32,7 (2H), 35,1 (4H), 47,1 (1H), 61,8 (1H), 68,1 (1H), 73,3 (1H), 78,9 (1H), 79,6 (1H), 79,8 (1H), 82,8 (1H) ppm.

Ejemplo de referencia 240

25 (RS)-N-ciclopropil-4-{6-[(2,2-difluorociclopropil)metoxi]-8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida



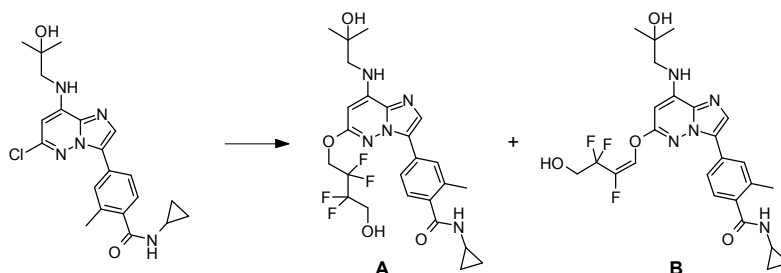
Se transformaron 325 mg (785 μ mol) de 4-{6-cloro-8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 7a, de manera análoga al

Ejemplo 51 usando [(1RS)-2,2-difluorociclopropil]metanol para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 12,3 mg (3 %) del compuesto del título.

¹H-RMN (CDCl₃): δ= 06,4 (2H), 08,9 (2H), 12,9 (1 H), 14,3 (6H), 15,6 (1 H), 21,5 (1 H), 24,9 (3H), 29,2 (1H), 32,7 (2H), 43,4 (2H), 47,8 (1H), 57,0 (1H), 60,1 (1H), 64,2 (1 H), 73,8 (1 H), 76,0 (1 H), 78,0 (1 H), 78,3 (1 H) ppm.

5 Ejemplo de referencia 241

N-ciclopropil-4-{8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]-6-(2,2,3,3-tetrafluoro-4-hidroxibutoxi)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida (A) y N-ciclopropil-4-{8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]-6-[(1E)-2,3,3-trifluoro-4-hidroxibut-1-en-1-il]oxi}imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida



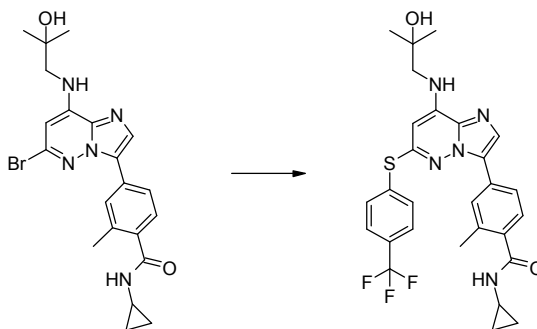
10 Se transformaron 250 mg (604 μmol) de 4-{6-cloro-8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 7a, de manera análoga al Ejemplo 51 usando 2,2,3,3-tetrafluorobutan-1,4-diol para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 38,3 mg (12 %) del compuesto del título A y 88,7 mg (28 %) del compuesto del título B.

15 ¹H-RMN (DMSO-d₆) de A: δ= 05,0 (2H), 06,5 (2H), 11,4 (6H), 23,5 (3H), 28,0 (1H), 32,6 (2H), 39,0 (2H), 47,1 (1H), 48,9 (2H), 60,1 (2H), 68,9 (1H), 73,3 (1H), 79,0 (1H), 79,3 (1H), 79,7 (1H), 72,8 (1H) ppm.

¹H-RMN (DMSO-d₆) de B: δ= 05,0 (2H), 06,5 (2H), 11,4 (6H), 23,5 (3H), 28,0 (1 H), 32,6 (2H), 38,5 (2H), 47,0 (1H), 59,3 (1H), 61,8 (1H), 71,7 (1H), 73,3 (1H), 77,0 (1 H), 78,9 (1 H), 79,6 (1 H), 80,2 (1 H), 82,9 (1 H) ppm.

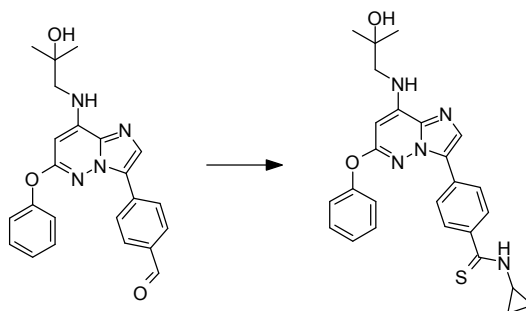
Ejemplo de referencia 242

20 **N-ciclopropil-4-{8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]-6-[4-(trifluorometil)fenil]sulfanil}imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida**



25 Se transformaron 50 mg (109 μmol) de 4-{6-bromo-8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 96a, de manera análoga al Ejemplo 51 usando 4-(trifluorometil)benzenotiol para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 23 mg (36 %) del compuesto del título.

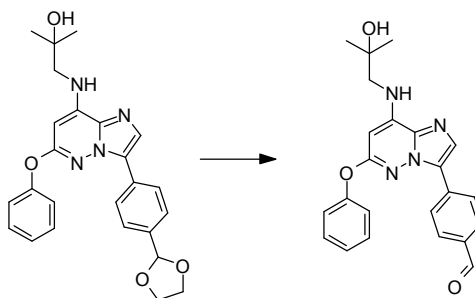
¹H-RMN (DMSO-d₆): δ= 04,7 (2H), 06,5 (2H), 11,3 (6H), 21,7 (3H), 27,8 (1H), 32,5 (2H), 47,0 (1H), 63,7 (1H), 70,4-71,0 (2H), 75,9 (1H), 76,9 (1H), 77,9 (4H), 79,5 (1H), 81,8 (1 H) ppm.

Ejemplo de referencia 243**N-ciclopropil-4-{8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]-6-fenoxiimidazo[1,2-b]piridazin-3-il}bencencarbotioamida**

- 5 Se transformaron 127 mg (316 μ mol) de 4-{8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]-6-fenoxiimidazo[1,2-b]piridazin-3-il}benzaldehído, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 243a, de manera análoga al Ejemplo 13 para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 47 mg (30 %) del compuesto del título.
 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6): δ = 07,1-08,7 (4H), 11,6 (6H), 32,6 (2H), 34,1 (1H), 47,2 (1H), 61,6 (1H), 69,9 (1H), 72,1-73,0 (3H), 74,4 (2H), 75,7 (2H), 79,1 (2H), 79,9 (1H), 100,5 (1 H) ppm.

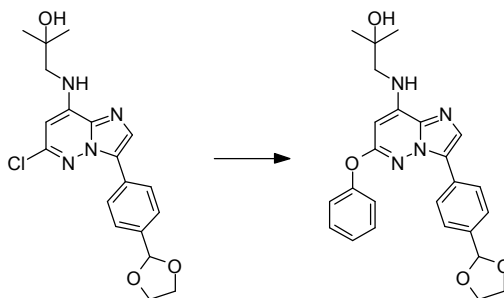
Ejemplo intermedio 243a

- 10 4-{8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]-6-fenoxiimidazo[1,2-b]piridazin-3-il}benzaldehído



Se transformaron 152 mg (340 μ mol) de 1-({3-[4-(1,3-dioxolan-2-il)fenil]-6-fenoxiimidazo[1,2-b]piridazin-8-il}amino)-2-metilpropan-2-ol, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 243b, de manera análoga al Ejemplo intermedio 13a para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 132 mg (96 %) del compuesto del título.

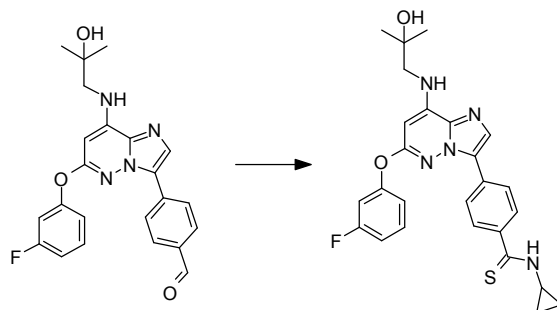
- 15 **Ejemplo intermedio 243b**

1-({3-[4-(1,3-dioxolan-2-il)fenil]-6-fenoxiimidazo[1,2-b]piridazin-8-il}amino)-2-metilpropan-2-ol

- 20 Se transformaron 250 mg (643 μ mol) de 1-({6-cloro-3-[4-(1,3-dioxolan-2-il)fenil]imidazo[1,2-b]piridazin-8-il}amino)-2-metilpropan-2-ol, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 32c, de manera análoga al Ejemplo 51 usando fenol para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 157 mg (55 %) del compuesto del título.

Ejemplo de referencia 244

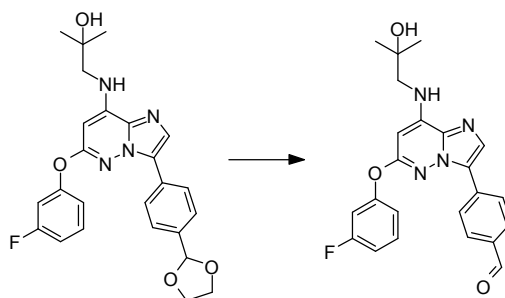
N-ciclopropil-4-{6-(3-fluorofenoxi)-8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}bencencarbotioamida



- 5 Se transformaron 79 mg (188 μ mol) de 4-{6-(3-fluorofenoxi)-8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}benzaldehído, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 244a, de manera análoga al Ejemplo 13 para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 22 mg (22 %) del compuesto del título.
 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6): δ = 07,2-08,6 (4H), 11,5 (6H), 34,1 (2H), 34,9 (1H), 47,2 (1H), 61,8 (1H), 70,3-71,5 (3H), 72,1 (1H), 74,7 (1H), 76,0 (2H), 79,2 (2H), 80,0 (1H), 100,7 (1 H) ppm.

Ejemplo intermedio 244a

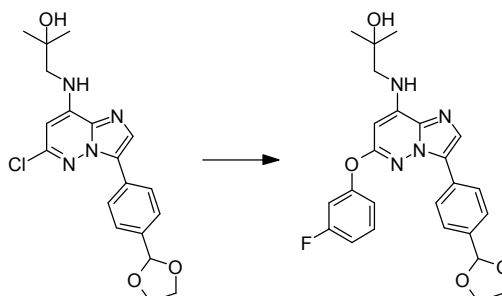
4-{6-(3-fluorofenoxi)-8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}benzaldehído



- 15 Se transformaron 92 mg (198 μ mol) de 1-({3-[4-(1,3-dioxolan-2-il)fenil]-6-(3-fluorofenoxi)imidazo[1,2-b]piridazin-8-il}amino)-2-metilpropan-2-ol, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 244b, de manera análoga al Ejemplo intermedio 13a para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 80 mg (96 %) del compuesto del título.

Ejemplo intermedio 244b

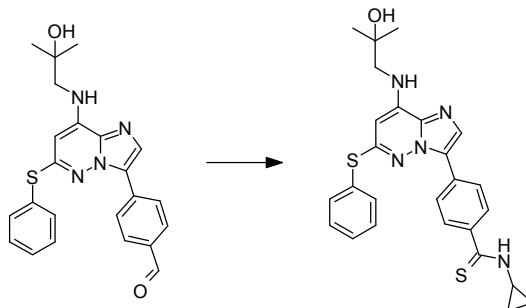
1-({3-[4-(1,3-dioxolan-2-il)fenil]-6-(3-fluorofenoxi)imidazo[1,2-b]piridazin-8-il}amino)-2-metilpropan-2-ol



- 20 Se transformaron 250 mg (643 μ mol) de 1-({6-cloro-3-[4-(1,3-dioxolan-2-il)fenil]imidazo[1,2-b]piridazin-8-il}amino)-2-metilpropan-2-ol, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 32c, de manera análoga al Ejemplo 51 usando 3-fluorofenol para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 94,2 mg (32 %) del compuesto del título.

Ejemplo de referencia 245

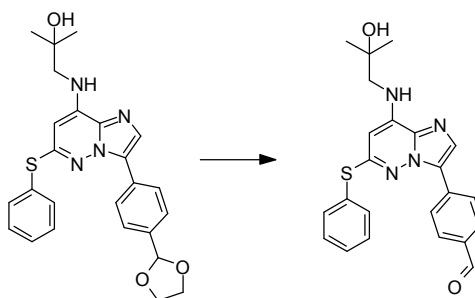
N-ciclopropil-4-{8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]-6-(fenilsulfanil)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}bencencarbotioamida



- 5 Se transformaron 105 mg (251 μ mol) de 4-{8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]-6-(fenilsulfanil)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}benzaldehído, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 245a, de manera análoga al Ejemplo 13 para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 27,3 mg (21 %) del compuesto del título.
 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6): δ = 07,5-08,7 (4H), 11,2 (6H), 32,2 (2H), 34,3 (1 H), 46,9 (1 H), 62,4 (1H), 69,8 (1H), 74,6-75,9 (5H), 76,3 (2H), 78,2 (2H), 79,9 (1H), 100,7 (1H) ppm.

Ejemplo intermedio 245a

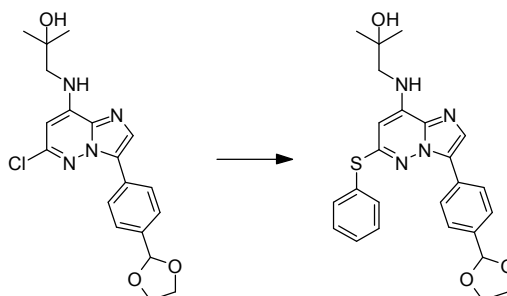
4-{8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]-6-(fenilsulfanil)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}benzaldehído



- 15 Se transformaron 155 mg (335 μ mol) de 1-({3-[4-(1,3-dioxolan-2-il)fenil]-6-(fenilsulfanil)imidazo[1,2-b]piridazin-8-il}amino)-2-metilpropan-2-ol, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 245b, de manera análoga al Ejemplo intermedio 13a para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 109 mg (78 %) del compuesto del título.

Ejemplo intermedio 245b

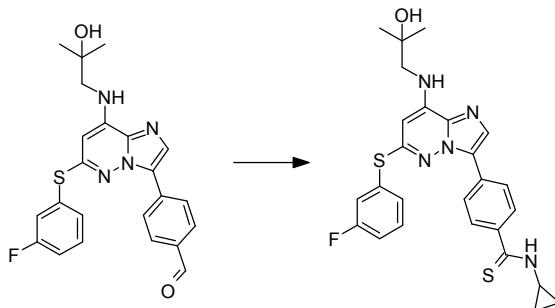
1-({3-[4-(1,3-dioxolan-2-il)fenil]-6-(fenilsulfanil)imidazo[1,2-b]piridazin-8-il}amino)-2-metilpropan-2-ol



- 20 Se transformaron 250 mg (643 μ mol) de 1-({6-cloro-3-[4-(1,3-dioxolan-2-il)fenil]imidazo[1,2-b]piridazin-8-il}amino)-2-metilpropan-2-ol, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 32c, de manera análoga al Ejemplo 51 usando bencenotiol para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 154 mg (52 %) del compuesto del título.

Ejemplo de referencia 246

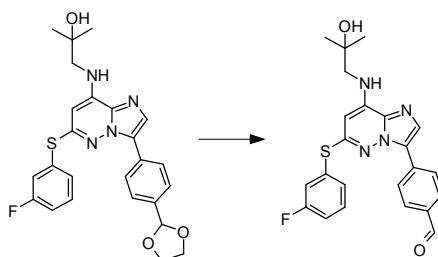
N-ciclopropil-4-{6-[(3-fluorofenil)sulfanil]-8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}bencencarbotioamida



- 5 Se transformaron 94 mg (215 μ mol) de 4-{6-[(3-fluorofenil)sulfanil]-8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}benzaldehído, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 246a, de manera análoga al Ejemplo 13 para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 9,2 mg (8 %) del compuesto del título.
 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6): δ = 07,5-08,7 (4H), 11,2 (6H), 32,3 (2H), 34,4 (1H), 47,1 (1H), 63,1 (1 H), 70,7 (1 H), 73,5 (1 H), 74,4 (1 H), 74,8-75,5 (2H), 75,8 (2H), 78,5 (2H), 80,1 (1 H), 101,0 (1 H) ppm.

Ejemplo intermedio 246a

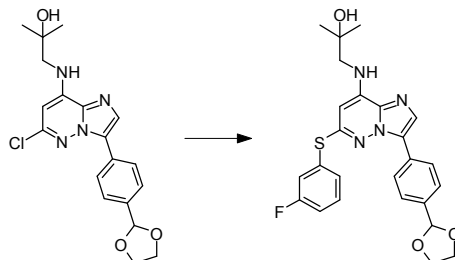
4-{6-[(3-fluorofenil)sulfanil]-8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}benzaldehído



- 15 Se transformaron 108 mg (225 μ mol) de 1-({3-[4-(1,3-dioxolan-2-il)fenil]-6-[(3-fluorofenil)sulfanil]imidazo[1,2-b]piridazin-8-il}amino)-2-metilpropan-2-ol, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 246b, de manera análoga al Ejemplo intermedio 13a para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 95 mg (97 %) del compuesto del título.

Ejemplo intermedio 246b

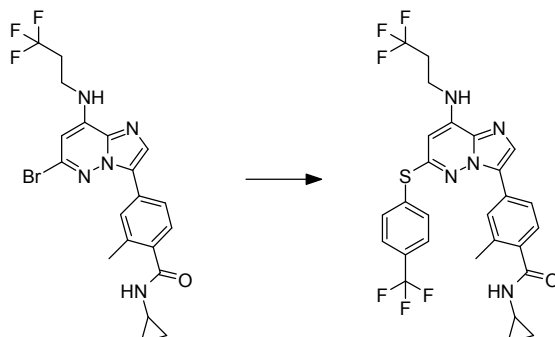
1-({3-[4-(1,3-dioxolan-2-il)fenil]-6-[(3-fluorofenil)sulfanil]imidazo[1,2-b]piridazin-8-il}amino)-2-metilpropan-2-ol



- 20 Se transformaron 250 mg (643 μ mol) de 1-({6-cloro-3-[4-(1,3-dioxolan-2-il)fenil]imidazo[1,2-b]piridazin-8-il}amino)-2-metilpropan-2-ol, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 32c, de manera análoga al Ejemplo 51 usando 3-fluorobencenotiol para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 103,2 mg (33 %) del compuesto del título.

Ejemplo de referencia 247

N-ciclopropil-2-metil-4-(6-[[4-(trifluorometil)fenil]sulfanil]-8-(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)benzamida

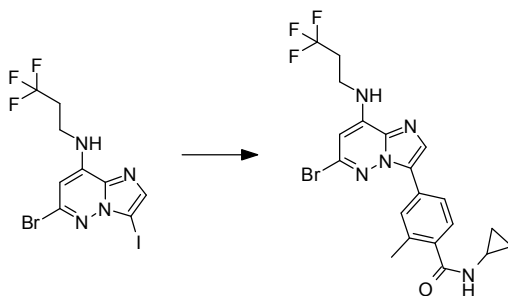


- 5 Se transformaron 50 mg (104 μ mol) de 4-[6-bromo-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 247a, de manera análoga al Ejemplo 51 usando 4-(trifluorometil)benzenotiol para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 20,2 mg (32 %) del compuesto del título.

10 ^1H -RMN (CDCl_3): δ = 06,0 (2H), 08,6 (2H), 23,7 (3H), 25,1 (2H), 28,7 (1 H), 35,7 (2H), 59,5 (1H), 60,4 (1H), 65,4 (1H), 70,8 (1H), 74,8 (1H), 75,5 (1H), 76,6 (2H), 76,8 (1 H), 77,3 (2H) ppm.

Ejemplo intermedio 247a

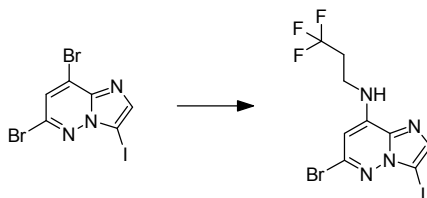
4-[6-bromo-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]-N-ciclopropil-2-metilbenzamida



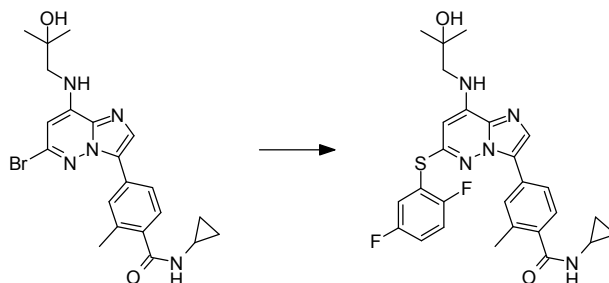
- 15 Se transformó 1,00 g (2,3 mmol) de 6-bromo-3-yodo-N-(3,3,3-trifluoropropil)imidazo[1,2-b]piridazin-8-amina, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 247b, de manera análoga al Ejemplo intermedio 1a usando N-ciclopropil-2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 7b para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 580 mg (52 %) del compuesto del título.

Ejemplo intermedio 247b

6-bromo-3-yodo-N-(3,3,3-trifluoropropil)imidazo[1,2-b]piridazin-8-amina

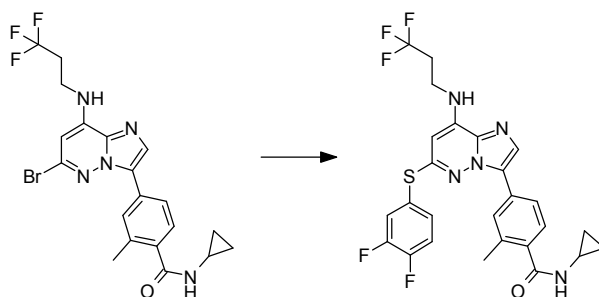


- 20 Se transformaron 2,30 g (5,71 mmol) de 6,8-dibromo-3-yodoimidazo[1,2-b]piridazina, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 96c, de manera análoga al Ejemplo intermedio 1b usando 3,3,3-trifluoropropan-1-amina para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 2,0 g (81 %) del compuesto del título.

Ejemplo de referencia 248**N-ciclopropil-4-{6-[(2,5-difluorofenil)sulfanil]-8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida**

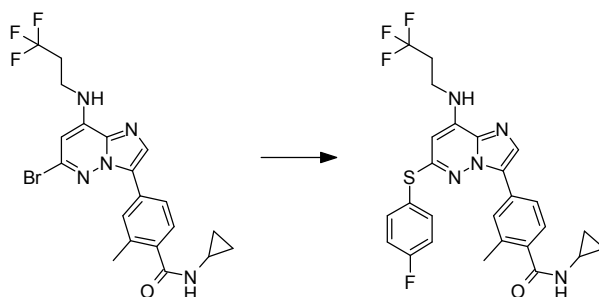
5 Se transformaron 50 mg (109 μ mol) de 4-{6-bromo-8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 96a, de manera análoga al Ejemplo 51 usando 2,5-difluorobenzenotiol para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 10,4 mg (17 %) del compuesto del título.

10 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6): δ = 04,9 (2H), 06,5 (2H), 11,4 (6H), 22,0 (3H), 27,9 (1H), 32,5 (2H), 47,1 (1H), 63,5 (1H), 70,4 (1H), 70,8 (1H), 74,2-75,1 (2H), 75,7 (1H), 76,2 (1H), 76,6 (1H), 79,4 (1H), 82,2 (1H) ppm.

Ejemplo de referencia 249**N-ciclopropil-4-{6-[(3,4-difluorofenil)sulfanil]-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida**

15 Se transformaron 50 mg (104 μ mol) de 4-{6-bromo-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 247a, de manera análoga al Ejemplo 51 usando 3,4-difluorobenzenotiol para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 5,0 mg (8 %) del compuesto del título.

20 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ = 06,4 (2H), 09,0 (2H), 24,2 (3H), 25,2 (2H), 29,3 (1 H), 36,1 (2H), 58,8 (1H), 89,0 (1H), 59,4 (1H), 72,0-72,8 (2H), 73,9 (1H), 75,1 (1H), 75,6 (1H), 75,7 (1H), 77,0 (1H) ppm.

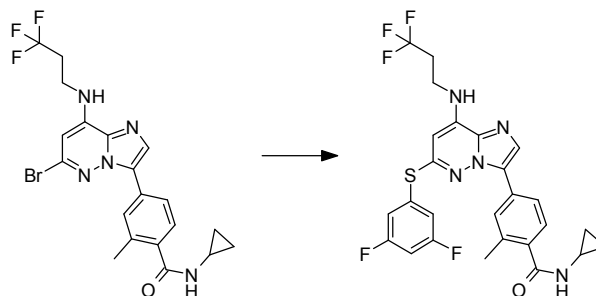
Ejemplo de referencia 250**N-ciclopropil-4-{6-[(4-fluorofenil)sulfanil]-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida**

25 Se transformaron 50 mg (104 μ mol) de 4-{6-bromo-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 247a, de manera análoga al Ejemplo 51 usando 4-fluorobenzenotiol para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 3,8 mg (7 %) del compuesto del título.

^1H -RMN (CDCl_3): δ = 06,4 (2H), 09,0 (2H), 24,1 (3H), 25,0 (2H), 29,3 (1 H), 35,9 (2H), 58,7 (1H), 58,8 (1H), 59,6 (1H), 71,5 (2H), 71,9 (1H), 75,5 (1H), 75,9 (1H), 76,4 (2H), 77,0 (1H) ppm.

Ejemplo de referencia 251

5 N-ciclopropil-4-{6-[(3,5-difluorofenil)sulfanil]-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida

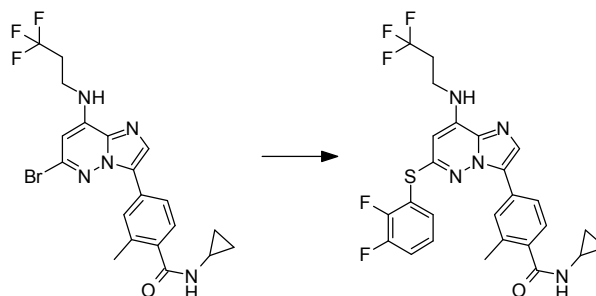


Se transformaron 50 mg (104 μmol) de 4-{6-bromo-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 247a, de manera análoga al Ejemplo 51 usando 3,5-difluorobenzenotiol para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 2,9 mg (5 %) del compuesto del título.

^1H -RMN (CDCl_3): δ = 06,3 (2H), 09,0 (2H), 24,3 (3H), 25,2 (2H), 29,3 (1 H), 36,2 (2H), 58,6 (1 H), 59,6 (1 H), 60,0 (1 H), 68,8 (1 H), 71,8 (2H), 72,9 (1 H), 76,5 (1 H), 76,9 (1H), 77,3 (1 H) ppm.

Ejemplo de referencia 252

15 N-ciclopropil-4-{6-[(2,3-difluorofenil)sulfanil]-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida

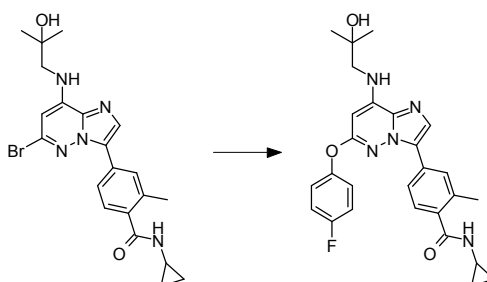


Se transformaron 50 mg (104 μmol) de 4-{6-bromo-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 247a, de manera análoga al Ejemplo 51 usando 2,3-difluorobenzenotiol para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 1,6 mg (3 %) del compuesto del título.

^1H -RMN (CDCl_3): δ = 06,3 (2H), 09,0 (2H), 23,9 (3H), 25,4 (2H), 29,3 (1 H), 36,2 (2H), 58,5 (1H), 59,7 (1H), 61,0 (1H), 71,6 (1H), 72,0 (1H), 73,3 (1H), 74,1 (1H), 75,6 (1 H), 75,7 (1 H), 76,9 (1 H) ppm.

Ejemplo 253

25 N-ciclopropil-4-{6-(4-fluorofenoxi)-8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida

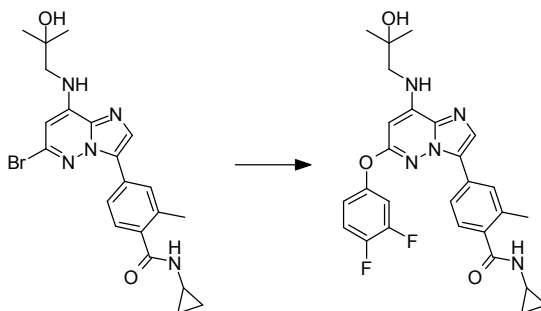


Se transformaron 50 mg (109 μ mol) de 4-{6-bromo-8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 96a, de manera análoga al Ejemplo 51 usando 4-fluorofenol para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 27,5 mg (49 %) del compuesto del título.

- 5 ^1H -RMN (DMSO- d_6): δ = 04,7 (2H), 06,3 (2H), 11,6 (6H), 21,3 (3H), 27,7 (1H), 32,7 (2H), 47,3 (1H), 61,6 (1H), 69,5 (1H), 71,6 (1H), 72,4-73,4 (4H), 76,4 (1H), 77,3 (1H), 79,1 (1H), 81,9 (1 H) ppm.

Ejemplo 254

N-ciclopropil-4-{6-(3,4-difluorofenoxi)-8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida

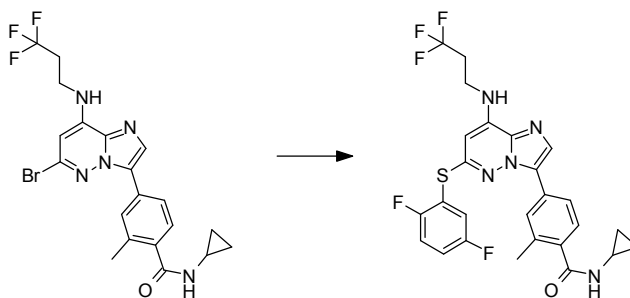


- 10 Se transformaron 50 mg (109 μ mol) de 4-{6-bromo-8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 96a, de manera análoga al Ejemplo 51 usando 3,4-difluorofenol para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 18,1 mg (31 %) del compuesto del título.

- 15 ^1H -RMN (DMSO- d_6): δ = 04,7 (2H), 06,4 (2H), 11,6 (6H), 21,4 (3H), 27,7 (1H), 32,7 (2H), 47,3 (1H), 61,7 (1H), 70,0 (1H), 71,3 (1H), 71,8 (1H), 75,1 (1H), 75,6 (1H), 76,5 (1 H), 77,5 (1 H), 79,1 (1 H), 82,1 (1 H) ppm.

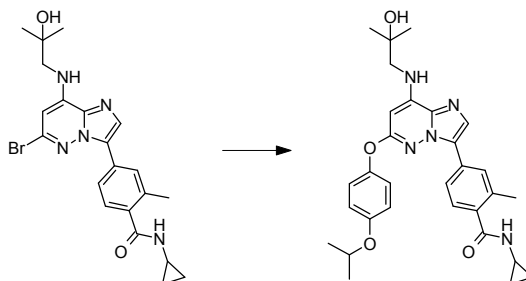
Ejemplo de referencia 255

N-ciclopropil-4-{6-[(2,5-difluorofenil)sulfanil]-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida



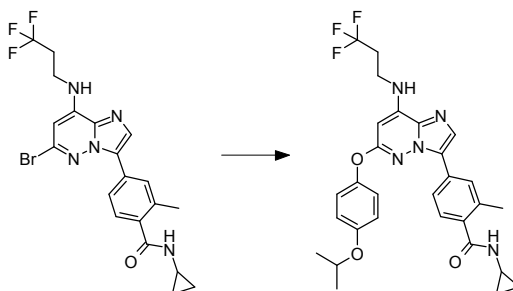
- 20 Se transformaron 50 mg (104 μ mol) de 4-{6-bromo-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 247a, de manera análoga al Ejemplo 51 usando 2,5-difluorobenzenotiol para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 13,3 mg (22 %) del compuesto del título.

- 25 ^1H -RMN (CDCl_3): δ = 06,2 (2H), 09,0 (2H), 23,9 (3H), 25,3 (2H), 29,2 (1 H), 36,2 (2H), 58,7 (1H), 59,7 (1H), 60,6 (1H), 71,4-72,3 (3H), 73,9 (1H), 75,7 (1H), 75,9 (1H), 77,0 (1 H) ppm.

Ejemplo 256**N-ciclopropil-4-{8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]-6-(4-isopropoxifenoxi)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida**

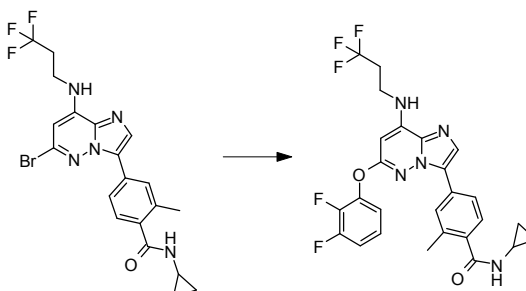
- 5 Se transformaron 75 mg (164 μ mol) de 4-{6-bromo-8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 96a, de manera análoga al Ejemplo 51 usando 4-isopropoxifenol para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 13,7 mg (15 %) del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ = 06,0 (2H), 08,7 (2H), 13,6 (6H), 14,4 (6H), 23,0 (3H), 28,9 (1 H), 33,1 (2H), 45,2 (1H), 58,7 (1H), 59,3 (1H), 65,2 (1H), 69,1 (2H), 71,1 (2H), 71,9 (1H), 75,8 (1H), 76,4 (1H), 77,4 (1H) ppm.

Ejemplo 257**N-ciclopropil-4-{6-(4-isopropoxifenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida**

- 15 Se transformaron 75 mg (156 μ mol) de 4-{6-bromo-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 247a, de manera análoga al Ejemplo 51 usando 4-isopropoxifenol para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 9,3 mg (10 %) del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ = 05,9 (2H), 08,8 (2H), 13,7 (6H), 23,2 (3H), 25,6 (2H), 28,8 (1 H), 36,6 (2H), 45,3 (1H), 58,4 (1H), 58,8 (1H), 59,1 (1H), 69,3 (2H), 71,4 (2H), 72,2 (1H), 76,2 (1H), 77,3 (1H), 77,9 (1H) ppm.

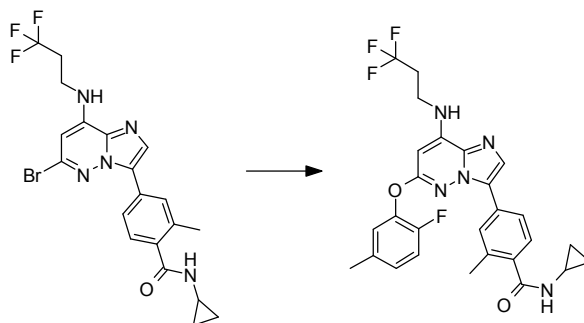
Ejemplo 258**N-ciclopropil-4-{6-(2,3-difluorofenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida**

- 25 Se transformaron 100 mg (207 μ mol) de 4-{6-bromo-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 247a, de manera análoga al Ejemplo 51 usando 2,3-difluorofenol para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 22 mg (19 %) del compuesto del título.

¹H-RMN (CDCl₃): δ= 06,0 (2H), 08,8 (2H), 22,9 (3H), 25,8 (2H), 28,9 (1 H), 37,0 (2H), 58,6 (1H), 59,6 (1H), 60,7 (1H), 70,6-71,7 (3H), 72,2 (1H), 75,3 (1H), 76,6 (1H), 77,1 (1 H) ppm.

Ejemplo 259

N-ciclopropil-4-{6-(2-fluoro-5-metilfenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida



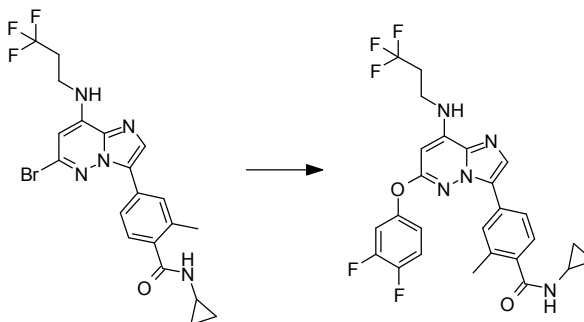
Se transformaron 100 mg (207 μmol) de 4-{6-bromo-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 247a, de manera análoga al Ejemplo 51 usando 2-fluoro-5-metilfenol para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 23 mg (20 %) del compuesto del título.

¹H-RMN (CDCl₃): δ= 06,0 (2H), 08,8 (2H), 22,7 (3H), 23,5 (3H), 25,8 (2H), 28,9 (1 H), 36,8 (2H), 58,4 (1H), 59,5 (1H), 61,1 (1H), 70,0-71,6 (3H), 72,1 (1H), 75,5 (1H), 77,1 (2H) ppm.

¹H-RMN (CDCl₃): δ= 0,60 (2H), 0,88 (2H), 2,27 (3H), 2,35 (3H), 2,58 (2H), 2,89 (1H), 3,68 (2H), 5,84 (1H), 5,95 (1H), 6,11 (1H), 7,00-7,16 (3H), 7,21 (1H), 7,55 (1H), 7,71 (2H) ppm.

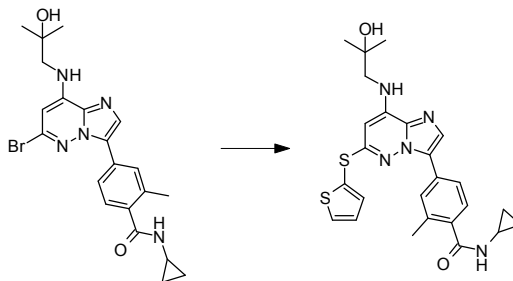
Ejemplo 260

N-ciclopropil-4-{6-(3,4-difluorofenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida

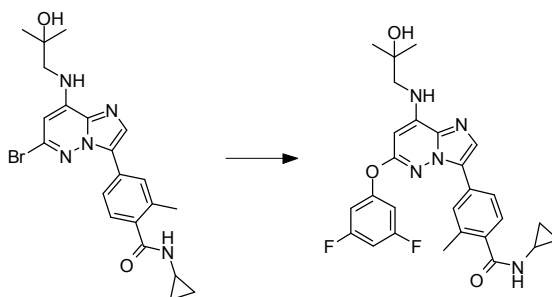


Se transformaron 100 mg (207 μmol) de 4-{6-bromo-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 247a, de manera análoga al Ejemplo 51 usando 3,4-difluorofenol para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 36 mg (31 %) del compuesto del título.

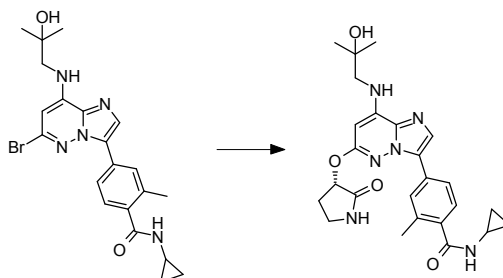
¹H-RMN (CDCl₃): δ= 06,1 (2H), 08,8 (2H), 23,4 (3H), 25,7 (2H), 29,0 (1 H), 36,8 (2H), 58,6 (1H), 58,7 (1H), 60,4 (1H), 69,9 (1H), 71,1-72,9 (3H), 75,9 (1H), 77,1 (1H), 77,2 (1 H) ppm.

Ejemplo de referencia 261**N-ciclopropil-4-{8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]-6-(2-tienilsulfanil)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida**

- 5 Se transformaron 75 mg (164 μ mol) de 4-{6-bromo-8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 96a, de manera análoga al Ejemplo 51 usando tiofen-2-tiol para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 34 mg (41 %) del compuesto del título.
- ¹H-RMN (DMSO-d₆): δ = 05,0 (2H), 06,5 (2H), 11,2 (6H), 22,6 (3H), 28,0 (1 H), 16,4 (2H), 47,0 (1H), 62,1 (1H), 70,1 (1H), 71,7 (1H), 72,3 (1H), 74,7 (1H), 77,1 (1H), 77,6 (1H), 79,4 (2H), 82,3 (1H) ppm.

Ejemplo 262**N-ciclopropil-4-{6-(3,5-difluorofenoxi)-8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida**

- 15 Se transformaron 200 mg (436 μ mol) de 4-{6-bromo-8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 96a, de manera análoga al Ejemplo 51 usando 3,5-difluorofenol para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 34,6 mg (15 %) del compuesto del título.
- ¹H-RMN (DMSO-d₆): δ = 04,7 (2H), 06,3 (2H), 11,5 (6H), 21,7 (3H), 27,7 (1H), 32,7 (2H), 47,4 (1H), 61,9 (1H), 70,8 (1H), 71,2-72,2 (4H), 76,8 (1H), 77,9 (1H), 79,3 (1 H), 82,3 (1 H) ppm.

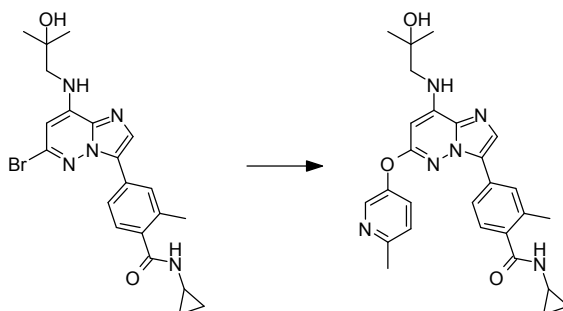
Ejemplo de referencia 263**N-ciclopropil-4-{8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]-6-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]oxi}imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida**

- 25 Se transformaron 75 mg (164 μ mol) de 4-{6-bromo-8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 96a, de manera análoga al Ejemplo 51 usando (3S)-3-hidroxipirrolidin-2-ona para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 3,2 mg (4 %) del compuesto del título.

¹H-RMN (CDCl₃): δ= 06,4 (2H), 08,9 (2H), 14,0 (6H), 22,0 (1 H), 24,9 (3H), 28,0 (1 H), 29,2 (1H), 32,7 (2H), 33,7-35,1 (2H), 40,4 (1H), 53,3 (1H), 58,2 (1H), 60,9 (1H), 61,8 (1H), 63,4 (1H), 73,8 (1H), 75,7 (1H), 77,4 (1H), 78,0 (1H) ppm.

Ejemplo de referencia 264

5 N-ciclopropil-4-{8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]-6-[(6-metilpiridin-3-il)oxi]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida

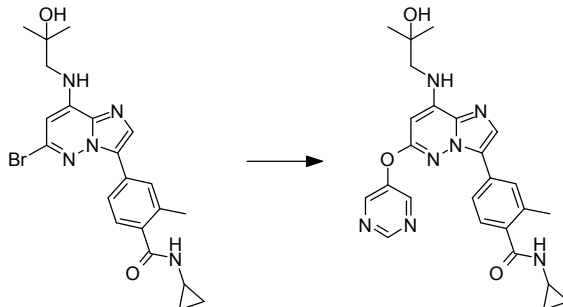


Se transformaron 75 mg (164 μmol) de 4-{6-bromo-8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 96a, de manera análoga al Ejemplo 51 usando 6-metilpiridin-3-ol para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 24,5 mg (30 %) del compuesto del título.

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ= 05,0 (2H), 06,6 (2H), 11,9 (6H), 21,4 (3H), 25,1 (3H), 28,0 (1H), 33,2 (2H), 47,6 (1H), 62,3 (1H), 70,2 (1H), 71,9 (1H), 73,7 (1H), 76,4 (1H), 76,8 (1H), 77,3 (1H), 79,4 (1H), 82,2 (1H), 84,3 (1H) ppm.

Ejemplo de referencia 265

15 N-ciclopropil-4-{8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]-6-(pirimidin-5-iloxi)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida

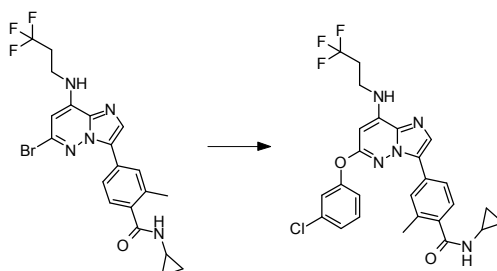


Se transformaron 200 mg (436 μmol) de 4-{6-bromo-8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 96a, de manera análoga al Ejemplo 51 usando pirimidin-5-ol para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 34,6 mg (15 %) del compuesto del título.

¹H-RMN (CDCl₃): δ= 06,4 (2H), 08,9 (2H), 14,8 (6H), 23,0 (3H), 29,2 (1 H), 33,5 (2H), 48,1 (1 H), 58,7 (1 H), 64,1 (1 H), 66,2 (1 H), 72,3 (1 H), 74,5 (1 H), 75,1 (1 H), 75,8 (1 H), 85,2 (2H), 90,5 (1 H) ppm.

Ejemplo 266

4-{6-(3-clorofenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida

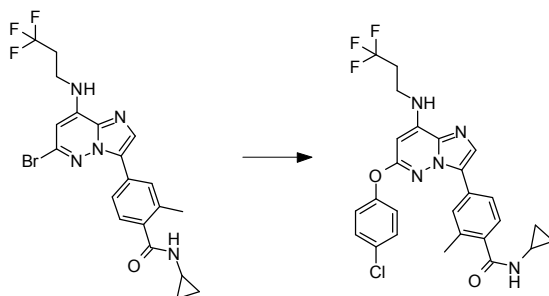


Se transformaron 75 mg (156 μ mol) de 4-{6-bromo-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 247a, de manera análoga al Ejemplo 51 usando 3-clorofenol para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 13,9 mg (17 %) del compuesto del título.

- 5 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ = 06,1 (2H), 08,8 (2H), 23,4 (3H), 25,8 (2H), 29,0 (1 H), 36,8 (2H), 58,2 (1H), 58,9 (1H), 59,7 (1H), 71,5 (1H), 72,5 (1H), 72,7 (1H), 73,1 (1H), 73,6 (1H), 76,3 (1H), 77,2 (1H), 77,4 (1H) ppm.

Ejemplo 267

4-{6-(4-clorofenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida

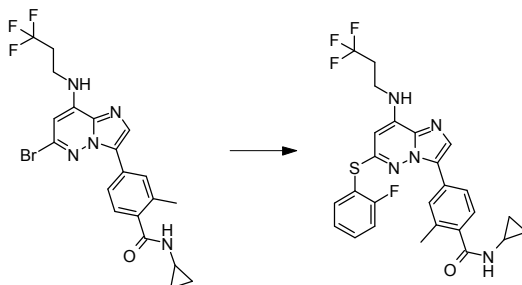


- 10 Se transformaron 75 mg (156 μ mol) de 4-{6-bromo-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 247a, de manera análoga al Ejemplo 51 usando 4-clorofenol para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 12,6 mg (12,6 %) del compuesto del título.

- 15 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ = 06,1 (2H), 08,8 (2H), 23,3 (3H), 25,7 (2H), 29,0 (1 H), 36,8 (2H), 58,3 (1 H), 58,9 (1 H), 59,6 (1 H), 71,9 (2H), 72,5 (1H), 74,0 (2H), 75,8 (1H), 77,2 (1 H), 77,3 (1 H) ppm.

Ejemplo de referencia 268

N-ciclopropil-4-{6-[(2-fluorofenil)sulfanil]-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida

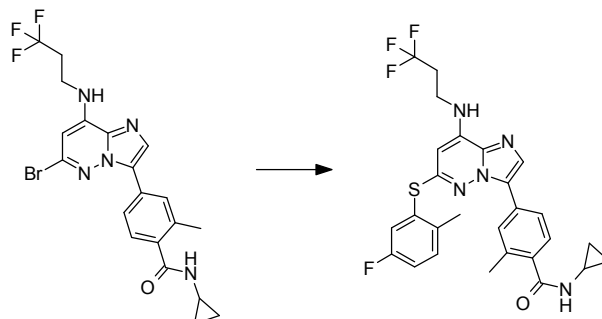


- 20 Se transformaron 75 mg (156 μ mol) de 4-{6-bromo-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 247a, de manera análoga al Ejemplo 51 usando 2-fluorobencenotiol para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 31,8 mg (39 %) del compuesto del título.

- 25 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ = 06,2 (2H), 09,0 (2H), 23,7 (3H), 25,1 (2H), 29,2 (1 H), 36,0 (2H), 58,3 (1H), 58,9 (1H), 59,4 (1H), 71,6 (1H), 72,0 (1H), 72,5 (1H), 75,1 (1H), 75,6 (1H), 75,9 (1H), 76,6 (1H), 77,0 (1H) ppm.

Ejemplo de referencia 269

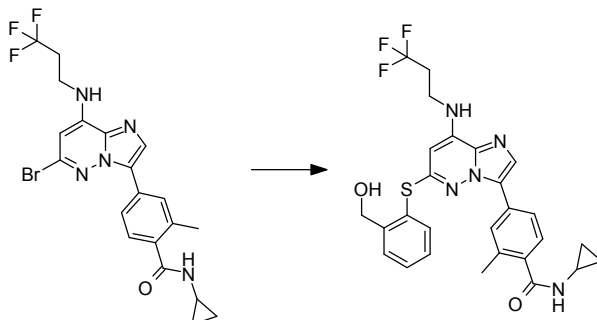
N-ciclopropil-4-{6-[(5-fluoro-2-metilfenil)sulfanil]-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida



- 5 Se transformaron 75 mg (156 μ mol) de 4-{6-bromo-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 247a, de manera análoga al Ejemplo 51 usando 5-fluoro-2-metilbencenotiol para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 6,1 mg (7 %) del compuesto del título.
- ¹H-RMN (CDCl₃): δ = 06,3 (2H), 09,0 (2H), 23,9 (3H), 24,0 (3H), 25,0 (2H), 29,2 (1 H), 35,9 (2H), 58,6 (1H), 58,9 (1H), 59,3 (1H), 71,0 (1H), 71,9 (1H), 73,1 (1H), 73,8 (1H), 75,7 (1H), 76,0 (1H), 77,1 (1H) ppm.
- 10

Ejemplo de referencia 270

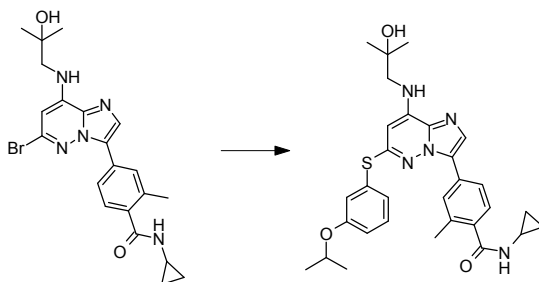
N-ciclopropil-4-{6-[(2-(hidroximetil)fenil)sulfanil]-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida



- 15 Se transformaron 75 mg (156 μ mol) de 4-{6-bromo-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 247a, de manera análoga al Ejemplo 51 usando (2-sulfanilfenil)metanol para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 12,3 mg (15 %) del compuesto del título.
- ¹H-RMN (CDCl₃): δ = 06,3 (2H), 09,0 (2H), 23,4 (3H), 25,1 (2H), 29,2 (1 H), 36,1 (2H), 48,3 (2H), 58,6 (1 H), 58,9 (1 H), 59,4 (1 H), 71,4 (1 H), 74,1 (1 H), 74,2 (1 H), 75,0 (1 H), 75,7 (1 H), 76,5 (1 H), 76,8 (1 H), 77,0 (1 H) ppm.
- 20

Ejemplo de referencia 271

N-ciclopropil-4-{8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]-6-[(3-metoxifenil)sulfanil]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida

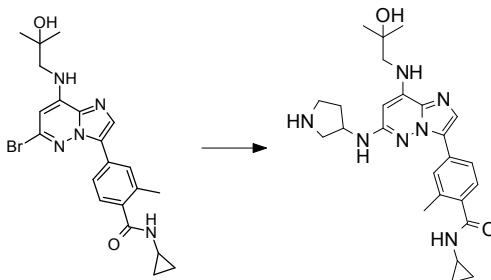


Se transformaron 75 mg (164 μ mol) de 4-{6-bromo-8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 96a, de manera análoga al Ejemplo 51 usando 3-isopropoxibencenotiol para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 18,5 mg (20 %) del compuesto del título.

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ = 04,8 (2H), 06,5 (2H), 11,1 (6H), 11,8 (6H), 22,1 (3H), 27,8 (1H), 32,0 (2H), 45,8 (1H), 47,1 (1H), 62,1 (1H), 69,5-70,5 (2H), 70,8-71,6 (3H), 73,4 (1H), 77,1 (1H), 77,3 (1H), 79,4 (1H), 82,3 (1H) ppm.

Ejemplo de referencia 272

(RS)-N-ciclopropil-4-{8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]-6-(pirrolidin-3-ilamino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida

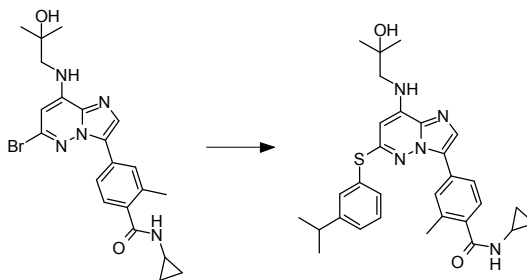


Se transformaron 50 mg (109 μ mol) de 4-{6-bromo-8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 96a, de manera análoga al Ejemplo 51 usando (RS)-pirrolidin-3-amina para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 18 mg (36 %) del compuesto del título.

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ = 05,0 (2H), 06,5 (2H), 11,6 (6H), 18,6 (1 H), 21,5 (1 H), 23,6 (3H), 28,0 (1H), 32,1 (2H), 32,8 (1H), 34,5 (1H), 35,3-36,5 (2H), 37,1 (1H), 42,7 (1H), 56,8 (1H), 63,6 (1H), 73,1 (1H), 77,8 (1H), 80,7 (1H), 81,0 (1H), 82,6 (1H), 82,9 (1H) ppm.

Ejemplo de referencia 273

N-ciclopropil-4-{8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]-6-[(3-isopropilfenil)sulfanil]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida

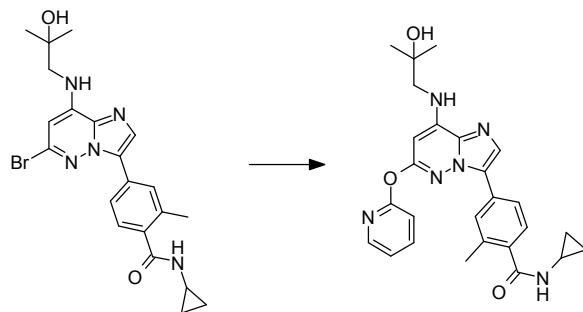


Se transformaron 75 mg (164 μ mol) de 4-{6-bromo-8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 96a, de manera análoga al Ejemplo 51 usando 3-isopropilbencenotiol para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 14,0 mg (15 %) del compuesto del título.

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ = 04,8 (2H), 06,4 (2H), 11,0 (6H), 11,4 (6H), 21,8 (3H), 27,8 (1H), 28,8 (1H), 31,8 (2H), 47,1 (1H), 61,8 (1H), 69,8 (1H), 70,8 (1H), 73,4-74,3 (3H), 74,5 (1H), 76,4 (1H), 77,1 (1H), 79,4 (1H), 82,2 (1H) ppm.

Ejemplo de referencia 274

N-ciclopropil-4-{8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]-6-(piridin-2-iloxi)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida

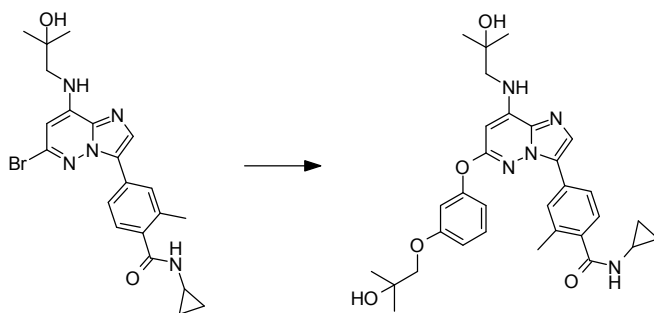


- 5 Se transformaron 75 mg (164 μ mol) de 4-{6-bromo-8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 96a, de manera análoga al Ejemplo 51 usando piridin-2-ol para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 11,0 mg (14 %) del compuesto del título.

10 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6): δ = 04,8 (2H), 06,4 (2H), 11,4 (6H), 23,3 (3H), 27,9 (1H), 32,7 (2H), 47,3 (1H), 63,3 (1H), 64,7 (1H), 64,8 (1H), 72,1 (1H), 73,3 (1H), 75,4 (1H), 77,9 (1H), 78,2 (1H), 79,1 (1H), 80,3 (1H), 82,4 (1H) ppm.

Ejemplo de referencia 275

N-ciclopropil-4-{6-[3-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)fenoxi]-8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida

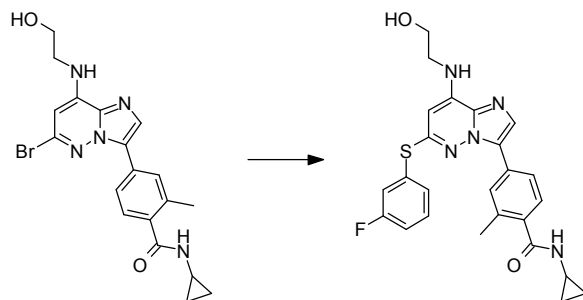


- 15 Se transformaron 50 mg (109 μ mol) de 4-{6-bromo-8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 96a, de manera análoga al Ejemplo 51 usando 3-{2-metil-2-[(trisisopropilsilil)oxi]propoxi}fenol para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 2,3 mg (4 %) del compuesto del título.

20 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6): δ = 04,6 (2H), 06,3 (2H), 11,4 (6H), 11,5 (6H), 21,4 (3H), 27,6 (1H), 32,7 (2H), 36,6 (2H), 45,9 (1H), 47,4 (1H), 61,4 (1H), 67,6-68,6 (3H), 69,7 (1H), 71,6 (1H), 73,1 (1H), 77,0 (1H), 77,9 (1H), 79,2 (1H), 82,1 (1H) ppm.

Ejemplo de referencia 276

N-ciclopropil-4-{6-[(3-fluorofenil)sulfanil]-8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida

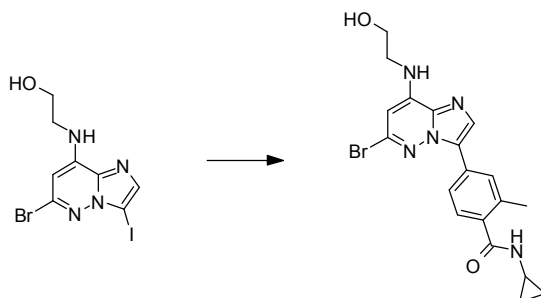


Se transformaron 75 mg (174 μ mol) de 4-{6-bromo-8-[(2-hidroxietil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 276a, de manera análoga al Ejemplo 51 usando 3-fluorobencenotiol para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 14,5 mg (17 %) del compuesto del título.

- 5 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6): δ = 04,8 (2H), 06,5 (2H), 22,0 (3H), 27,8 (1H), 33,3 (2H), 35,7 (2H), 48,2 (1 H), 61,9 (1 H), 71,2 (1 H), 73,3 (1 H), 73,8-75,4 (4H), 76,6 (1 H), 77,1 (1H), 79,4 (1H), 82,3 (1H) ppm.

Ejemplo intermedio 276a

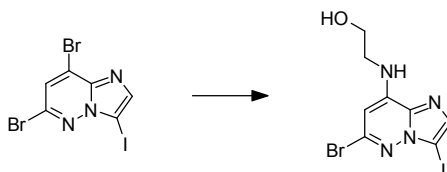
4-{6-bromo-8-[(2-hidroxietil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida



- 10 Se transformaron 1,98 g (5,17 mmol) de 2-[(6-bromo-3-yodoimidazo[1,2-b]piridazin-8-il)amino]etanol, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 276b, de manera análoga al Ejemplo intermedio 1a usando N-ciclopropil-2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 1,27 g (51 %) del compuesto del título.

Ejemplo intermedio 276b

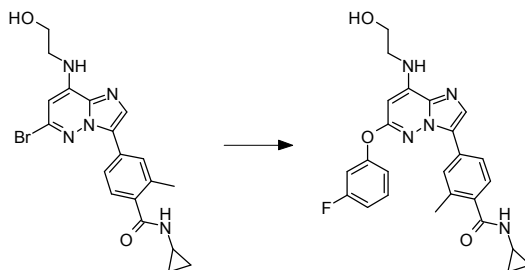
- 15 2-[(6-bromo-3-yodoimidazo[1,2-b]piridazin-8-il)amino]etanol



Se transformaron 2,50 g (6,21 mmol) de 6,8-dibromo-3-yodoimidazo[1,2-b]piridazina, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 96c, de manera análoga al Ejemplo intermedio 1b usando 2-aminoetanol para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 1,99 g (81 %) del compuesto del título.

Ejemplo 277

N-ciclopropil-4-{6-(3-fluorofenoxi)-8-[(2-hidroxietil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida

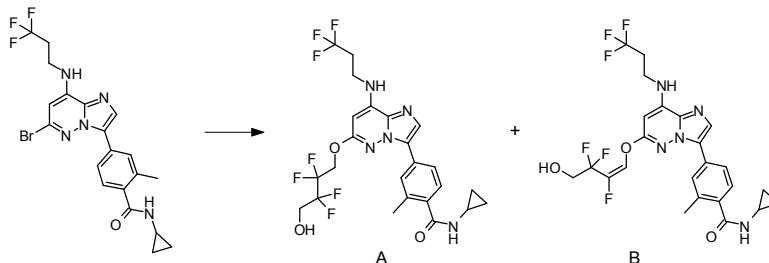


Se transformaron 75 mg (174 μ mol) de 4-{6-bromo-8-[(2-hidroxietil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 276a, de manera análoga al Ejemplo 51 usando 3-fluorofenol para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 17,2 mg (21 %) del compuesto del título.

- 25 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6): δ = 04,6 (2H), 06,3 (2H), 21,4 (3H), 27,6 (1H), 33,8 (2H), 36,2 (2H), 48,4 (1 H), 60,8 (1 H), 70,7-72,0 (3H), 72,4 (1 H), 74,1 (1 H), 74,8 (1 H), 76,6 (1H), 77,6 (1H), 79,2 (1H), 82,1 (1H) ppm.

Ejemplo de referencia 278

N-ciclopropil-2-metil-4-{6-(2,2,3,3-tetrafluoro-4-hidroxibutoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}benzamida (A) y N-ciclopropil-2-metil-4-{6-[[[(1E)-2,3,3-trifluoro-4-hidroxibut-1-en-1-il]oxi]-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}benzamida



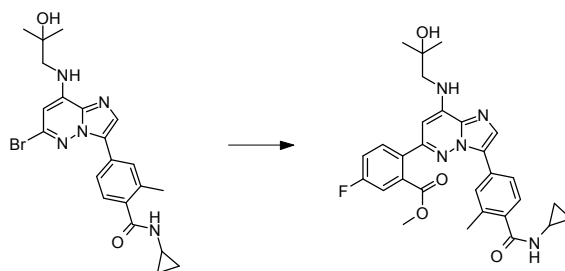
Se transformaron 100 mg (207 μ mol) de 4-{6-bromo-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 247a, de manera análoga al Ejemplo 51 usando 2,2,3,3-tetrafluorobutan-1,4-diol para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 5,2 mg (4 %) del compuesto del título A y 5,3 mg (4 %) del compuesto del título B.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) de A: δ = 05,0 (2H), 06,5 (2H), 23,5 (3H), 26,5 (2H), 28,0 (1H), 35,6 (2H), 39,1 (2H), 49,1 (2H), 59,7 (1H), 60,0 (1H), 73,3 (1H), 76,0 (1H), 79,0 (1H), 79,2 (1H), 79,7 (1H), 82,7 (1H) ppm.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) de B: δ = 05,0 (2H), 06,6 (2H), 23,5 (3H), 26,6 (2H), 28,0 (1H), 35,9 (2H), 38,6 (2H), 59,2 (1H), 61,4 (1H), 73,3 (1H), 77,0 (1H), 78,4 (1H), 78,9 (1H), 79,7 (1H), 80,2 (1H), 82,8 (1H) ppm.

Ejemplo de referencia 279

metiléster del ácido 2-{3-[4-(ciclopropilcarbamoyl)-3-metilfenil]-8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-5-fluoro-benzoico

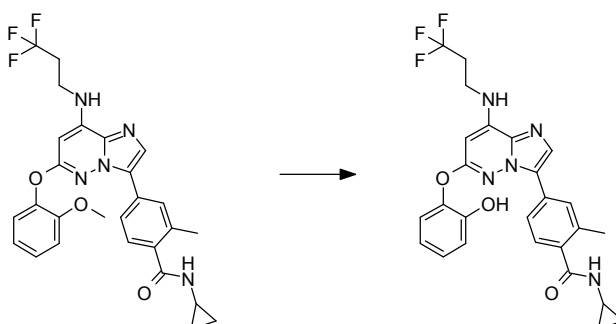


Se transformaron 600 mg (1,31 mmol) de 4-{6-bromo-8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 96a, de manera análoga al Ejemplo 1 usando ácido [4-fluoro-2-(metoxicarbonil)fenil]borónico. Después del tratamiento posterior, se le añadieron 19 ml de tetrahidrofurano al producto en bruto y la suspensión se enfrió a 3°C. Se añadieron 21,8 ml de una solución recién preparada de diazometano en éter dietílico en porciones durante 2 horas. El disolvente se retiró y el residuo se purificó mediante cromatografía para dar 52,7 mg (9 %) del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6): δ = 05,0 (2H), 06,5 (2H), 11,7 (6H), 23,6 (3H), 28,0 (1H), 33,3 (2H), 34,7 (3H), 47,5 (1H), 65,2 (1H), 69,6 (1H), 73,0 (1H), 75,1-75,9 (2H), 77,8 (1H), 79,2 (1H), 79,7 (1H), 80,4 (1H), 82,3 (1H) ppm.

Ejemplo 280

N-ciclopropil-4-{6-(2-hidroxifenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida

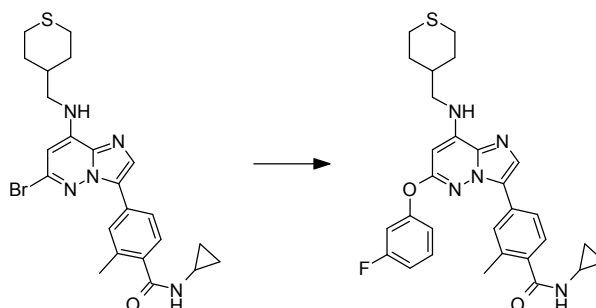


Una mezcla de 28,0 mg (53 μ mol) de N-ciclopropil-4-{6-(2-metoxifenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil) amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el ejemplo 223, 44,8 mg de metantolato de sodio y 350 μ l de N,N-dimetilformamida se calentó a irradiación por microondas durante 30 minutos a 120°C. La mezcla se vertió en agua, el pH se ajustó entre 7 y 8 mediante la adición de cloruro de amonio y se extrajo con una mezcla de diclorometano y metanol. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio. Después de la filtración y la retirada del disolvente, el residuo se purificó mediante cromatografía para dar 11,5 mg (40 %) del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6): δ = 04,7 (2H), 06,3 (2H), 20,9 (3H), 26,8 (2H), 27,6 (1H), 35,9 (2H), 60,8 (1H), 68,3 (1H), 69,7 (1H), 70,5-71,7 (3H), 75,5 (1H), 76,2 (1H), 77,5 (1H), 79,0 (1H), 81,8 (1H), 95,3 (1H) ppm.

Ejemplo 281

N-ciclopropil-4-{6-(3-fluorofenoxi)-8-[(tetrahydro-2H-tiopiran-4-ilmetil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida

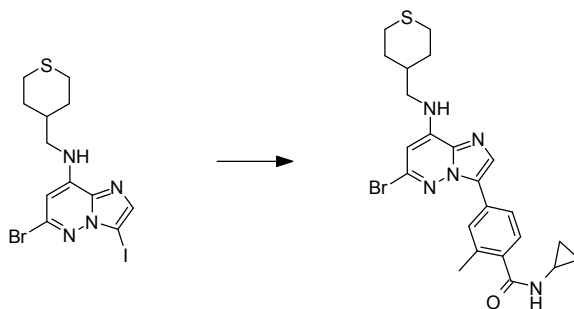


Se transformaron 75 mg (150 μ mol) de 4-{6-bromo-8-[(tetrahydro-2H-tiopiran-4-ilmetil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 281a, de manera análoga al Ejemplo 51 usando 3-fluorofenol para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 33,7 mg (40 %) del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6): δ = 05,0 (2H), 06,6 (2H), 13,2 (2H), 17,8 (1 H), 20,4 (2H), 21,7 (3H), 25,9 (4H), 27,9 (1H), 32,2 (2H), 60,9 (1 H), 71,5 (2H), 71,8 (1 H), 72,7 (1 H), 75,0 (1H), 76,8 (1H), 77,2 (1H), 77,8 (1H), 79,3 (1 H), 82,2 (1 H) ppm.

Ejemplo intermedio 281a

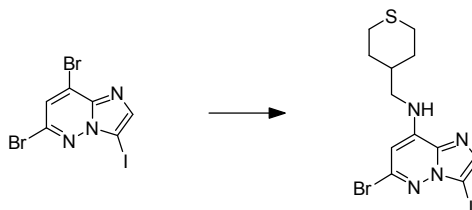
4-{6-bromo-8-[(tetrahydro-2H-tiopiran-4-ilmetil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida



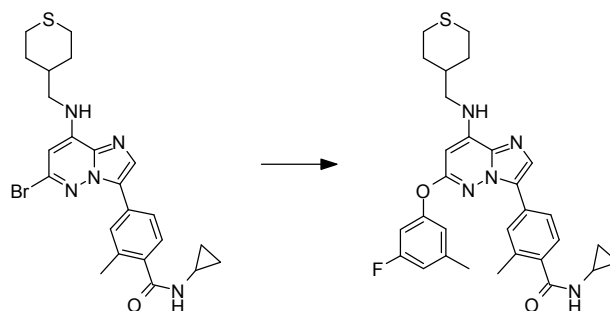
Se transformaron 2,22 g (4,90 mmol) de 6-bromo-3-yodo-N-(tetrahydro-2H-tiopiran-4-ilmetil)imidazo[1,2-b]piridazin-8-amina, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 281b, de manera análoga al Ejemplo intermedio 1a usando N-ciclopropil-2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 1,49 g (55 %) del compuesto del título.

Ejemplo intermedio 281b

6-bromo-3-yodo-N-(tetrahidro-2H-tiopiran-4-ilmetil)imidazo[1,2-b]piridazin-8-amina

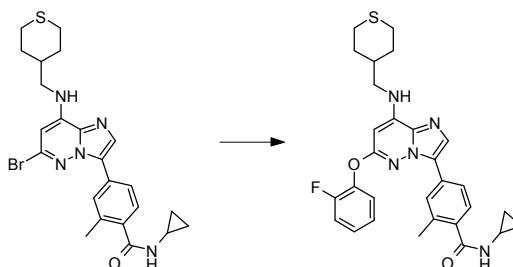


5 Se transformaron 2,31 g (5,75 mmol) de 6,8-dibromo-3-yodoimidazo[1,2-b]piridazina, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 96c, de manera análoga al Ejemplo intermedio 1b usando 1-(tetrahidro-2H-tiopiran-4-il)metanamina para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 2,23 g (81 %) del compuesto del título.

Ejemplo 282**N-ciclopropil-4-{6-(3-fluoro-5-metilfenoxi)-8-[(tetrahidro-2H-tiopiran-4-ilmetil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida**

10 Se transformaron 75 mg (150 μ mol) de 4-{6-bromo-8-[(tetrahidro-2H-tiopiran-4-ilmetil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 281a, de manera análoga al Ejemplo 51 usando 3-fluoro-5-metilfenol para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 14,1 mg (16 %) del compuesto del título.

15 ^1H -RMN (DMSO- d_6): δ = 05,0 (2H), 06,6 (2H), 13,2 (2H), 17,7 (1 H), 20,4 (2H), 21,8 (3H), 23,4 (3H), 25,9 (4H), 27,9 (1H), 32,2 (2H), 60,7 (1H), 69,6 (1H), 69,7 (1H), 70,4 (1H), 72,0 (1H), 76,8-77,4 (2H), 78,0 (1H), 79,3 (1H), 82,3 (1H) ppm.

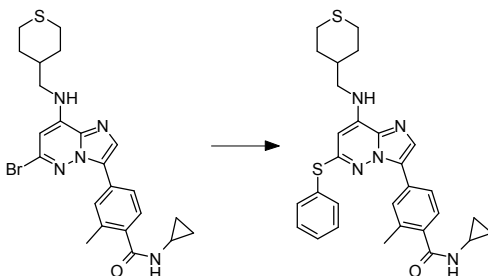
Ejemplo 283**N-ciclopropil-4-{6-(2-fluorofenoxi)-8-[(tetrahidro-2H-tiopiran-4-ilmetil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida**

25 Se transformaron 75 mg (150 μ mol) de 4-{6-bromo-8-[(tetrahidro-2H-tiopiran-4-ilmetil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 281a, de manera análoga al Ejemplo 51 usando 2-fluorofenol para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 26,6 mg (32 %) del compuesto del título.

^1H -RMN (DMSO- d_6): δ = 04,9 (2H), 06,6 (2H), 13,3 (2H), 18,0 (1 H), 20,6 (2H), 21,1 (3H), 26,0 (4H), 27,8 (1 H), 32,3 (2H), 61,6 (1 H), 71,3 (1 H), 73,0 (1 H), 73,7 (1 H), 74,3 (1H), 74,7 (1H), 76,1 (1H), 76,9 (1H), 77,4 (1 H), 79,3 (1H), 82,1 (1H) ppm.

Ejemplo de referencia 284

N-ciclopropil-2-metil-4-{6-(fenilsulfanil)-8-[(tetrahidro-2H-tiopiran-4-ilmetil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}benzamida

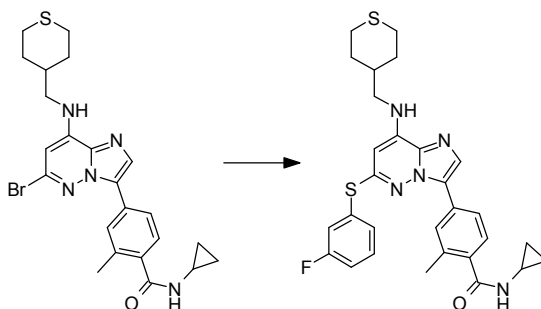


- 5 Se transformaron 75 mg (150 μ mol) de 4-{6-bromo-8-[(tetrahidro-2H-tiopiran-4-ilmetil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 281a, de manera análoga al Ejemplo 51 usando bencenotiol para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 45,3 mg (54 %) del compuesto del título.

10 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6): δ = 04,8 (2H), 06,5 (2H), 12,2 (2H), 16,0 (1 H), 19,1 (2H), 22,1 (3H), 25,2 (4H), 27,8 (1H), 30,8 (2H), 59,9 (1H), 71,0 (1H), 74,4-75,3 (3H), 75,9-77,3 (5H), 79,1 (1H), 82,4 (1H) ppm.

Ejemplo de referencia 285

N-ciclopropil-4-{6-[(3-fluorofenil)sulfanil]-8-[(tetrahidro-2H-tiopiran-4-ilmetil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida

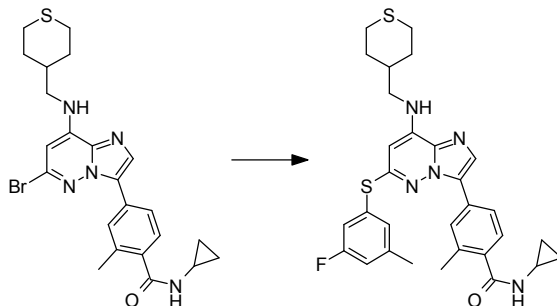


- 15 Se transformaron 75 mg (150 μ mol) de 4-{6-bromo-8-[(tetrahidro-2H-tiopiran-4-ilmetil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 281a, de manera análoga al Ejemplo 51 usando 3-fluorobencenotiol para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 9,8 mg (11 %) del compuesto del título.

20 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6): δ = 04,9 (2H), 06,5 (2H), 12,3 (2H), 16,4 (1 H), 19,3 (2H), 22,1 (3H), 25,3 (4H), 27,9 (1H), 31,1 (2H), 61,0 (1H), 71,3 (1H), 73,4 (1H), 74,4 (1H), 74,8-75,4 (2H), 76,8 (1H), 77,2 (1H), 77,4 (1H), 79,3 (1H), 82,5 (1H) ppm.

Ejemplo de referencia 286

N-ciclopropil-4-{6-[(3-fluoro-5-metilfenil)sulfanil]-8-[(tetrahidro-2H-tiopiran-4-ilmetil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida



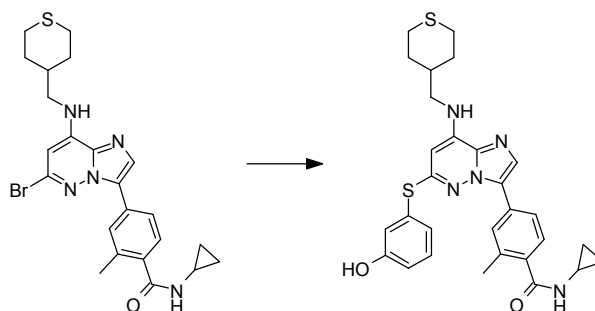
- 25 Se transformaron 75 mg (150 μ mol) de 4-{6-bromo-8-[(tetrahidro-2H-tiopiran-4-ilmetil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 281a, de manera análoga

al Ejemplo 51 usando 3-fluoro-5-metilbencenotiol para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 9,1 mg (10 %) del compuesto del título.

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ= 04,8 (2H), 06,5 (2H), 12,3 (2H), 16,2 (1 H), 19,2 (2H), 22,1 (3H), 23,1 (3H), 25,2 (4H), 27,9 (1H), 31,1 (2H), 60,7 (1H), 71,4 (1H), 71,7 (1H), 72,6-73,2 (2H), 76,8-77,6 (3H), 79,3 (1H), 82,5 (1H) ppm.

5 Ejemplo de referencia 287

N-ciclopropil-4-{6-[(3-hidroxifenil)sulfanil]-8-[(tetrahydro-2H-tiopiran-4-ilmetil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida

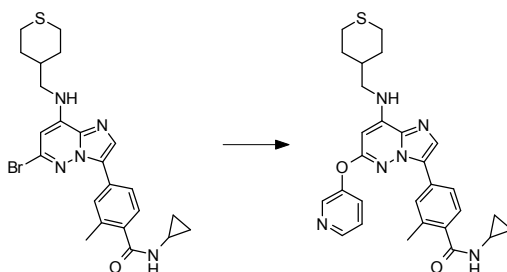


Se transformaron 100 mg (200 μmol) de 4-{6-bromo-8-[(tetrahydro-2H-tiopiran-4-ilmetil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 281a, de manera análoga al Ejemplo 51 usando 3-metoxibencenotiol para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 14 mg (12 %) del compuesto del título.

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ= 04,9 (2H), 06,5 (2H), 12,2 (2H), 15,8 (1 H), 19,0 (2H), 22,4 (3H), 25,2 (4H), 27,9 (1H), 30,7 (2H), 59,5 (1H), 68,6 (1H), 69,6 (1H), 70,1 (1H), 71,7 (1H), 72,6 (1H), 76,9 (1H), 77,3-78,0 (2H), 79,2 (1H), 82,4 (1H), 97,6 (1H) ppm.

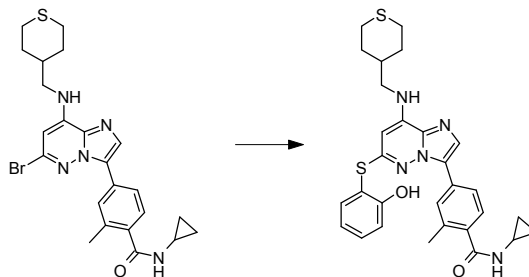
Ejemplo de referencia 288

N-ciclopropil-2-metil-4-{6-(piridin-3-iloxi)-8-[(tetrahydro-2H-tiopiran-4-ilmetil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}benzamida



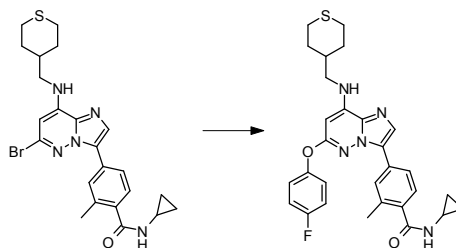
Se transformaron 75 mg (150 μmol) de 4-{6-bromo-8-[(tetrahydro-2H-tiopiran-4-ilmetil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 281a, de manera análoga al Ejemplo 51 usando piridin-3-ol para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 25,2 mg (31 %) del compuesto del título.

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ= 04,6 (2H), 06,3 (2H), 13,0 (2H), 17,6 (1 H), 20,2 (2H), 21,2 (3H), 25,7 (4H), 27,6 (1H), 32,0 (2H), 61,3 (1 H), 71,3 (1 H), 75,1 (1 H), 76,0 (1 H), 76,8 (1H), 77,6 (1H), 78,0 (1H), 79,0 (1 H), 82,1 (1 H), 84,8 (1 H), 85,7 (1 H) ppm.

Ejemplo de referencia 289**N-ciclopropil-4-{6-[(2-hidroxifenil)sulfanil]-8-[(tetrahydro-2H-tiopiran-4-ilmetil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida**

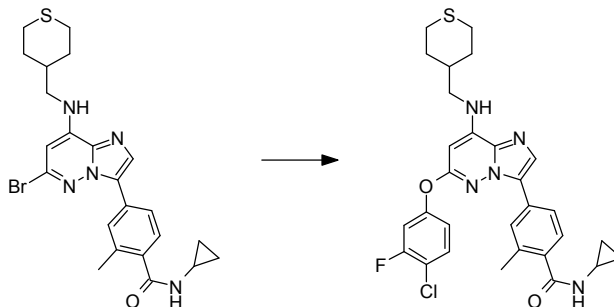
5 Se transformaron 75 mg (150 μ mol) de 4-{6-bromo-8-[(tetrahydro-2H-tiopiran-4-ilmetil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 281a, de manera análoga al Ejemplo 51 usando 2-metoxibencenotiol para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 40,9 mg (48 %) del compuesto del título.

10 1 H-RMN (DMSO- d_6): δ = 04,9 (2H), 06,5 (2H), 12,0 (2H), 15,7 (1 H), 18,8 (2H), 22,3 (3H), 25,2 (4H), 27,9 (1H), 30,3 (2H), 58,6 (1H), 68,7 (1H), 69,8 (1H), 71,2 (1H), 73,4 (1H), 74,6 (1H), 76,0 (1H), 77,2 (1H), 77,4 (1H), 79,0 (1H), 82,3 (1H), 100,1 (1 H) ppm.

Ejemplo 290**N-ciclopropil-4-{6-(4-fluorofenoxi)-8-[(tetrahydro-2H-tiopiran-4-ilmetil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida**

15 Se transformaron 75 mg (150 μ mol) de 4-{6-bromo-8-[(tetrahydro-2H-tiopiran-4-ilmetil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 281a, de manera análoga al Ejemplo 51 usando 4-fluorofenol para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 45,6 mg (54 %) del compuesto del título.

20 1 H-RMN (DMSO- d_6): δ = 04,6 (2H), 06,3 (2H), 12,9 (2H), 17,5 (1 H), 20,2 (2H), 21,2 (3H), 25,6 (4H), 27,6 (1H), 31,9 (2H), 60,6 (1H), 71,5 (1H), 72,3-73,5 (4H), 76,3 (1H), 76,8 (1H), 77,2 (1H), 79,0 (1H), 82,1 (1H) ppm.

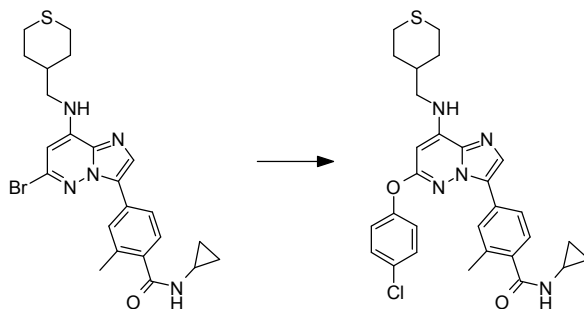
Ejemplo 291**4-{6-(4-cloro-3-fluorofenoxi)-8-[(tetrahydro-2H-tiopiran-4-ilmetil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida**

25 Se transformaron 75 mg (150 μ mol) de 4-{6-bromo-8-[(tetrahydro-2H-tiopiran-4-ilmetil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 281a, de manera análoga al Ejemplo 51 usando 4-cloro-3-fluorofenol para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 5,4 mg (6 %) del compuesto del título.

¹H-RMN (CDCl₃): δ= 06,4 (2H), 09,1 (2H), 15,4 (2H), 18,0 (1 H), 22,0 (2H), 23,7 (3H), 26,5-27,9 (4H), 29,3 (1H), 32,6 (2H), 58,6 (1H), 58,7 (1H), 59,7 (1H), 70,4 (1H), 71,6 (1H), 73,0 (1H), 74,6 (1H), 76,2 (1H), 77,4 (2H) ppm.

Ejemplo 292

4-{6-(4-clorofenoxi)-8-[(tetrahidro-2H-tiopiran-4-ilmetil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida

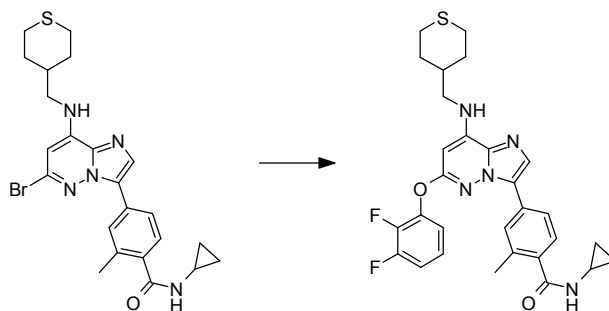


Se transformaron 75 mg (150 μmol) de 4-{6-bromo-8-[(tetrahidro-2H-tiopiran-4-ilmetil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 281a, de manera análoga al Ejemplo 51 usando 4-clorofenol para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 30,7 mg (36 %) del compuesto del título.

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ= 04,6 (2H), 06,3 (2H), 12,9 (2H), 17,5 (1 H), 20,2 (2H), 21,2 (3H), 25,6 (4H), 27,7 (1H), 31,9 (2H), 60,7 (1H), 71,6 (1H), 73,1 (2H), 75,0 (2H), 76,2 (1 H), 77,2 (2H), 79,0 (1 H), 82,1 (1 H) ppm.

Ejemplo 293

N-ciclopropil-4-{6-(2,3-difluorofenoxi)-8-[(tetrahidro-2H-tiopiran-4-ilmetil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida

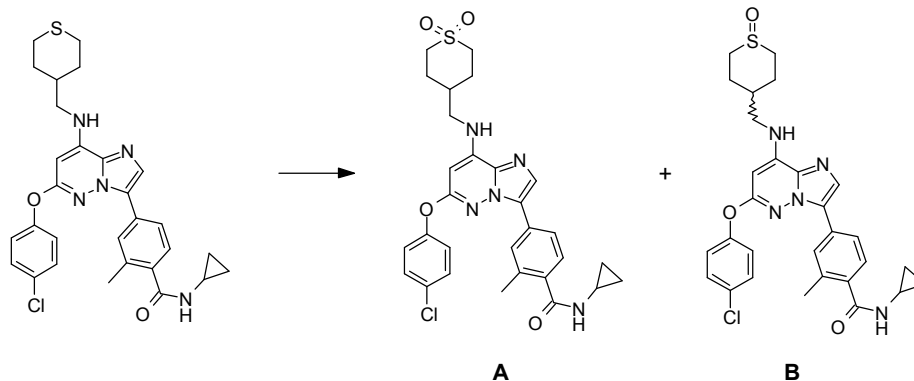


Se transformaron 75 mg (150 μmol) de 4-{6-bromo-8-[(tetrahidro-2H-tiopiran-4-ilmetil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 281a de manera análoga al Ejemplo 51 usando 2,3-difluorofenol para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 19,1 mg (22 %) del compuesto del título.

¹H-RMN (CDCl₃): δ= 06,0 (2H), 08,8 (2H), 15,2 (2H), 17,9 (1H), 21,9 (2H), 23,0 (3H), 26,1-27,9 (4H), 28,9 (1H), 32,5 (2H), 58,2 (1H), 59,2 (2H), 70,5-71,7 (3H), 72,2 (1 H), 75,4 (1 H), 76,8 (1 H), 77,0 (1 H) ppm.

Ejemplo 294

4-[6-(4-clorofenoxi)-8-[[[(1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)metil]amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]-N-ciclopropil-2-metilbenzamida (A) y 4-[6-(4-clorofenoxi)-8-[[[(cis/trans)-1-oxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il]metil]amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]-N-ciclopropil-2-metilbenzamida (B)



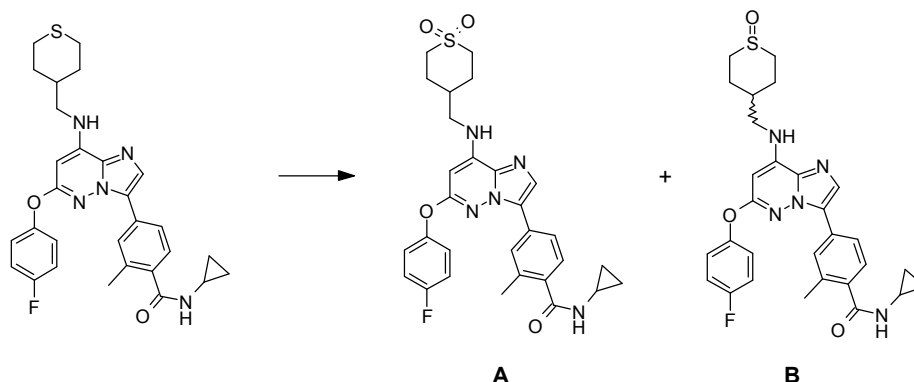
A una solución de 22,4 mg (41 μ mol) de 4-[6-(4-clorofenoxi)-8-[(tetrahidro-2H-tiopiran-4-ilmetil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el ejemplo 292 en 327 μ l de triclorometano, se le añadieron 13,7 mg de ácido 3-clorobencencarboxílico (77 %) y la mezcla se agitó a 23°C durante 40 minutos. Se añadió solución saturada de carbonato ácido de sodio y los disolventes se retiraron. El residuo se purificó mediante cromatografía para dar 9,1 mg (38 %) del compuesto del título A y 3,1 mg (13 %) de una mezcla cis/trans de los compuestos del título B.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) de A: δ = 04,7 (2H), 06,3 (2H), 16,6 (2H), 19,8-21,5 (3H), 21,2 (3H), 27,7 (1H), 29,7-31,5 (4H), 32,5 (2H), 61,6 (1H), 71,7 (1H), 73,0 (2H), 75,0 (2H), 76,2 (1H), 77,2 (1H), 77,9 (1H), 79,1 (1H), 81,9 (1H) ppm.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) de B: δ = 04,6 (2H), 06,3 (2H), 16,5 (2H), 19,5-21,7 (3H), 21,2 (3H), 27,6 (1H), 29,6-31,6 (4H), 32,7 (2H), 61,7 (1H), 71,6 (1H), 73,0 (2H), 75,0 (2H), 76,2 (1H), 77,2 (1H), 78,2 (1H), 79,1 (1H), 82,2 (1H) ppm.

Ejemplo 295

N-ciclopropil-4-[8-[[[(1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)metil]amino]-6-(4-fluorofenoxi)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]-2-metilbenzamida (A) y N-ciclopropil-4-[6-(4-fluorofenoxi)-8-[[[(cis/trans)-1-oxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il]metil]amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]-2-metilbenzamida (B)



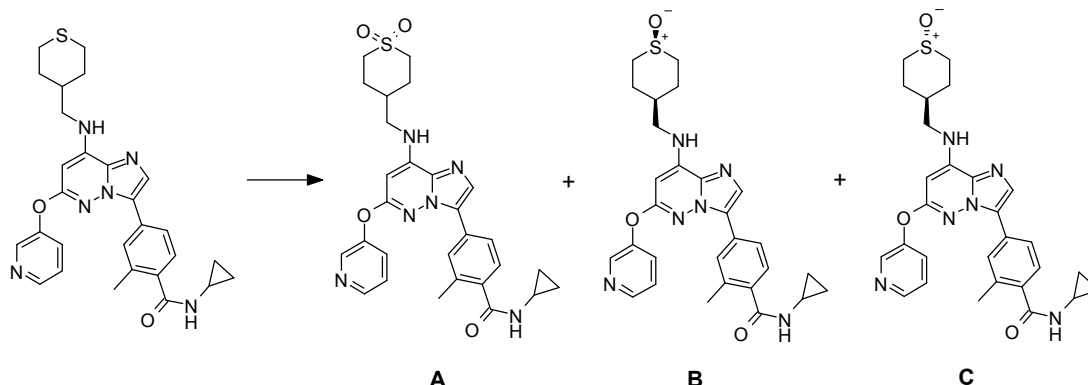
Se transformaron 37 mg (70 μ mol) de N-ciclopropil-4-[6-(4-fluorofenoxi)-8-[(tetrahidro-2H-tiopiran-4-ilmetil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el ejemplo 290, de manera análoga al Ejemplo 294 para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 5,2 mg (13 %) del compuesto del título A y 1,7 mg (4 %) de una mezcla cis/trans de los compuestos del título B.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) de A: δ = 04,7 (2H), 06,3 (2H), 16,6 (2H), 19,5-21,7 (3H), 21,2 (3H), 27,6 (1H), 29,7-31,6 (4H), 32,2 (2H), 61,5 (1H), 71,5 (1H), 72,3-73,6 (4H), 76,3 (1H), 77,2 (1H), 77,6 (1H), 79,0 (1H), 81,9 (1H) ppm.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) de B: δ = 04,7 (2H), 06,3 (2H), 13,8 (1H), 16,4-22,6 (5H), 21,2 (3H), 25,7 (2H), 26,7-28,8 (2H), 31,9 (2H), 61,1 (1H), 71,5 (1H), 72,2-73,5 (4H), 76,3 (1H), 76,8-77,7 (2H), 79,0 (1H), 81,9 (1H) ppm.

Ejemplo de referencia 296

N-ciclopropil-4-[8-[[[(1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)metil]amino]-6-(piridin-3-iloxi)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]-2-metilbenzamida (A) y N-ciclopropil-2-metil-4-[8-[[[(cis)-1-oxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il]metil]amino]-6-(piridin-3-iloxi)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]benzamida (B) y N-ciclopropil-2-metil-4-[8-[[[(trans)-1-oxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il]metil]amino]-6-(piridin-3-iloxi)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]benzamida (C)



Se transformaron 17,1 mg (33 μ mol) de N-ciclopropil-2-metil-4-[6-(piridin-3-iloxi)-8-[(tetrahidro-2H-tiopiran-4-ilmetil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]benzamida, que se preparó de acuerdo con el ejemplo 288, de manera análoga al Ejemplo 294 para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 6,7 mg (37 %) del compuesto del título A, 2,4 mg (12 %) del compuesto del título B y 3,1 mg (16 %) del compuesto del título C.

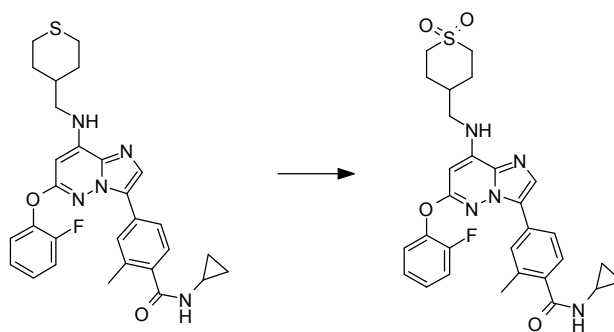
$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) de A: δ = 06,1 (2H), 08,8 (2H), 19,6-21,1 (3H), 22,9 (2H), 23,2 (3H), 28,9 (1H), 30,4 (2H), 31,4 (2H), 33,7 (2H), 59,0 (1H), 59,2 (1H), 65,1 (1H), 72,4 (1H), 74,0 (1H), 75,5 (1H), 76,2 (1H), 76,4 (1H), 77,2 (1H), 85,4 (1H), 86,1 (1H) ppm.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) de B: δ = 06,1 (2H), 08,8 (2H), 18,7-20,1 (3H), 22,4 (2H), 23,2 (3H), 24,8 (2H), 28,9 (1H), 31,0 (2H), 33,3 (2H), 58,9 (1H), 59,2 (1H), 60,2 (1H), 72,4 (1H), 73,9 (1H), 75,6 (1H), 76,2 (1H), 76,6 (1H), 77,1 (1H), 85,3 (1H), 86,0 (1H) ppm.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) de C: δ = 06,1 (2H), 08,8 (2H), 15,7 (2H), 19,9 (1H), 22,9 (2H), 23,1 (3H), 26,8 (2H), 28,9 (1H), 33,0 (2H), 34,0 (2H), 58,7-59,2 (2H), 59,9 (1H), 72,3 (1H), 73,9 (1H), 75,5 (1H), 76,2 (1H), 76,5 (1H), 77,1 (1H), 85,3 (1H), 86,0 (1H) ppm.

Ejemplo 297

N-ciclopropil-4-[8-[[[(1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)metil]amino]-6-(2-fluorofenoxi)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]-2-metilbenzamida

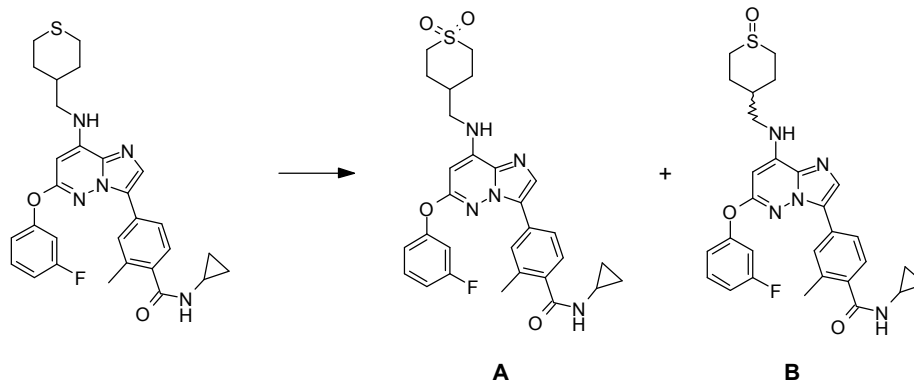


Se transformaron 19,7 mg (37 μ mol) de N-ciclopropil-4-[6-(2-fluorofenoxi)-8-[(tetrahidro-2H-tiopiran-4-ilmetil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el ejemplo 283, de manera análoga al Ejemplo 294 para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 9,8 mg (47 %) del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ = 06,0 (2H), 08,8 (2H), 19,4-20,8 (3H), 22,6 (3H), 22,8 (2H), 28,9 (1H), 30,2 (2H), 31,3 (2H), 33,6 (2H), 58,2 (1H), 59,4 (1H), 59,9 (1H), 71,7-73,3 (5H), 75,3 (1H), 76,8 (1H), 77,1 (1H) ppm.

Ejemplo 298

N-ciclopropil-4-[8-[[1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il]metil]amino]-6-(3-fluorofenoxi)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]-2-metilbenzamida (A) y N-ciclopropil-4-[6-(3-fluorofenoxi)-8-([[(cis/trans)-1-oxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il]metil]amino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]-2-metilbenzamida (B)



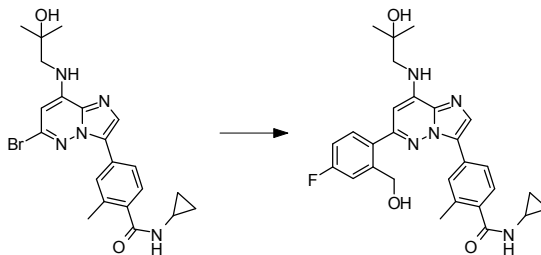
Se transformaron 25,5 mg (48 μ mol) de N-ciclopropil-4-[6-(3-fluorofenoxi)-8-[(tetrahidro-2H-tiopiran-4-il]metil]amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el ejemplo 281, de manera análoga al Ejemplo 294 para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 12,3 mg (43 %) del compuesto del título A y 5,6 mg (21 %) de una mezcla cis/trans de los compuestos del título B.

^1H -RMN (CDCl_3) de A: δ = 06,1 (2H), 08,8 (2H), 19,3-20,8 (3H), 22,8 (2H), 23,3 (3H), 28,9 (1 H), 30,2 (2H), 31,3 (2H), 33,5 (2H), 58,4 (1 H), 58,6 (1 H), 60,4 (1 H), 69,5-70,9 (3H), 72,5 (1H), 73,9 (1H), 76,1 (1H), 77,2 (1H), 77,4 (1H) ppm.

^1H -RMN (CDCl_3) de B: δ = 06,0 (2H), 08,8 (2H), 15,5 (1 H), 18,9 (1 H), 19,7 (1 H), 21,5-23,1 (2H), 23,2 (3H), 24,7+26,7 (2H), 28,9 (1 H), 30,8+33,9 (2H), 32,9 (2H), 58,4+58,7 (1 H), 58,9 (1 H), 61,3 (1 H), 69,5-70,7 (3H), 72,5 (1 H), 73,9 (1 H), 76,1 (1 H), 77,2 (1 H), 77,4 (1 H) ppm.

Ejemplo de referencia 299

N-ciclopropil-4-[6-[4-fluoro-2-(hidroximetil)fenil]-8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]-2-metilbenzamida

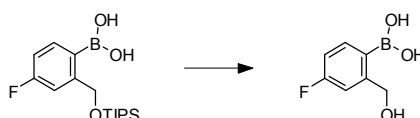


Se transformaron 250 mg (545 μ mol) de 4-[6-bromo-8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 96a, de manera análoga al Ejemplo 1 usando ácido [4-fluoro-2-(hidroximetil)fenil]borónico, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 299a para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 239 mg (87 %) del compuesto del título.

^1H -RMN (DMSO-d_6): δ = 04,8 (2H), 06,4 (2H), 11,5 (6H), 23,4 (3H), 27,9 (1H), 32,8 (2H), 46,5 (2H), 47,3 (1 H), 53,1 (1 H), 64,1 (1 H), 69,7 (1 H), 71,9 (1 H), 73,2 (1 H), 74,0 (1H), 75,3 (1H), 79,1 (1H), 79,5 (1H), 79,9 (1H), 82,6 (1H) ppm.

Ejemplo intermedio 299a

ácido [4-fluoro-2-(hidroximetil)fenil]borónico

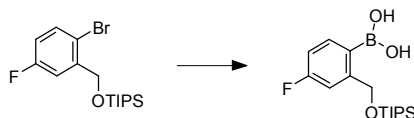


A una solución de 2,60 g (7,97 mmol) de ácido [4-fluoro-2-[(triisopropilsilil)oxi]metil] fenil]borónico, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 299b en 10 ml de diclorometano, se le añadieron 6,14 ml de ácido trifluoroacético y la mezcla se agitó durante 16 horas a 23°C. El disolvente se retiró y el residuo se cristalizó desde n-

hexano para dar 682 mg (50 %) del compuesto del título.

Ejemplo intermedio 299b

ácido (4-fluoro-2-[(triisopropilsilil)oxi]metil)fenil)borónico



- 5 A una solución de 6,00 g (16,6 mmol) de [(2-bromo-5-fluorobencil)oxi](triisopropil)silano, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 299c en 60 ml de tetrahidrofurano, se le añadieron 7,31 ml de n-butilitio (2,5M en hexano) a -78°C. Después de 20 minutos de agitación se añadieron 5,58 ml de borato de trimetilo, y la agitación se continuó durante otros 60 minutos. La mezcla se dejó calentar a 23°C, se vertió en una solución saturada de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio.
- 10 Después de la filtración y la retirada del disolvente, el residuo se purificó mediante cromatografía para dar 3,16 g (58 %) del compuesto del título.

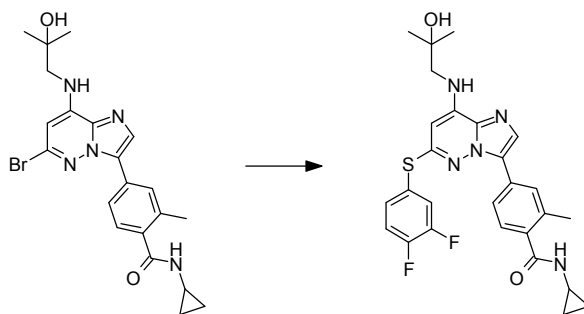
Ejemplo intermedio 299c

[(2-bromo-5-fluorobencil)oxi](triisopropil)silano



- 15 A una solución de 5,00 g (24,4 mmol) de (2-bromo-5-fluorofenil)metanol en 100 ml de N,N-dimetilformamida, se le añadieron 2,49 g de imidazol, 6,20 ml de cloro(triisopropil)silano, 1,49 g de N,N-dimetilpiridin-4-amina y la mezcla se agitó a 23°C durante 2 días. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. Después de la filtración y la retirada del disolvente, el residuo se purificó mediante cromatografía para dar 8,17 g (93 %) del compuesto del título.
- 20 **Ejemplo de referencia 300**

N-ciclopropil-4-{6-[3,4-difluorofenil)sulfanil]-8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida

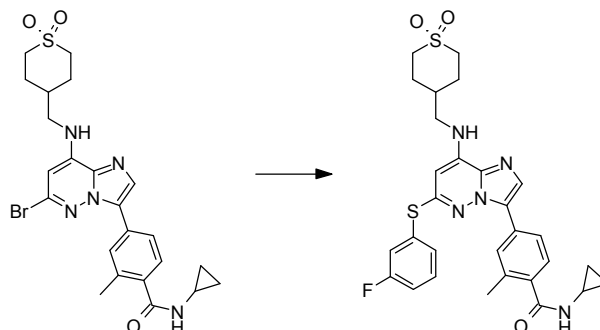


- 25 Se transformaron 200 mg (436 μ mol) de 4-{6-bromo-8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 96a, de manera análoga al Ejemplo 51 usando 3,4-difluorobencenotiol para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 5,8 mg (2 %) del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$ ($\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$): δ = 06,2 (2H), 08,8 (2H), 13,3 (6H), 23,7 (3H), 28,9 (1 H), 32,2 (2H), 59,5 (1H), 61,3 (1H), 64,2 (1H), 71,7 (1H), 72,1 (1H), 73,5 (1H), 74,7 (1 H), 75,1 (1 H), 75,2 (1 H), 76,2 (1 H) ppm.

Ejemplo de referencia 301

N-ciclopropil-4-[8-[[1,1-dioxidotetrahydro-2H-tiopiran-4-il]metil]amino]-6-[(3-fluorofenil)sulfanil]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]-2-metilbenzamida

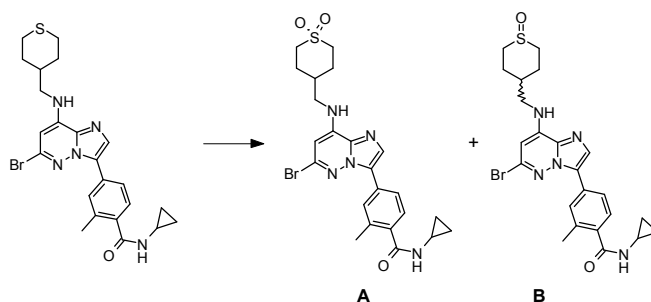


5 Se transformaron 25 mg (47 μ mol) de 4-(6-bromo-8-[[1,1-dioxidotetrahydro-2H-tiopiran-4-il]metil]amino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 301a, de manera análoga al Ejemplo 51 usando 3-fluorobencenotiol para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 13,0 mg (48 %) del compuesto del título.

10 1 H-RMN (DMSO- d_6): δ = 04,8 (2H), 06,5 (2H), 16,2 (2H), 19,4 (1H), 20,1 (2H), 22,0 (3H), 27,9 (1H), 29,6-31,1 (4H), 32,3 (2H), 62,5 (1H), 71,1 (1H), 73,4 (1H), 74,4 (1H), 74,9 (1H), 75,4 (1H), 76,5 (1H), 77,0 (1H), 78,2 (1H), 79,4 (1H), 82,4 (1H) ppm.

Ejemplo intermedio 301a

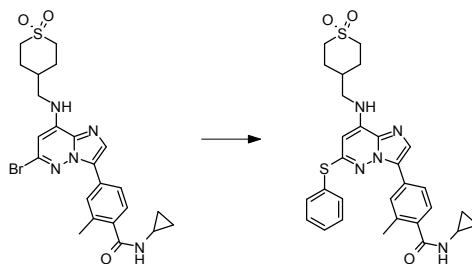
15 4-(6-bromo-8-[[1,1-dioxidotetrahydro-2H-tiopiran-4-il]metil]amino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-N-ciclopropil-2-metilbenzamida (A) y 4-(6-bromo-8-[[[cis/trans]-1-oxidotetrahydro-2H-tiopiran-4-il]metil]amino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-N-ciclopropil-2-metilbenzamida (B)



20 Se transformaron 328 mg (655 μ mol) de 4-(6-bromo-8-[[tetrahydro-2H-tiopiran-4-il]metil]amino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 281a, de manera análoga al Ejemplo 294 para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 167 mg (48 %) del compuesto del título A y 128 mg (38 %) de los compuestos del título B.

Ejemplo de referencia 302

N-ciclopropil-4-[8-[[1,1-dioxidotetrahydro-2H-tiopiran-4-il]metil]amino]-6-(fenilsulfanil)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]-2-metilbenzamida



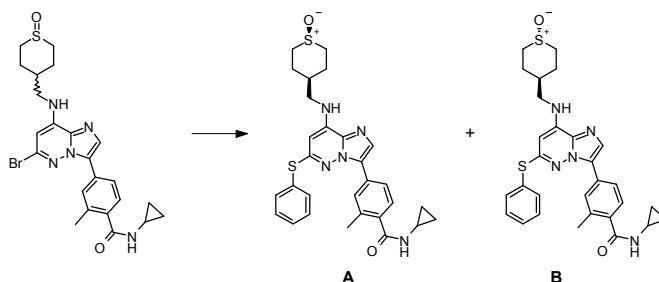
25 Se transformaron 25 mg (47 μ mol) de 4-(6-bromo-8-[[1,1-dioxidotetrahydro-2H-tiopiran-4-il]metil]amino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 301a, de manera análoga al Ejemplo 51 usando benzenotiol para dar, después del tratamiento posterior y la purificación,

10,1 mg (26 %) del compuesto del título.

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ= 04,8 (2H), 06,5 (2H), 16,1 (2H), 19,1 (1H), 19,9 (2H), 21,9 (3H), 27,8 (1H), 29,6-31,2 (4H), 32,0 (2H), 61,5 (1H), 70,8 (1H), 74,4-75,3 (3H), 75,8-76,5 (3H), 76,9 (1H), 77,7 (1H), 79,3 (1H), 82,3 (1H) ppm.

Ejemplo de referencia 303

- 5 **N-ciclopropil-2-metil-4-[8-({[(cis)-1-oxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il]metil}amino)-6-(fenilsulfanil)imidazo [1,2-b]piridazin-3-il]benzamida (A) y N-ciclopropil-2-metil-4-[8-({[(trans)-1-oxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il]metil}amino)-6-(fenilsulfanil)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]benzamida (B)**



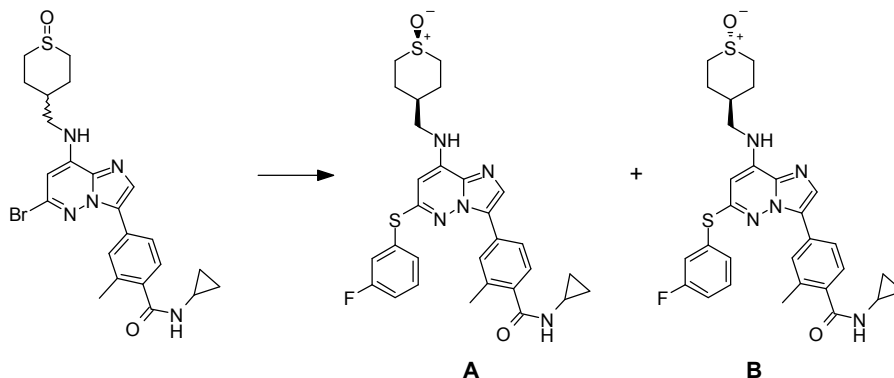
Se transformaron 25 mg (48 μmol) de 4-(6-bromo-8-({[(cis/trans)-1-oxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il]metil}amino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 301a, de manera análoga al Ejemplo 51 usando bencenotiol para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 3,7 mg (14 %) del compuesto del título A y 2,5 mg (9 %) del compuesto del título B.

¹H-RMN (CDCl₃) de A: δ= 06,2 (2H), 08,9 (2H), 17,5-18,8 (3H), 21,5 (2H), 23,8 (3H), 24,2 (2H), 29,1 (1H), 30,5 (2H), 31,9 (2H), 58,7 (1H), 58,9 (1H), 59,7 (1H), 72,0 (1H), 74,1-75,0 (3H), 76,1-76,86 (4H), 76,9 (1H) ppm.

¹H-RMN (CDCl₃) de B: δ= 06,2 (2H), 08,9 (2H), 14,6 (2H), 18,3 (1 H), 21,7 (2H), 23,9 (3H), 26,0 (2H), 29,2 (1H), 31,5 (2H), 33,4 (2H), 58,2 (1H), 58,5 (1H), 59,0 (1H), 72,1 (1H), 74,2-75,1 (3H), 76,1-76,8 (4H), 77,0 (1H) ppm.

Ejemplo de referencia 304

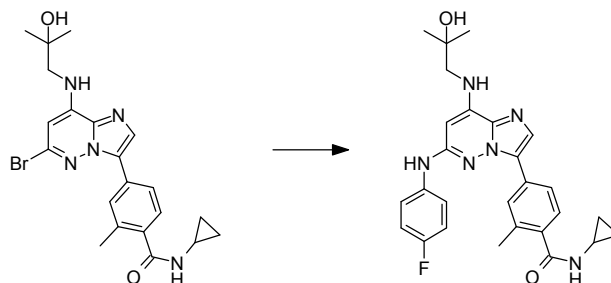
- 20 **N-ciclopropil-4-(6-[3-fluorofenil]sulfanil]-8-({[(cis)-1-oxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il]metil}amino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-2-metilbenzamida (A) y N-ciclopropil-4-(6-[3-fluorofenil] sulfanil]-8-({[(trans)-1-oxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il]metil}amino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-2-metilbenzamida (B)**



Se transformaron 25 mg (48 μmol) de 4-(6-bromo-8-({[(cis/trans)-1-oxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il]metil} amino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 301a, de manera análoga al Ejemplo 81 usando 3-fluorobencenotiol para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 7,4 mg (27 %) del compuesto del título A y 4,8 mg (18 %) del compuesto del título B.

¹H-RMN (CDCl₃) de A: δ= 06,3 (2H), 08,9 (2H), 17,4-18,9 (3H), 21,7 (2H), 24,0 (3H), 24,3 (2H), 29,2 (1H), 30,6 (2H), 32,2 (2H), 59,0 (1H), 59,2 (1H), 59,8 (1H), 71,5 (1 H), 72,3 (1 H), 73,5-74,4 (3H), 76,3 (1 H), 76,5 (1 H), 76,9 (1 H) ppm.

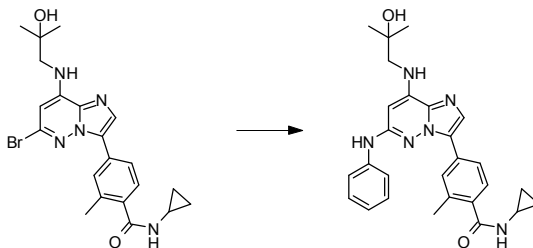
¹H-RMN (CDCl₃) de B: δ= 06,2 (2H), 09,0 (2H), 14,9 (2H), 08,7 (1 H), 22,0 (2H), 24,0 (3H), 26,2 (2H), 29,2 (1H), 31,9 (2H), 33,5 (2H), 58,7 (2H), 59,3 (1 H), 71,5 (1H), 72,4 (1H), 73,5-74,4 (3H), 76,4 (1H), 76,5 (1H), 77,0 (1 H) ppm.

Ejemplo de referencia 305**N-ciclopropil-4-{6-[(4-fluorofenil)amino]-8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida**

- 5 Una mezcla que comprende 75 mg (164 μ mol) de 4-{6-bromo-8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 96a, 3 ml de dimetilsulfóxido, 61,1 mg de 1,1'-binaftalen-2,2'-diilbis(difenilfosfina), 30,0 mg de tris(dibencilidenacetona) dipaladio (0) y 55 mg de 2-metilpropan-2-olato de sodio se calentó a 160°C a irradiación por microondas durante una hora. La mezcla de la reacción se vertió en agua y se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio. Después de la filtración y la retirada del disolvente, el residuo se purificó mediante cromatografía para dar 11,3 mg (14 %) del compuesto del título.
- 10 ^1H -RMN (DMSO- d_6): δ = 05,2 (2H), 06,6 (2H), 11,8 (6H), 23,7 (3H), 28,1 (1 H), 31,5 (2H), 48,1 (1H), 58,5 (1H), 65,5 (1H), 71,0 (2H), 73,5 (1H), 76,5 (2H), 77,6 (1H), 78,4 (1 H), 80,4 (1 H), 82,9 (1 H), 89,4 (1 H) ppm.

Ejemplo de referencia 306

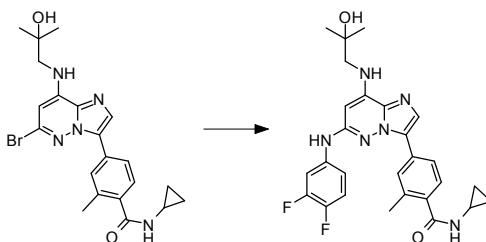
- 15 **4-{6-anilino-8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida**



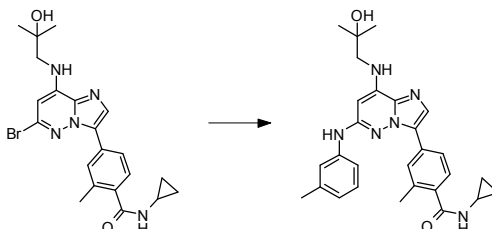
- Se transformaron 75 mg (164 μ mol) de 4-{6-bromo-8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 96a, de manera análoga al Ejemplo 305 usando anilina para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 15,8 mg (21 %) del compuesto del título.
- 20 ^1H -RMN (DMSO- d_6): δ = 05,1 (2H), 06,6 (2H), 11,8 (6H), 23,8 (3H), 28,1 (1H), 31,6 (2H), 48,1 (1H), 58,9 (1H), 65,3 (1H), 69,0 (1H), 72,7 (2H), 73,4 (1H), 76,6 (2H), 77,7 (1H), 78,5 (1H), 81,2 (1H), 83,0 (1H), 89,2 (1H) ppm.

Ejemplo de referencia 307

- 25 **N-ciclopropil-4-{6-[(3,4-difluorofenil)amino]-8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida**

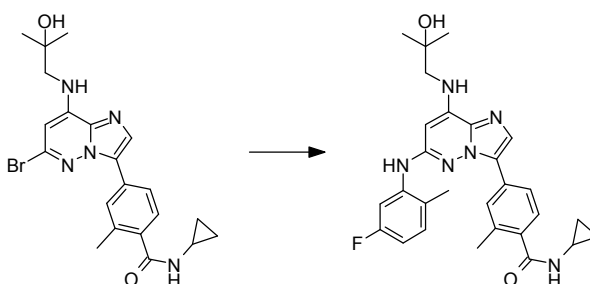


- Se transformaron 50 mg (109 μ mol) de 4-{6-bromo-8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 96a, de manera análoga al Ejemplo 305 usando 3,4-difluoroanilina para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 8,3 mg (14 %) del compuesto del título.
- 30 ^1H -RMN (DMSO- d_6): δ = 05,1 (2H), 06,6 (2H), 11,8 (6H), 23,6 (3H), 28,1 (1H), 31,6 (2H), 48,0 (1 H), 58,5 (1 H), 66,5 (1 H), 72,2 (1 H), 73,1 (1 H), 73,4 (1 H), 77,6 (1 H), 78,2 (1H), 79,1 (1H), 80,0 (1H), 83,0 (1H), 91,7 (1H) ppm.

Ejemplo de referencia 308**N-ciclopropil-4-{8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]-6-[(3-metilfenil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida**

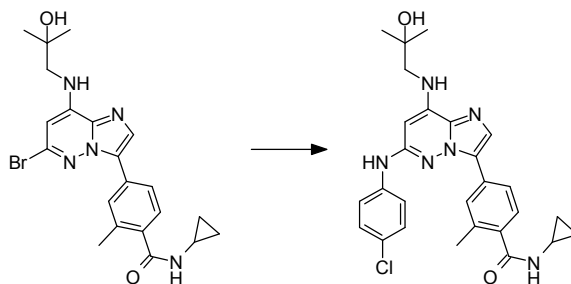
5 Se transformaron 50 mg (109 μ mol) de 4-{6-bromo-8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 96a, de manera análoga al Ejemplo 305 usando m-toluidina para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 8,3 mg (16 %) del compuesto del título.

10 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6): δ = 05,0 (2H), 06,6 (2H), 11,8 (6H), 22,5 (3H), 23,6 (3H), 28,1 (1 H), 31,5 (2H), 48,1 (1 H), 58,9 (1 H), 65,1 (1 H), 67,1 (1 H), 71,4 (1 H), 73,3 (1H), 74,0 (1H), 75,1 (1H), 77,7 (1H), 79,5 (1H), 80,1 (1H), 82,9 (1H), 88,3 (1H) ppm.

Ejemplo de referencia 309**N-ciclopropil-4-{6-[(5-fluoro-2-metilfenil)amino]-8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida e**

15 Se transformaron 50 mg (109 μ mol) de 4-{6-bromo-8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 96a, de manera análoga al Ejemplo 305 usando 5-fluoro-2-metilanilina para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 5,9 mg (11 %) del compuesto del título.

20 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6): δ = 04,9 (2H), 06,4 (2H), 11,9 (6H), 22,3 (3H), 22,6 (3H), 27,9 (1H), 31,7 (2H), 48,2 (1H), 61,5 (1H), 65,1 (1H), 67,4 (1H), 71,8 (1H), 72,3 (1H), 77,7-78,7 (3H), 79,5 (1H), 80,1 (1H), 82,5 (1H) ppm.

Ejemplo de referencia 310**4-{6-[(4-clorofenil)amino]-8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida**

25 Se transformaron 50 mg (109 μ mol) de 4-{6-bromo-8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 96a, de manera análoga al Ejemplo 305 usando 4-cloroanilina para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 8,1 mg (15 %) del compuesto del título.

30 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6): δ = 05,2 (2H), 06,7 (2H), 11,8 (6H), 23,8 (3H), 28,1 (1H), 31,6 (2H), 48,0 (1 H), 58,7 (1 H), 66,0 (1 H), 72,9 (2H), 73,7 (1 H), 76,7 (2H), 77,7 (1 H), 78,4 (1 H), 80,2 (1 H), 83,0 (1 H), 90,8 (1 H) ppm.

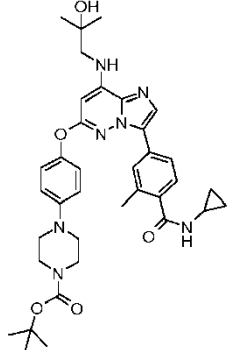
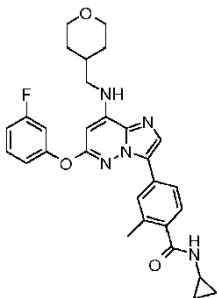
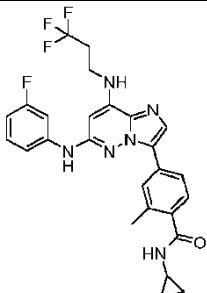
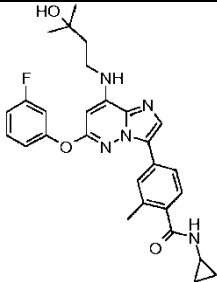
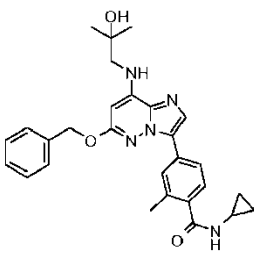
Los siguientes ejemplos de compuestos se prepararon de manera análoga al procedimiento descrito para el ejemplo 51 usando el intermediario apropiado y los alcoholes, tioles, o aminas apropiados [los datos de CL-EM como por ejemplo tiempo de retención (TA en min) o pico de masa observada se recogieron usando el Procedimiento CL-EM A salvo que se especifique lo contrario]:

Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos analíticos
311		N-ciclopropil-4-[6-(3-fluorofenoxi)-8-[[1-(1-metilpiperidin-4-il)metil]amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]-2-metilbenzamida	¹ H-RMN (DMSO-d6): δ= 04,7 (2H), 06,3 (2H), 13,3 (2H), 17,7 (3H), 21,4 (3H), 23,7 (2H), 24,0 (3H), 27,7 (1H), 30,5 (2H), 32,3 (2H), 61,0 (1H), 70,9 - 71,4 (2H), 71,6 (1H), 72,5 (1H), 74,7 (1H), 76,5 (1H), 77,6 (1H), 77,8 (1H), 79,1 (1H), 82,3 (1H), 82,6 (1H) ppm TR = 09,5 PM _{encontrado} = 5296, PM _{calculado} = 5286,
312		N-ciclopropil-4-[8-[[3-(dimetilamino)propil]amino]-6-(3-fluorofenoxi)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]-2-metilbenzamida	¹ H-RMN (DMSO-d6): δ= 04,7 (2H), 06,2 (2H), 18,5 (2H), 21,4 (3H), 23,8 (6H), 26,3 (2H), 27,7 (1H), 33,6 (2H), 60,7 (1H), 70,8 - 71,5 (3H), 71,7 (1H), 72,4 (1H), 74,8 (1H), 76,6 (1H), 77,6 (1H), 77,8 (1H), 79,2 (1H) ppm TR = 09,3 PM _{encontrado} = 5036, PM _{calculado} = 5026,
313		N-ciclopropil-4-[6-(3-fluorofenoxi)-8-[[2-(metilsulfonil)etil]amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]-2-metilbenzamida	TR = 11,2 PM _{encontrado} = 5246, PM _{calculado} = 5236,
314		4-[8-[(2-amino-2-metilpropil)amino]-6-(3-fluorofenoxi)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]-N-ciclopropil-2-metilbenzamida	¹ H-RMN (DMSO-d6): δ= 04,7 (2H), 06,3 (2H), 12,5 (6H), 21,4 (3H), 27,6 (1H), 35,0 (2H), 63,1 (1H), 71,2 (2H), 71,7 (1H), 72,4 (1H), 74,8 (1H), 76,7 (1H), 77,7 (1H), 79,5 (1H), 82,4 (1H), 83,6 (1H) ppm TR = 09,4 PM _{encontrado} = 4896, PM _{calculado} = 4886,
315		4-[8-[(azetidin-3-ilmetil)amino]-6-fenoxiimidazo[1,2-b]piridazin-3-il]-N-ciclopropil-2-metilbenzamida	TR = 09,0 PM _{encontrado} = 4696, PM _{calculado} = 4686,

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos analíticos
316 (Ejemplo de referencia)		N-ciclopil-4-{8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]-6-(4H-1,2,4-triazol-3-ilsulfanil)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida	$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d ₆): δ = 04,9 (2H), 06,5 (2H), 11,1 (6H), 22,8 (3H), 27,9 (1H), 32,1 (2H), 72,3 (1H), 74,1 - 75,9 (2H), 76,8 (2H), 79,5 (1H), 82,7 (1H), 88,2 (1H) ppm TR = 08,5 PM _{encontrado} = 4796, PM _{calculado} = 4786,
317 (Ejemplo de referencia)		N-ciclopil-4-{8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]-6-[(4-metil-1H-imidazol-2-il)sulfanil]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida	TR = 07,1 PM _{encontrado} = 4926, PM _{calculado} = 4916,
318 (Ejemplo de referencia)		N-ciclopil-4-{8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]-6-(1H-imidazol-2-ilsulfanil)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida	$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d ₆): δ = 05,0 (2H), 06,5 (2H), 11,1 (6H), 22,9 (3H), 27,9 (1H), 31,9 (2H), 61,3 (1H), 70,0 (1H), 72,0 (1H), 76,9 (1H), 77,4 (1H), 79,4 (1H), 81,0 (2H), 82,4 (1H) ppm TR = 07,3 PM _{encontrado} = 4786, PM _{calculado} = 4776,
319 (Ejemplo de referencia)		N-ciclopil-4-{8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]-6-[(1-metil-1H-pirazol-5-il)oxi]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida	TR = 09,7 PM _{encontrado} = 4766, PM _{calculado} = 4756,
320 (Ejemplo de referencia)		N-ciclopil-4-{8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]-6-[4-(piperazin-1-il)fenoxi]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida	TR = 08,1 PM _{encontrado} = 5567, PM _{calculado} = 5557,
321 (Ejemplo de referencia)		N-ciclopil-4-{8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]-6-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)oxi]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida	$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d ₆): δ = 05,5 (2H), 07,8 (2H), 13,0 (6H), 22,8 (3H), 28,2 (1H), 31,9 (2H), 37,5 (3H), 57,3 (1H), 63,6 (1H), 67,8 (1H), 71,8 (2H), 73,3 (2H), 74,4 (2H), 75,8 (1H), 80,6 (1 H) ppm TR = 09,6 PM _{encontrado} = 4766, PM _{calculado} = 4756,

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos analíticos
322 (Ejemplo de referencia)		4-[4-({3-[4-(ciclopropil carbamoil)-3-metilfenil]-8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-6-il}oxi)fenil]piperazin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	TR = 13,6 PM _{encontrado} = 6668, PM _{calculado} = 6658,
323		N-ciclopropil-4-{6-(3-fluorofenoxi)-8-[(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida	¹ H-RMN (DMSO-d ₆): δ= 04,6 (2H), 06,4 (2H), 12,1 (2H), 16,0 (2H), 19,3 (1H), 21,4 (3H), 27,6 (1H), 32,3 (2H), 32,7 (2H), 38,2 (2H), 60,9 (1H), 70,7 - 71,9 (3H), 72,5 (1H), 74,7 (1H), 76,6 (1H), 77,3 (1H), 77,6 (1H), 79,1 (1H), 82,2 (1H) ppm TR = 13,0 PM _{encontrado} = 5169, PM _{calculado} = 5159,
324 (Ejemplo de referencia)		N-ciclopropil-4-{6-[(3-fluorofenil)amino]-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida	¹ H-RMN (DMSO-d ₆): δ= 04,9 (2H), 06,5 (2H), 23,5 (3H), 26,7 (2H), 28,0 (1H), 34,9 325(2H), 58,2 (1H), 67,0 (1H), 72,1 - 74,0 (4H), 77,2 (1H), 77,8 (1H), 78,2 (1H), 80,5 (1H), 83,0 (1H), 92,1 (1H) ppm TR = 12,4 PM _{encontrado} = 5135, PM _{calculado} = 5125,
325		N-ciclopropil-4-{6-(3-fluorofenoxi)-8-[(3-hidroxi-3-metilbutil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida	¹ H-RMN (CDCl ₃): δ= 06,0 (2H), 08,7 (2H), 13,5 (6H), 19,4 (2H), 23,1 (3H), 28,9 (1H), 35,0 (2H), 58,8 (2H), 67,2 (1H), 69,3 - 70,9 (3H), 72,3 (1H), 73,6 (1H), 76,0 (1H), 77,0 (2H) ppm TR = 12,5 PM _{encontrado} = 5046, PM _{calculado} = 5056,
326 (Ejemplo de referencia)		4-{6-(benziloxi)-8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida	¹ H-RMN(CDCl ₃): δ= 06,3 (2H), 08,8 (2H), 13,9 (2H), 25,0 (3H), 29,3 (1H), 32,7 (2H), 53,5 (2H), 57,8 (1H), 59,5 (1H), 63,3 (1H), 73,2 - 75,1 (6H), 76,3 (1H), 78,4 (2H) ppm TR = 11,9 PM _{encontrado} = 4866, PM _{calculado} = 4856,

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos analíticos
327		N-ciclopropil-4-[8-[[[(1,1-dioxido-2,2,5,5-tetrahydrofuran-3-yl)methyl]amino]-6-(3-fluorofenoxi)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]-2-metilbenzamida	TR = 11,6 PM _{encontrado} = 5506, PM _{calculado} = 5496,
328		N-ciclopropil-4-[6-(3-fluorofenoxi)-8-[[tetrahydrofuran-3-il]metil]amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]-2-metilbenzamida	¹ H-RMN (CDCl ₃): δ= 06,1 (2H), 08,8 (2H), 16,9 (1H), 21,2 (1H), 23,2 (3H), 26,8 (1H), 29,0 (1H), 33,2 (2H), 37,2 - 40,0 (4H), ppm TR = 12,5 PM _{encontrado} = 5026, PM _{calculado} = 5016,
329		N-ciclopropil-4-[6-(3-fluorofenoxi)-8-[[1-metil-5-oxopirrolidin-3-il]metil]amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]-2-metilbenzamida	TR = 11,2 PM _{encontrado} = 5296, PM _{calculado} = 5286,
330		N-ciclopropil-4-[8-[[[(3,3-difluorociclobutil)methyl]amino]-6-(3-fluorofenoxi)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]-2-metilbenzamida	¹ H-RMN (CDCl ₃): δ= 06,0 (2H), 08,8 (2H), 23,3 (3H), 23,9 (2H), 26,1 (1H), 27,1 - 29,5 (3H), 34,8 (2H), 58,7 (1H), 59,1 (1H), 62,7 (1H), 69,7 - 70,7 (3H), 72,5 (1H), 73,8 (1H), 76,0 (1H), 77,2 (2H) ppm TR = 13,8 PM _{encontrado} = 5226, PM _{calculado} = 5216,
331 (Ejemplo de referencia)		N-ciclopropil-4-[8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]-6-[(2-metoxietil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]-2-metilbenzamida	¹ H-RMN (DMSO-d ₆): δ= 05,2 (2H), 07,7 (2H, (2H), 12,8 (6H), 23,8 (3H), 28,1 (1H), 31,1 (2H), 32,8 (3H), 34,1 (2H), 35,1 (2H), 53,7 (1H), 59,2 (1H), 62,8 (1H), 71,5 (2H), 72,6 (1H), 74,4 (1H), 77,7 (1H), 78,0 (1H) ppm TR = 08,3 PM _{encontrado} = 4536, PM _{calculado} = 4526,

(continuación)

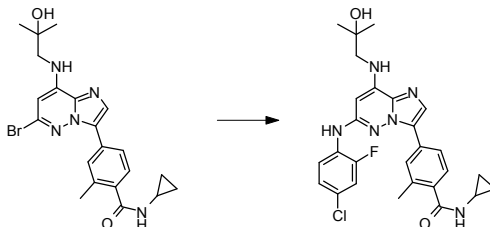
Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos analíticos
332 (Ejemplo de referencia)		N-ciclopropil-4-{8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]-6-(piridin-4-iloxi)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida	¹ H-RMN (DMSO-d6): δ= 05,6 (2H), 07,0 (2H), 12,2 (6H), 24,2 (3H), 28,5 (1H), 34,1 (2H), 48,2 (1H), 63,2 (2H), 66,9 (1H), 74,0 (1H), 74,2 (1H), 79,3 (1H), 80,1 (1H), 80,5 (1H), 83,2 (2H), 83,4 (1H) ppm TR = 08,2 PM _{encontrado} = 4736, PM _{calculado} = 4726,
333 (Ejemplo de referencia)		N-ciclopropil-4-{8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]-6-(piridin-4-ilsulfanil)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida	TR = 87 PM _{encontrado} = 4896, PM _{calculado} = 4886,
334 (Ejemplo de referencia)		N-ciclopropil-4-{8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]-6-(piridin-2-ilsulfanil)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida	TR = 10,5 PM _{encontrado} = 4896, PM _{calculado} = 4886,
335 (Ejemplo de referencia)		N-ciclopropil-4-{8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]-6-(tetrahidro-2H-piran-4-ilsulfanil)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida	¹ H-RMN (DMSO-d6): δ= 05,1 (2H), 06,5 (2H), 11,3 (6H), 16,5 (2H), 20,6 (2H), 23,8 (3H), 28,1 (1H), 32,2 (2H), 34,7 (2H), 39,7 (2H), 47,1 (1H), 61,4 (1H), 68,4 (1H), 73,5 (1H), 79,2 (2H), 79,7 (1H), 82,8 (1H) ppm TR = 10,9 PM _{encontrado} = 4967, PM _{calculado} = 4957,
336 (Ejemplo de referencia)		4-{6-(ciclopentilsulfanil)-8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida	¹ H-RMN (DMSO-d6): δ= 05,0 (2H), 06,5 (2H), 11,3 (6H), 15,2 - 17,6 (6H), 22,0 (2H), 23,5 (3H), 28,0 (1H), 32,1 (2H), 40,0 (1H), 47,1 (1H), 61,3 (1H), 67,8 (1H), 73,3 (1H), 79,0 (1H), 79,5 (1H), 80,5 (1H), 82,8 (1H) ppm TR = 13,1 PM _{encontrado} = 4807, PM _{calculado} = 4797,
337 (Ejemplo de referencia)		N-ciclopropil-4-{8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]-6-(piperidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida	¹ H-RMN (DMSO-d6): δ= 05,0 (2H), 06,5 (2H), 11,5 (6H), 15,8 (6H), 22,7 (4H), 23,5 (3H), 27,8 (1H), 32,3 (2H), 47,5 (1H), 60,7 (1H), 64,0 (1H), 73,3 (1H), 78,6 (1H), 79,8 (1H), 80,3 (1H), 82,7 (1H) ppm TR = 10,8 PM _{encontrado} = 4636, PM _{calculado} = 4626,

Los siguientes ejemplos de compuestos se prepararon de manera análoga al procedimiento descrito para el ejemplo 101 usando el intermediario apropiado y el bloque molecular ácido borónico apropiado [los datos de CL-EM como por ejemplo tiempo de retención (TA en min) o pico de masa observada se recogieron usando el Procedimiento CL-EM A salvo que se especifique lo contrario]:

Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos analíticos
338 (Ejemplo de referencia)		4-{8-[(azetidin-3-ilmetil)amino]-6-[2-(hidroximetil)fenil]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida	TR = 07,7 PM _{encontrado} = 4836, PM _{calculado} = 4826,
339 (Ejemplo de referencia)		3-[(3-{4-(ciclopropilcarbamoil)-3-metilfenil}-6-[2-(hidroximetil)fenil]imidazo[1,2-b]piridazin-8-il]amino)metil]azetidin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	TR = 12,4 PM _{encontrado} = 5837, PM _{calculado} = 5827,
340 (Ejemplo de referencia)		N-ciclopropil-4-(8-[(4-hidroxi-4-metilciclohexil)metil]amino)-6-[2-(hidroximetil)fenil]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-2-metilbenzamida	TR = 11,3 PM _{encontrado} = 5407, PM _{calculado} = 5397,
341 (Ejemplo de referencia)		N-ciclopropil-4-(8-[(3-hidroxi-3-metilbutil)amino]-6-[2-(hidroximetil)fenil]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-2-metilbenzamida	TR = 10,5 PM _{encontrado} = 5006, PM _{calculado} = 4996,
342 (Ejemplo de referencia)		(RS)-N-ciclopropil-4-(6-[2-(hidroximetil)fenil]-8-[(4-hidroxipentil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-2-metilbenzamida	TR = 10,3 PM _{encontrado} = 5006, PM _{calculado} = 4996,

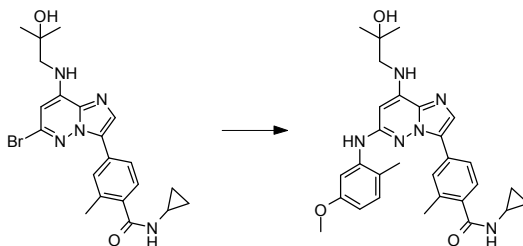
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos analíticos
343 (Ejemplo de referencia)		(RS)-N-ciclopropil-4-{8-[(4-hidroxi-3-metilbutil)amino]-6-[2-(hidroximetil)fenil]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida	TR = 10,4 PM _{encontrado} = 5006, PM _{calculado} = 4996,
344 (Ejemplo de referencia)		N-ciclopropil-4-{6-[2-(hidroximetil)fenil]-8-[(1-metil-5-oxopirrolidin-3-il)metil]amino}imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida	TR = 09,5 PM _{encontrado} = 5256, PM _{calculado} = 5246,
345 (Ejemplo de referencia)		(RS)-N-ciclopropil-4-{6-[2-(hidroximetil)fenil]-8-[(tetrahidrofuran-3-ilmetil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida	TR = 10,6 PM _{encontrado} = 4986, PM _{calculado} = 4976,
346 (Ejemplo de referencia)		N-ciclopropil-4-{6-[2-(hidroximetil)fenil]-8-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida	¹ H-RMN (DMSO-d6): δ= 05,9 (2H), 08,6 (2H), 14,4 (2H), 17,8 (2H), 20,2 (1H), 24,7 (3H), 28,9 (1H), 33,1 (2H), 34,1 (2H), 40,2 (2H), 44,0 (2H), 61,7 (1H), 62,2 (1H), 63,8 (1H), 72,6 (2H), 73,8 (1H), 74,8 (2H), 76,0 (2H), 76,9 (2H) ppm TR = 10,9 PM _{encontrado} = 5126, PM _{calculado} = 5116,
347		4-{8-[(2-cianoetil)amino]-6-(3-fluorofenoxi)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida	TR = 11,8 PM _{encontrado} = 4715, PM _{calculado} = 4705, ¹ H-RMN (DMSO-d6): δ= 04,7 (2H), 06,3 (2H), 21,4 (3H), 27,6 (1H), 28,6 (2H), 36,5 (2H), 62,6 (1H), 70,7-72,0 (3H), 72,5 (1H), 74,9 (1H), 76,7 (1H), 77,6 (1H), 78,7 (1H), 79,4 (1H), 82,2 (1H) ppm.

Ejemplo de referencia 348**4-{6-[(4-cloro-2-fluorofenil)amino]-8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida**

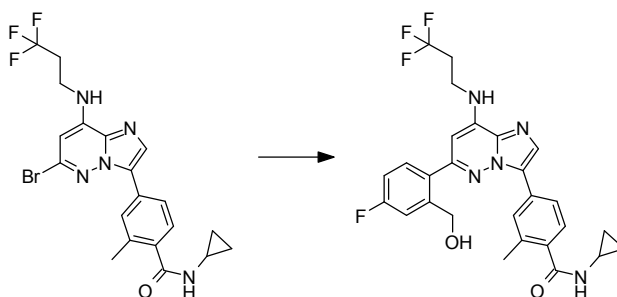
- 5 Se transformaron 75 mg (164 μ mol) de 4-{6-bromo-8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 96a, de manera análoga al Ejemplo 305 usando 4-cloro-2-fluoroanilina para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 3,1 mg (3 %) del compuesto del título.

10 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6): δ = 05,0 (2H), 06,5 (2H), 11,8 (6H), 23,1 (3H), 27,9 (1H), 31,6 (2H), 47,9 (1H), 61,5 (1H), 65,9 (1H), 71,9 (1H), 73,1 (1H), 74,3 (1H), 77,7 (1H), 77,9 (1H), 79,5 (1H), 81,5 (1H), 82,7 (1H), 86,3 (1H) ppm.

Ejemplo de referencia 349**N-ciclopropil-4-{8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]-6-[(5-metoxi-2-metilfenil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida**

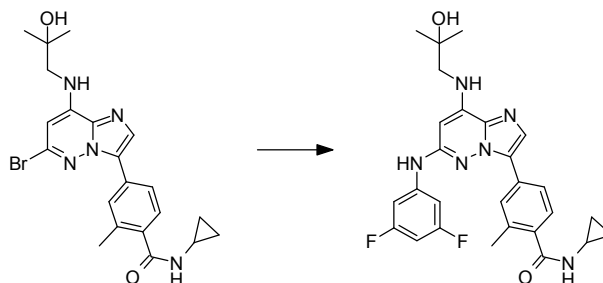
- 15 Se transformaron 75 mg (164 μ mol) de 4-{6-bromo-8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 96a, de manera análoga al Ejemplo 305 usando 5-metoxi-2-metilfenilamina para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 9,1 mg (10 %) del compuesto del título.

20 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6): δ = 04,8 (2H), 06,4 (2H), 11,8 (6H), 21,7 (3H), 22,2 (3H), 27,8 (1 H), 31,6 (2H), 36,2 (3H), 48,1 (1 H), 60,4 (1 H), 64,3 (1 H), 65,6 (1 H), 70,8 (1 H), 72,0 (1 H), 73,4 (1 H), 78,0 (1 H), 78,5 (1 H), 78,8 (1 H), 80,2 (1 H), 82,3 (1 H) ppm.

Ejemplo de referencia 350**N-ciclopropil-4-{6-[4-fluoro-2-(hidroximetil)fenil]-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida**

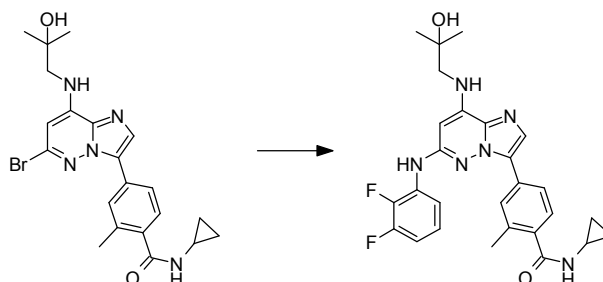
- 25 Se transformaron 50 mg (104 μ mol) de 4-{6-bromo-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 247a, de manera análoga al Ejemplo 1 usando ácido [4-fluoro-2-(hidroximetil)fenil]borónico para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 10,4 mg (18 %) del compuesto del título.

30 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6): δ = 04,8 (2H), 06,4 (2H), 23,4 (3H), 26,7 (2H), 27,9 (1H), 36,1 (2H), 46,5 (2H), 53,4 (1 H), 63,6 (1 H), 72,0 (1 H), 73,3 (1 H), 74,1 (1 H), 75,9 (1 H), 76,7 (1H), 79,1 (1H), 79,5 (1H), 80,1 (1H), 82,7 (1H) ppm.

Ejemplo de referencia 351**N-ciclopropil-4-{6-[(3,5-difluorofenil)amino]-8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida**

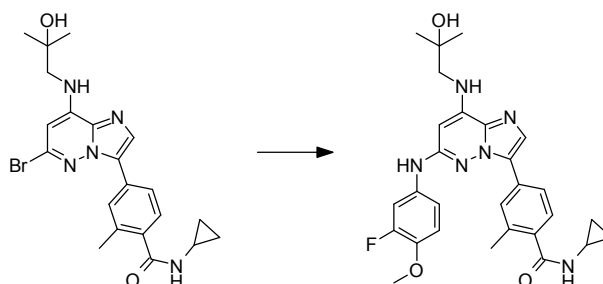
- 5 Se transformaron 75 mg (164 μ mol) de 4-{6-bromo-8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 96a, de manera análoga al Ejemplo 305 usando 3,5-difluoroanilina para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 4,9 mg (6 %) del compuesto del título.

10 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6): δ = 05,0 (2H), 06,6 (2H), 11,8 (6H), 23,5 (3H), 28,1 (1H), 31,7 (2H), 48,0 (1H), 58,7 (1 H), 66,7 (1H), 67,3 (1H), 73,0-73,9 (3H), 77,7 (1H), 77,9 (1 H), 80,1 (1H), 83,1 (1 H), 94,0 (1 H) ppm.

Ejemplo de referencia 352**N-ciclopropil-4-{6-[(2,3-difluorofenil)amino]-8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida**

- 15 Se transformaron 75 mg (164 μ mol) de 4-{6-bromo-8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 96a, de manera análoga al Ejemplo 305 usando 2,3-difluoroanilina para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 4,3 mg (5 %) del compuesto del título.

20 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6): δ = 04,9 (2H), 06,5 (2H), 11,8 (6H), 23,0 (3H), 27,9 (1H), 31,7 (2H), 48,0 (1H), 61,6 (1H), 66,2 (1H), 70,2 (1H), 71,2 (1H), 72,8 (1H), 78,0 (2H), 79,2 (1 H), 80,0 (1 H), 82,7 (1 H), 87,7 (1 H) ppm.

Ejemplo de referencia 353**N-ciclopropil-4-{6-[(3-fluoro-4-metoxifenil)amino]-8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida**

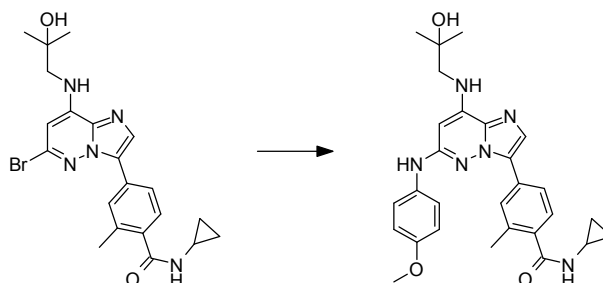
- 25 Se transformaron 75 mg (164 μ mol) de 4-{6-bromo-8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 96a, de manera análoga al Ejemplo 305 usando 3-fluoro-4-metoxianilina para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 16,8 mg (19 %) del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6): δ = 05,0 (2H), 06,6 (2H), 11,8 (6H), 23,5 (3H), 28,1 (1 H), 31,5 (2H), 37,7 (3H), 48,0 (1H), 58,2

(1 H), 65,5 (1 H), 70,6 (1 H), 72,1 (1 H), 73,2 (1 H), 77,0 (1 H), 77,5 (1 H), 78,3 (1 H), 80,4 (1H), 82,9 (1H), 89,1 (1 H) ppm.

Ejemplo de referencia 354

5 N-ciclopropil-4-{8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]-6-[(4-metoxifenil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida

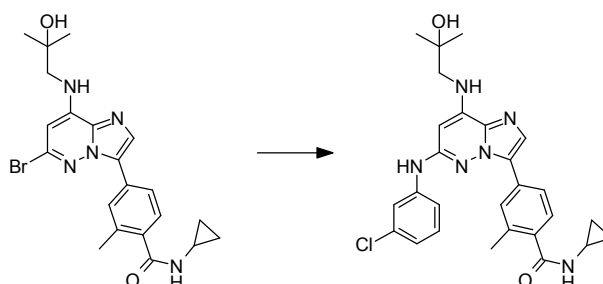


Se transformaron 75 mg (164 μ mol) de 4-{6-bromo-8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 96a, de manera análoga al Ejemplo 305 usando 4-metoxianilina para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 11,4 mg (13 %) del compuesto del título.

^1H -RMN (DMSO- d_6): δ = 05,1 (2H), 06,6 (2H), 11,8 (6H), 23,7 (3H), 28,1 (1 H), 31,4 (2H), 37,0 (3H), 48,0 (1H), 58,3 (1H), 64,6 (1H), 68,6 (2H), 73,3 (1H), 75,5 (2H), 77,5 (1H), 78,5 (1H), 81,0 (1H), 82,9 (1H), 87,1 (1H) ppm.

Ejemplo de referencia 355

15 4-{6-[(3-clorofenil)amino]-8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida

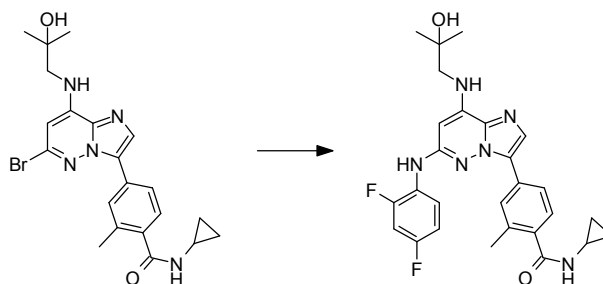


Se transformaron 75 mg (164 μ mol) de 4-{6-bromo-8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 96a, de manera análoga al Ejemplo 305 usando 3-cloroanilina para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 15,4 mg (18 %) del compuesto del título.

^1H -RMN (DMSO- d_6): δ = 05,0 (2H), 06,6 (2H), 11,8 (6H), 23,6 (3H), 28,1 (1H), 31,6 (2H), 48,0 (1H), 58,8 (1H), 66,4 (1H), 69,2 (1H), 72,7 (1H), 73,6 (1H), 77,1 (1H), 75,8 (1H), 78,3 (1H), 79,3 (1H), 79,5 (1H), 82,8 (1H), 91,5 (1H) ppm.

Ejemplo de referencia 356

25 N-ciclopropil-4-{6-[(2,4-difluorofenil)amino]-8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida



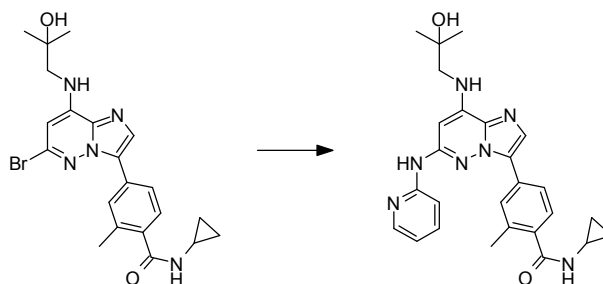
Se transformaron 75 mg (164 μ mol) de 4-{6-bromo-8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 96a, de manera análoga al

Ejemplo 305 usando 2,4-difluoroanilina para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 5,0 mg (6 %) del compuesto del título.

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ= 05,0 (2H), 06,5 (2H), 11,8 (6H), 22,8 (3H), 27,9 (1H), 31,4 (2H), 48,0 (1 H), 60,6 (1 H), 65,4 (1 H), 70,4 (1 H), 72,7 (1 H), 73,0 (1 H), 77,8 (1 H), 77,9 (1H), 79,4 (1H), 79,9 (1H), 82,5 (1H), 84,8 (1H) ppm.

5 Ejemplo de referencia 357

N-ciclopropil-4-{8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]-6-(piridin-2-ilamino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida

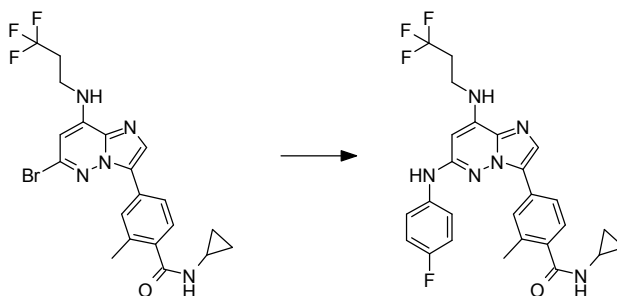


Se transformaron 75 mg (164 μmol) de 4-{6-bromo-8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 96a, de manera análoga al Ejemplo 305 usando piridin-2-amina para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 10,1 mg (12 %) del compuesto del título.

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ= 05,1 (2H), 06,6 (2H), 11,8 (6H), 23,9 (3H), 28,1 (1H), 31,6 (2H), 48,0 (1H), 62,7 (1H), 66,0 (1H), 69,1 (1H), 73,6 (1H), 76,9 (1H), 78,0 (1H), 78,6 (1 H), 80,1 (1 H), 80,8 (1 H), 82,3 (1 H), 83,1 (1 H), 94,8 (1 H) ppm.

Ejemplo de referencia 358

N-ciclopropil-4-{6-[(4-fluorofenil)amino]-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida

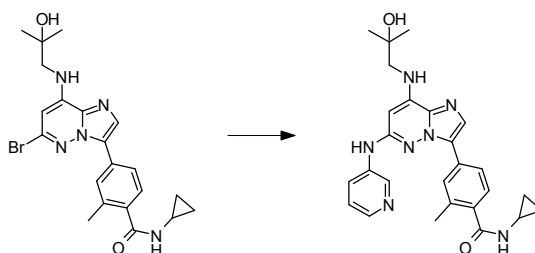


Se transformaron 75 mg (156 μmol) de 4-{6-bromo-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 247a, de manera análoga al Ejemplo 305 usando 4-fluoroanilina para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 20,1 mg (24 %) del compuesto del título.

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ= 05,2 (2H), 06,6 (2H), 23,7 (3H), 26,8 (2H), 28,1 (1 H), 34,9 (2H), 57,9 (1H), 71,1 (2H), 72,8 (1H), 73,5 (1H), 76,5 (2H), 77,7 (1H), 78,4 (1H), 80,4 (1H), 82,9 (1H), 89,8 (1H) ppm.

Ejemplo de referencia 359

N-ciclopropil-4-{8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]-6-(piridin-3-ilamino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida

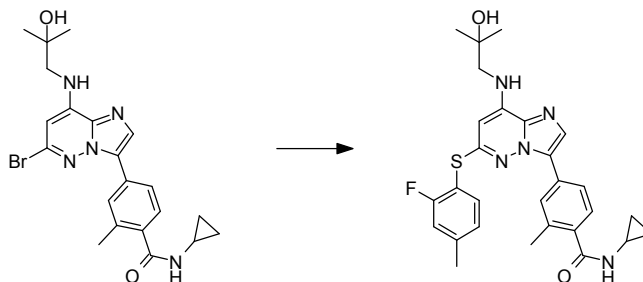


Se transformaron 75 mg (164 μ mol) de 4-{6-bromo-8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 96a, de manera análoga al Ejemplo 305 usando piridin-2-amina para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 12,6 mg (13 %) del compuesto del título.

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ = 05,1 (2H), 06,6 (2H), 11,9 (6H), 23,9 (3H), 28,1 (1H), 31,7 (2H), 48,2 (1H), 59,1 (1H), 66,6 (1H), 72,8 (1H), 73,4 (1H), 77,8 (1H), 78,1 (1H), 80,6 (1 H), 81,1 (1 H), 81,3 (1 H), 83,1 (1 H), 88,0 (1 H), 91,3 (1 H) ppm.

Ejemplo de referencia 360

N-ciclopropil-4-{6-[(2-fluoro-4-metilfenil)sulfanil]-8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida

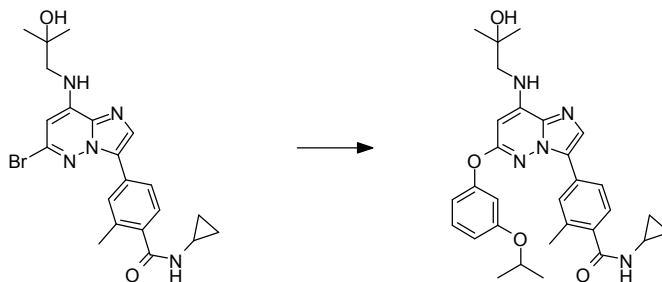


Se transformaron 75 mg (164 μ mol) de 4-{6-bromo-8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 96a, de manera análoga al Ejemplo 51 usando 2-fluoro-4-metilbencenotiol para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 43,2 mg (48 %) del compuesto del título.

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ = 04,8 (2H), 06,5 (2H), 11,3 (6H), 21,9 (3H), 23,9 (3H), 27,9 (1 H), 32,4 (2H), 47,2 (1 H), 62,9 (1 H), 69,7 (1 H), 70,0 (1 H), 71,4 (1 H), 72,5 (1 H), 75,2 (1H), 75,7 (1H), 76,4 (1H), 79,3 (1H), 82,4 (1H) ppm.

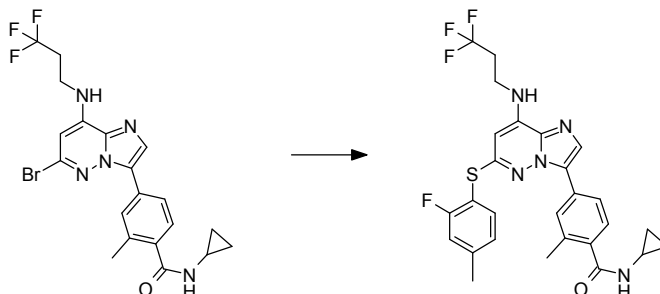
Ejemplo 361

N-ciclopropil-4-{8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]-6-(3-isopropoxifenoxi)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida



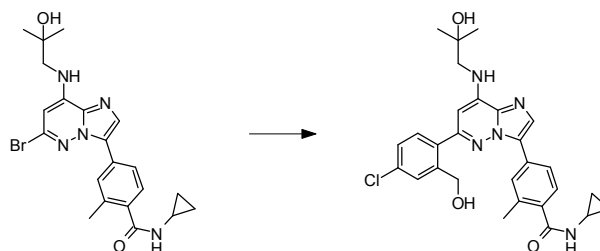
Se transformaron 75 mg (164 μ mol) de 4-{6-bromo-8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 96a, de manera análoga al Ejemplo 51 usando 3-isopropoxifenol para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 33,3 mg (37 %) del compuesto del título.

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ = 04,6 (2H), 06,3 (2H), 11,5 (6H), 12,0 (6H), 21,4 (3H), 27,6 (1H), 32,7 (2H), 45,8 (1H), 47,4 (1H), 61,4 (1H), 67,3-68,3 (3H), 69,6 (1H), 71,5 (1H), 73,0 (1H), 77,0 (1H), 78,0 (1H), 79,2 (1H), 82,1 (1H) ppm.

Ejemplo de referencia 362**N-ciclopropil-4-{6-[(2-fluoro-4-metilfenil)sulfanil]-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida**

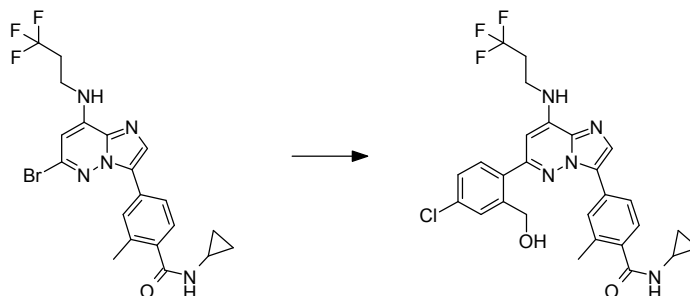
- 5 Se transformaron 75 mg (156 μ mol) de 4-{6-bromo-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 247a, de manera análoga al Ejemplo 51 usando 2-fluoro-4-metilbencenotiol para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 30,3 mg (34 %) del compuesto del título.

10 1 H-RMN (DMSO- d_6): δ = 04,8 (2H), 06,6 (2H), 21,9 (3H), 24,0 (3H), 26,4 (2H), 28,0 (1 H), 35,5 (2H), 62,3 (1 H), 70,1 (1 H), 71,5 (1 H), 72,6 (1 H), 75,3 (1 H), 75,7 (1 H), 76,4 (1 H), 76,6 (1 H), 79,4 (1 H), 82,5 (1H) ppm.

Ejemplo de referencia 363**4-{6-[4-cloro-2-(hidroximetil)fenil]-8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida**

- 15 Se transformaron 75 mg (164 μ mol) de 4-{6-bromo-8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 96a, de manera análoga al Ejemplo 1 usando ácido [4-cloro-2-(hidroximetil)fenil]borónico para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 22,5 mg (26 %) del compuesto del título.

20 1 H-RMN (DMSO- d_6): δ = 04,8 (2H), 06,4 (2H), 11,5 (6H), 23,3 (3H), 27,9 (1 H), 33,1 (2H), 46,4 (2H), 47,3 (1H), 53,2 (1H), 64,2 (1H), 70,0 (1H), 73,2 (1H), 74,3 (1H), 75,1 (1H), 76,5 (1H), 79,1 (1H), 79,5 (1H), 80,0 (1H), 82,6 (1H) ppm.

Ejemplo de referencia 364**4-{6-[4-cloro-2-(hidroximetil)fenil]-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida**

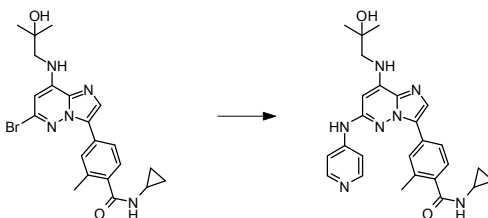
- 25 Se transformaron 75 mg (156 μ mol) de 4-{6-bromo-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 247a, de manera análoga al Ejemplo 1 usando ácido [4-cloro-2-(hidroximetil)fenil]borónico para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 15,6 mg (18 %) del compuesto del título.

1 H-RMN (DMSO- d_6): δ = 04,8 (2H), 06,4 (2H), 23,3 (3H), 26,7 (2H), 27,9 (1H), 36,1 (2H), 46,4 (2H), 53,5 (1 H), 63,7

(1 H), 73,2 (1 H), 74,3 (1 H), 75,7 (1 H), 76,5 (1 H), 76,8 (1H), 79,1 (1H), 79,4 (1H), 80,1 (1H), 82,6 (1H) ppm.

Ejemplo de referencia 365

N-ciclopropil-4-{8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]-6-(piridin-4-ilamino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida

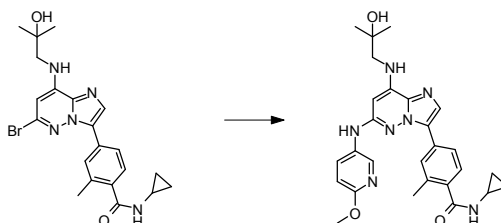


Se transformaron 75 mg (164 μ mol) de 4-{6-bromo-8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 96a, de manera análoga al Ejemplo 305 usando piridin-4-amina para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 10,7 mg (14 %) del compuesto del título.

^1H -RMN (DMSO- d_6): δ = 05,2 (2H), 06,7 (2H), 11,8 (6H), 24,0 (3H), 28,2 (1H), 31,8 (2H), 48,1 (1H), 59,5 (1H), 67,7 (1H), 73,8 (1H), 75,9 (2H), 78,1 (1H), 78,3 (1H), 80,6 (1 H), 82,7-83,5 (3H), 94,5 (1 H) ppm.

Ejemplo de referencia 366

N-ciclopropil-4-{8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]-6-[(6-metoxipiridin-3-il)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida

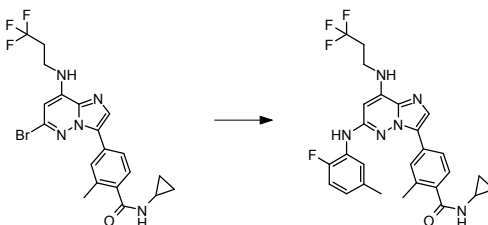


Se transformaron 75 mg (164 μ mol) de 4-{6-bromo-8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 96a, de manera análoga al Ejemplo 305 usando 4-metoxianilina para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 27 mg (33 %) del compuesto del título.

^1H -RMN (DMSO- d_6): δ = 05,0 (2H), 06,5 (2H), 11,8 (6H), 23,6 (3H), 28,0 (1 H), 31,5 (2H), 37,9 (3H), 48,0 (1H), 58,3 (1H), 65,5 (1H), 67,7 (1H), 73,0 (1H), 77,6 (1H), 77,7 (1H), 79,2 (1H), 80,9 (1H), 82,8 (1H), 84,5 (1H), 88,2 (1H) ppm.

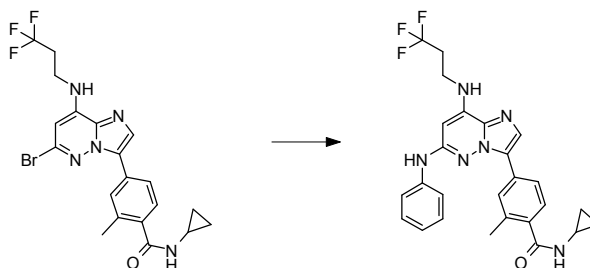
Ejemplo de referencia 367

N-ciclopropil-4-{6-[(2-fluoro-5-metilfenil)amino]-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida



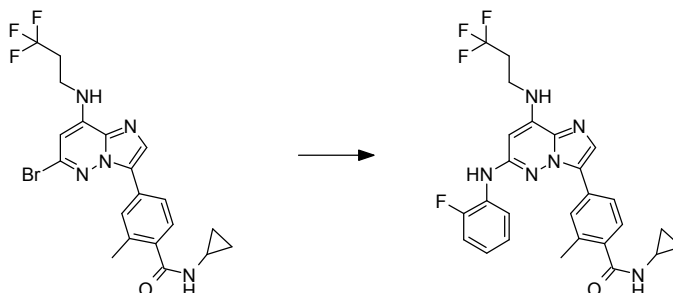
Se transformaron 75 mg (156 μ mol) de 4-{6-bromo-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 247a, de manera análoga al Ejemplo 305 usando 2-fluoro-5-metilaniлина para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 18,7 mg (22 %) del compuesto del título.

^1H -RMN (DMSO- d_6): δ = 04,8 (2H), 06,5 (2H), 22,3 (3H), 22,8 (2H), 26,8 (3H), 27,9 (1H), 34,8 (2H), 61,0 (1H), 67,9 (1H), 70,9 (1H), 72,4-73,2 (2H), 77,8 (1H), 78,7 (1 H), 79,0 (1 H), 79,4 (1 H), 82,5 (1 H), 84,7 (1 H) ppm.

Ejemplo de referencia 368**4-{6-anilino-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida**

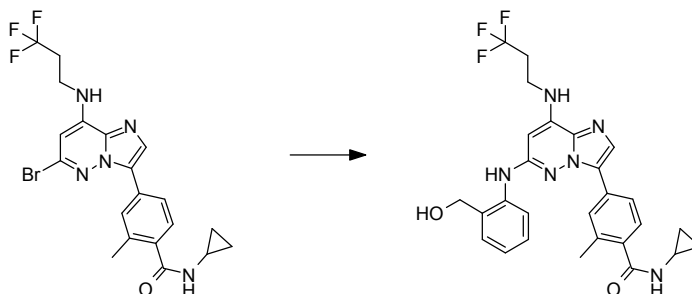
Se transformaron 75 mg (156 μ mol) de 4-{6-bromo-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 247a, de manera análoga al Ejemplo 305 usando anilina para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 21,1 mg (26 %) del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6): δ = 05,1 (2H), 06,6 (2H), 23,8 (3H), 26,8 (2H), 28,1 (1 H), 34,9 (2H), 58,4 (1H), 69,0 (1H), 72,3-73,1 (3H), 73,4 (1H), 76,6 (2H), 77,8 (1H), 78,4 (1H), 81,2 (1H), 83,0 (1H), 89,6 (1H) ppm.

Ejemplo de referencia 369**N-ciclopropil-4-{6-[(2-fluorofenil)amino]-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida**

Se transformaron 75 mg (156 μ mol) de 4-{6-bromo-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 247a, de manera análoga al Ejemplo 305 usando 2-fluoroanilina para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 12,0 mg (14 %) del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6): δ = 05,0 (2H), 06,5 (2H), 23,2 (3H), 26,8 (2H), 28,0 (1 H), 34,9 (2H), 61,4 (1 H), 70,0 (1 H), 71,4 (1 H), 72,3 (1 H), 72,6-73,4 (2H), 77,9 (1 H), 78,1 (1 H), 80,2 (1 H), 81,7 (1 H), 82,7 (1 H), 85,7 (1 H) ppm.

Ejemplo de referencia 370**N-ciclopropil-4-{6-[(2-(hidroximetil)fenil)amino]-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida**

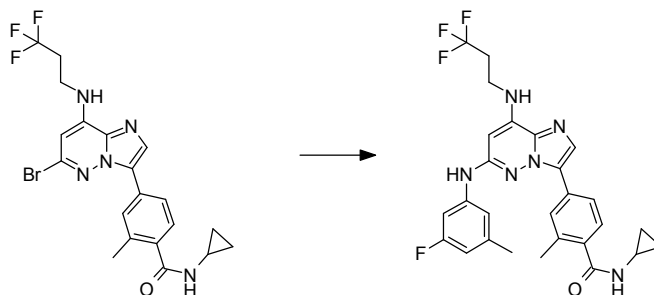
Se transformaron 75 mg (156 μ mol) de 4-{6-bromo-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 247a, de manera análoga al Ejemplo 305 usando (2-aminofenil)metanol para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 5,2 mg (6 %) del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6): δ = 04,9 (2H), 06,4 (2H), 22,5 (3H), 26,9 (2H), 27,8 (1H), 35,0 (2H), 45,5 (2H), 53,0 (1H), 59,4

(1H), 70,5 (1H), 71,8-72,9 (3H), 73,8 (1H), 77,7-78,7 (3H), 80,1 (1H), 80,7 (1H), 82,4 (1H) ppm.

Ejemplo de referencia 371

N-ciclopropil-4-{6-[(3-fluoro-5-metilfenil)amino]-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida

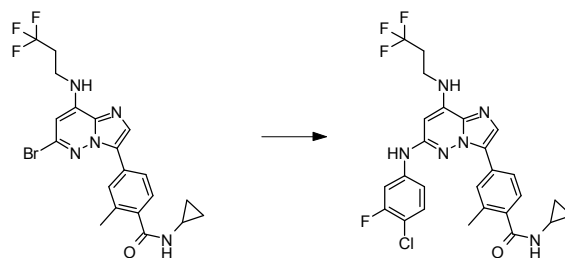


Se transformaron 75 mg (156 μ mol) de 4-{6-bromo-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 247a, de manera análoga al Ejemplo 305 usando 3-fluoro-5-metilaniolina para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 20,2 mg (23 %) del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6): δ = 05,0 (2H), 06,6 (2H), 22,5 (3H), 23,5 (3H), 26,8 (2H), 28,1 (1H), 34,9 (2H), 58,2 (1H), 65,3 (1H), 70,5 (1H), 72,9-73,9 (2H), 75,4 (1H), 77,7 (1 H), 78,7 (1 H), 79,8 (1 H), 83,0 (1 H), 91,2 (1 H) ppm.

Ejemplo de referencia 372

4-{6-[(4-cloro-3-fluorofenil)amino]-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida

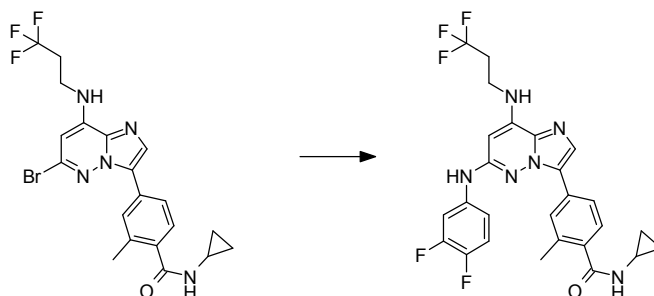


Se transformaron 75 mg (156 μ mol) de 4-{6-bromo-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 247a, de manera análoga al Ejemplo 305 usando 4-cloro-3-fluoroanilina para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 16,9 mg (19 %) del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6): δ = 05,1 (2H), 06,6 (2H), 23,6 (3H), 26,8 (2H), 28,1 (1 H), 35,0 (2H), 58,1 (1 H), 72,6 (1 H), 73,5 (1 H), 73,9 (1 H), 74,4 (1 H), 77,7 (1 H), 78,0 (1 H), 79,5 (1 H), 79,8 (1 H), 83,1 (1 H), 93,6 (1 H) ppm.

Ejemplo de referencia 373

N-ciclopropil-4-{6-[(3,4-difluorofenil)amino]-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida



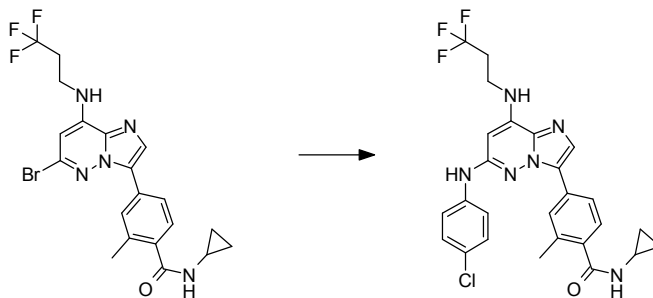
Se transformaron 75 mg (156 μ mol) de 4-{6-bromo-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 247a, de manera análoga al Ejemplo 305 usando 3,4-difluoroanilina para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 11,9 mg (14 %)

del compuesto del título.

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ= 05,1 (2H), 06,6 (2H), 23,6 (3H), 26,8 (2H), 28,1 (1 H), 35,0 (2H), 57,9 (1 H), 72,2 (1H), 72,8-73,9 (3H), 77,7 (1H), 78,1 (1H), 79,1 (1H), 80,0 (1 H), 83,0 (1 H), 92,0 (1 H) ppm.

Ejemplo de referencia 374

5 4-{6-[(4-clorofenil)amino]-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida

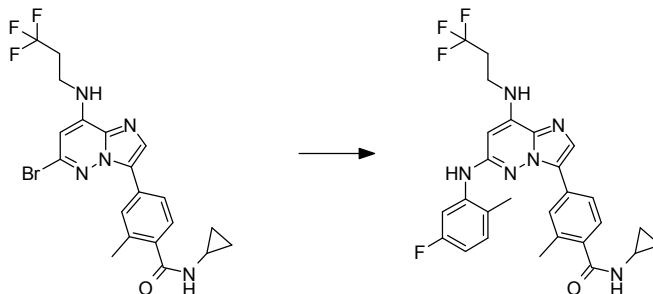


Se transformaron 75 mg (156 μmol) de 4-{6-bromo-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 247a, de manera análoga al Ejemplo 305 usando 4-cloroanilina para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 14,3 mg (17 %) del compuesto del título.

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ= 05,2 (2H), 06,7 (2H), 23,8 (3H), 26,8 (2H), 28,1 (1 H), 34,9 (2H), 58,2 (1 H), 73,0 (2H), 73,3 (1 H), 73,8 (1 H), 76,8 (2H), 77,8 (1 H), 78,4 (1 H), 80,2 (1 H), 83,0 (1 H), 91,2 (1 H) ppm.

Ejemplo de referencia 375

15 N-ciclopropil-4-{6-[(5-fluoro-2-metilfenil)amino]-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida

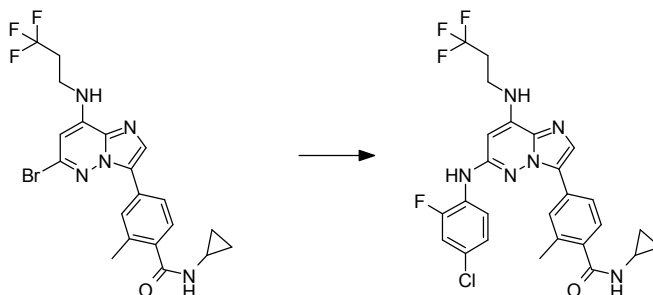


Se transformaron 75 mg (156 μmol) de 4-{6-bromo-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 247a, de manera análoga al Ejemplo 305 usando 5-fluoro-2-metilfenilamino para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 6,6 mg (8 %) del compuesto del título.

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ= 04,9 (2H), 06,4 (2H), 22,4 (3H), 22,6 (3H), 26,3-28,5 (3H), 35,0 (2H), 61,1 (1H), 67,5 (1H), 71,9 (1H), 72,4 (1H), 72,9 (1H), 77,8-78,6 (3H), 79,6-80,3 (2H), 82,5 (1H) ppm.

Ejemplo de referencia 376

25 4-{6-[(4-cloro-2-fluorofenil)amino]-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida

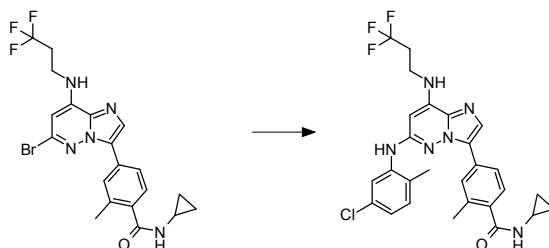


Se transformaron 75 mg (156 μ mol) de 4-{6-bromo-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 247a, de manera análoga al Ejemplo 305 usando 4-cloro-2-fluoroanilina para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 10,8 mg (12 %) del compuesto del título.

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ = 05,1 (2H), 06,6 (2H), 23,1 (3H), 26,8 (2H), 28,0 (1 H), 34,9 (2H), 61,2 (1 H), 72,1 (1 H), 73,2 (1 H), 73,5 (1 H), 74,6 (1 H), 77,9 (1 H), 78,0 (1 H), 79,6 (1H), 81,8 (1H), 82,8 (1H), 86,9 (1H) ppm.

Ejemplo de referencia 377

4-{6-[(5-cloro-2-metilfenil)amino]-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida

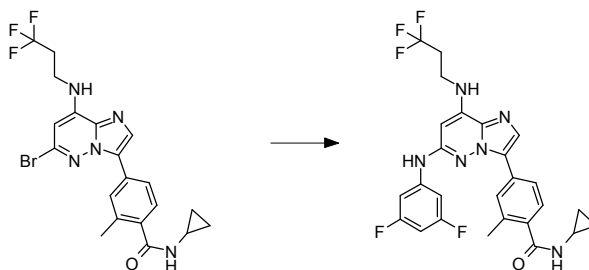


Se transformaron 75 mg (156 μ mol) de 4-{6-bromo-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 247a, de manera análoga al Ejemplo 305 usando 5-cloro-2-metilfenilamina para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 9,7 mg (11 %) del compuesto del título.

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ = 04,8 (2H), 06,4 (2H), 22,4 (3H), 22,6 (3H), 27,0 (2H), 27,8 (1 H), 35,0 (2H), 60,6 (1 H), 70,0 (1 H), 72,1 (1 H), 72,6 (1 H), 72,9 (1 H), 78,3 (1 H), 78,9 (1H), 79,1-79,5 (2H), 80,4 (1H), 82,3 (1H) ppm.

Ejemplo de referencia 378

N-ciclopropil-4-{6-[(3,5-difluorofenil)amino]-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida

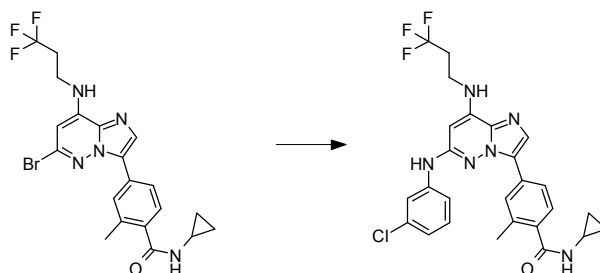


Se transformaron 75 mg (156 μ mol) de 4-{6-bromo-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 247a, de manera análoga al Ejemplo 305 usando 3,5-difluoroanilina para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 14,7 mg (17 %) del compuesto del título.

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ = 05,0 (2H), 06,6 (2H), 23,5 (3H), 26,8 (2H), 28,1 (1 H), 35,1 (2H), 58,0 (1H), 66,9 (1H), 73,1-73,8 (3H), 74,3 (1H), 77,8 (1H), 77,9 (1H), 80,0 (1 H), 83,1 (1 H), 94,3 (1 H) ppm.

Ejemplo de referencia 379

4-{6-[(3-clorofenil)amino]-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida

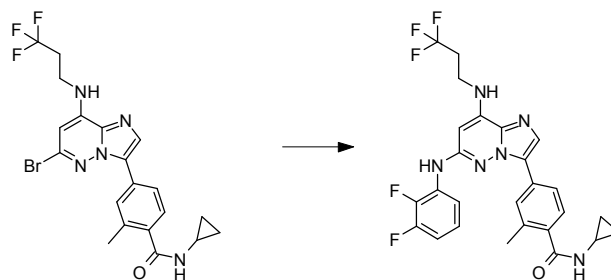


Se transformaron 75 mg (156 μ mol) de 4-{6-bromo-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 247a, de manera análoga al Ejemplo 305 usando 3-cloroanilina para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 16,7 mg (19 %) del compuesto del título.

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ = 05,0 (2H), 06,6 (2H), 23,6 (3H), 26,8 (2H), 28,1 (1 H), 35,0 (2H), 58,2 (1H), 69,3 (1H), 72,8 (1H), 73,2-73,9 (2H), 75,0 (1H), 77,9 (1H), 78,3 (1H), 79,2 (1H), 79,4 (1H), 82,8 (1H), 91,8 (1H) ppm.

Ejemplo de referencia 380

N-ciclopropil-4-{6-[(2,3-difluorofenil)amino]-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida

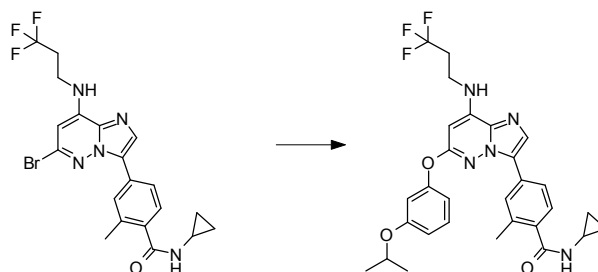


Se transformaron 75 mg (156 μ mol) de 4-{6-bromo-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 247a, de manera análoga al Ejemplo 305 usando 2,3-difluoroanilina para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 6,6 mg (8 %) del compuesto del título.

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ = 05,0 (2H), 06,5 (2H), 23,1 (3H), 26,8 (2H), 28,0 (1 H), 35,0 (2H), 61,3 (1 H), 70,2 (1 H), 71,3 (1 H), 72,8 (1 H), 73,7 (1 H), 77,9 (1 H), 78,1 (1 H), 79,5 (1 H), 79,9 (1 H), 82,8 (1 H), 88,1 (1 H) ppm.

Ejemplo 381

N-ciclopropil-2-metil-4-{6-[3-(propan-2-iloxi)fenoxi]-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}benzamida

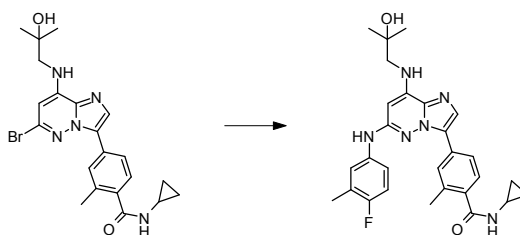


Se transformaron 75 mg (156 μ mol) de 4-{6-bromo-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 247a, de manera análoga al Ejemplo 51 usando 3-isopropoxianilina para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 4,8 mg (5 %) del compuesto del título.

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ = 05,0 (2H), 06,6 (2H), 11,8 (6H), 21,8 (3H), 23,4 (3H), 28,1 (1 H), 31,5 (2H), 48,0 (1 H), 58,4 (1 H), 65,2 (1 H), 70,2 (1 H), 73,4 (1 H), 74,4-75,1 (2H), 77,5 (1H), 79,2 (1H), 79,6 (1H), 82,7 (1H), 88,3 (1 H) ppm.

Ejemplo de referencia 382

N-ciclopropil-4-{6-[(4-fluoro-3-metilfenil)amino]-8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida

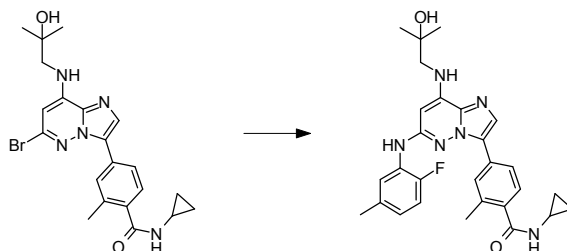


Se transformaron 75 mg (164 μ mol) de 4-{6-bromo-8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 96a, de manera análoga al Ejemplo 305 usando 4-fluoro-3-metilaniлина para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 16,5 mg (19 %) del compuesto del título.

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ = 05,0 (2H), 06,6 (2H), 11,8 (6H), 21,8 (3H), 23,4 (3H), 28,1 (1 H), 31,5 (2H), 48,0 (1 H), 58,4 (1 H), 65,2 (1 H), 70,2 (1 H), 73,4 (1 H), 74,4-75,1 (2H), 77,5 (1H), 79,2 (1H), 79,6 (1H), 82,7 (1H), 88,3 (1 H) ppm.

Ejemplo de referencia 383

N-ciclopropil-4-{6-[(2-fluoro-5-metilfenil)amino]-8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida

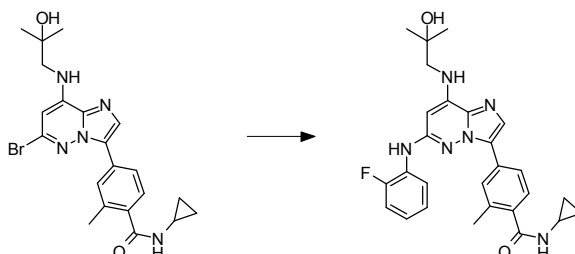


Se transformaron 75 mg (164 μ mol) de 4-{6-bromo-8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 96a, de manera análoga al Ejemplo 305 usando 2-fluoro-5-metilaniлина para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 10,5 mg (12 %) del compuesto del título.

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ = 04,8 (2H), 06,5 (2H), 11,8 (6H), 22,3 (3H), 22,8 (3H), 27,9 (1H), 31,5 (2H), 47,9 (1H), 61,3 (1H), 65,2 (1H), 67,9 (1H), 70,9 (1H), 72,7 (1H), 77,8 (1 H), 78,6 (1 H), 78,8 (1 H), 79,5 (1 H), 82,5 (1 H), 84,2 (1 H) ppm.

Ejemplo de referencia 384

N-ciclopropil-4-{6-[(2-fluorofenil)amino]-8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida

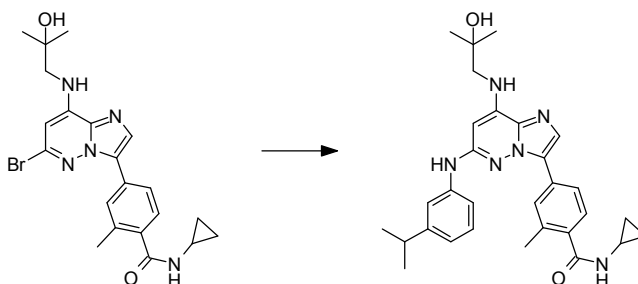


Se transformaron 75 mg (164 μ mol) de 4-{6-bromo-8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 96a, de manera análoga al Ejemplo 305 usando 2-fluoroanilina para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 8,3 mg (10 %) del compuesto del título.

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ = 05,0 (2H), 06,5 (2H), 11,8 (6H), 23,1 (3H), 28,0 (1H), 31,6 (2H), 47,9 (1H), 61,7 (1H), 65,4 (1H), 70,0 (1H), 71,4 (1H), 72,2 (1H), 72,8 (1H), 77,8 (1H), 78,1 (1H), 80,2 (1H), 81,4 (1H), 82,7 (1H), 85,2 (1H) ppm.

Ejemplo de referencia 385

N-ciclopropil-4-{8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]-6-[(3-isopropilfenil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida

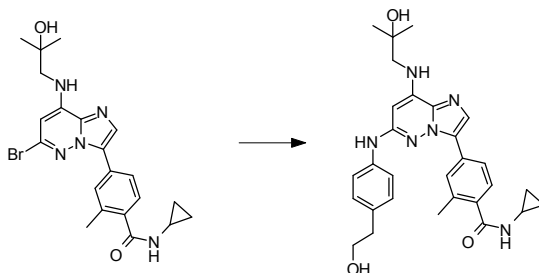


Se transformaron 75 mg (164 μ mol) de 4-{6-bromo-8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 96a, de manera análoga al Ejemplo 305 usando 3-isopropilanilina para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 11,6 mg (14 %) del compuesto del título.

- 5 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6): δ = 05,0 (2H), 06,6 (2H), 11,6 (6H), 11,8 (6H), 23,7 (3H), 27,4-28,7 (2H), 31,5 (2H), 47,9 (1H), 58,9 (1H), 65,1 (1H), 67,9 (1H), 71,8 (1H), 72,6 (1H), 73,2 (1H), 76,8 (1H), 77,6 (1H), 79,3 (1H), 80,2 (1H), 82,8 (1H), 88,4 (1 H) ppm.

Ejemplo de referencia 386

- 10 **N-ciclopropil-4-(6-{[4-(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]-8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida**

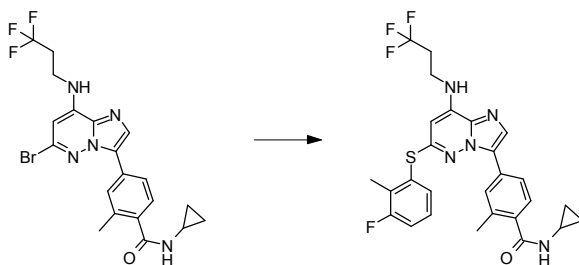


Se transformaron 75 mg (164 μ mol) de 4-{6-bromo-8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 96a, de manera análoga al Ejemplo 305 usando 2-(4-aminofenil)etanol para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 10,6 mg (13 %) del compuesto del título.

- 15 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6): δ = 05,2 (2H), 06,6 (2H), 11,8 (6H), 23,8 (3H), 26,4 (2H), 28,1 (1 H), 31,5 (2H), 35,4 (2H), 45,7 (1 H), 48,0 (1 H), 58,7 (1 H), 64,9 (1 H), 71,0 (2H), 73,4 (1H), 75,5 (2H), 77,6 (1H), 78,4 (1H), 81,2 (1H), 83,1 (1H), 88,2 (1H) ppm.

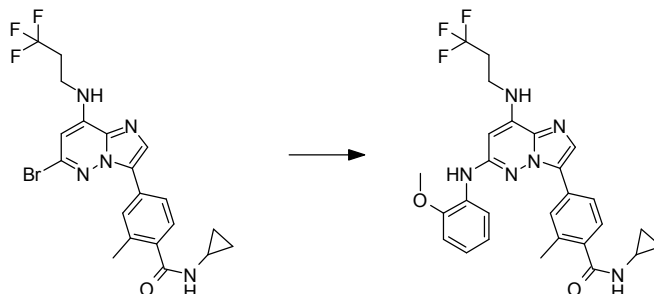
Ejemplo de referencia 387

- 20 **N-ciclopropil-4-{6-[(3-fluoro-2-metilfenil)sulfanil]-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida**



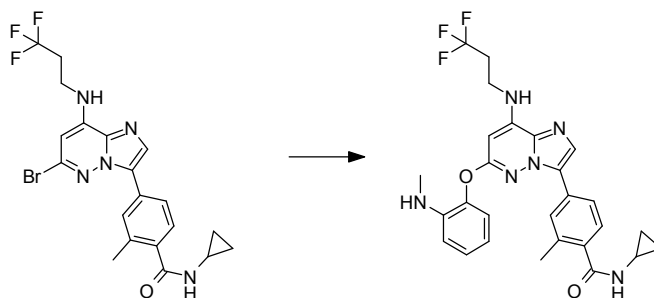
Se transformaron 75 mg (156 μ mol) de 4-{6-bromo-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 247a, de manera análoga al Ejemplo 51 usando 3-fluoro-2-metilbencenotiol para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 35,3 mg (42 %) del compuesto del título.

- 25 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6): δ = 04,9 (2H), 06,5 (2H), 21,8 (3H), 22,7 (3H), 26,2 (2H), 27,9 (1H), 35,4 (2H), 61,9 (1H), 70,6 (1H), 73,0-74,2 (2H), 74,8 (1H), 75,5 (1H), 76,5 (1H), 76,8 (1H), 79,5 (1H), 82,4 (1H) ppm.

Ejemplo de referencia 388**N-ciclopropil-4-{6-[(2-metoxifenil)amino]-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida**

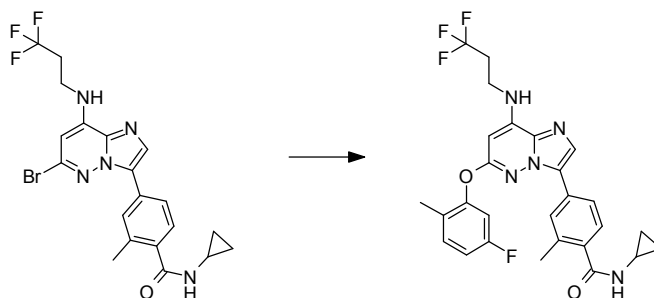
- 5 Se transformaron 200 mg (415 μ mol) de 4-{6-bromo-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 247a, de manera análoga al Ejemplo 305 usando 2-metoxianilina para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 68,3 mg (31 %) del compuesto del título.

10 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6): δ = 05,1 (2H), 06,5 (2H), 23,5 (3H), 26,9 (2H), 28,0 (1 H), 32,9 (3H), 34,9 (2H), 62,8 (1H), 68,7-70,5 (3H), 72,1 (1H), 73,1 (1H), 77,8 (1H), 78,4 (1 H), 80,2 (1 H), 80,9 (1 H), 82,4-83,2 (2H) ppm.

Ejemplo 389**N-ciclopropil-2-metil-4-{6-[2-(metilamino)fenoxi]-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}benzamida**

- 15 Se transformaron 75 mg (156 μ mol) de 4-{6-bromo-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 247a, de manera análoga al Ejemplo 51 usando 2-(metilamino)fenol para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 35,1 mg (43 %) del compuesto del título.

20 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6): δ = 05,0 (2H), 06,5 (2H), 23,3 (3H), 24,6 (2H), 28,0 (1 H), 32,5 (2H), 32,9 (3H), 52,1 (1H), 68,4 (1H), 69,5 (1H), 70,6 (1H), 71,4 (1H), 71,9 (1H), 73,1 (1 H), 78,2 (1 H), 80,4 (1 H), 80,9 (1 H), 82,6 (1 H), 95,4 (1 H) ppm.

Ejemplo 390**N-ciclopropil-4-{6-(5-fluoro-2-metilfenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida**

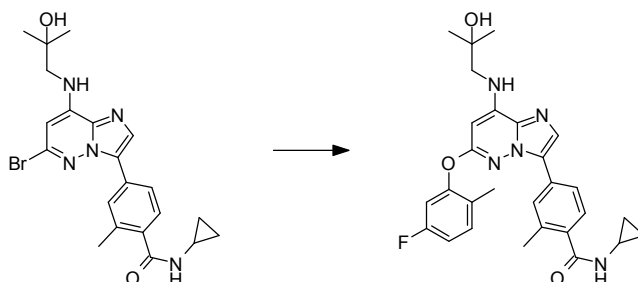
- 25 Se transformaron 75 mg (156 μ mol) de 4-{6-bromo-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 247a, de manera análoga al

Ejemplo 51 usando 5-fluoro-2-metilfenol para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 31,5 mg (38 %) del compuesto del título.

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ= 04,6 (2H), 06,3 (2H), 21,0 (6H), 26,9 (2H), 27,6 (1H), 36,0 (2H), 61,6 (1H), 70,7 (1H), 71,3 (1H), 71,8 (1H), 73,7 (1H), 76,0 (1H), 76,9 (1H), 77,2 (1H), 79,3 (1H), 82,1 (1H) ppm.

5 Ejemplo 391

N-ciclopropil-4-{6-(5-fluoro-2-metilfenoxi)-8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida

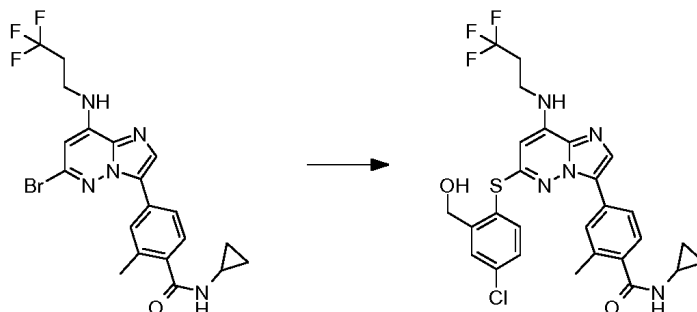


Se transformaron 50 mg (109 μmol) de 4-{6-bromo-8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 96a, de manera análoga al Ejemplo 51 usando 5-fluoro-2-metilfenol para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 29,4 mg (54 %) del compuesto del título.

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ= 04,6 (2H), 07,3 (2H), 11,7 (6H), 21,0 (6H), 27,6 (1H), 32,8 (2H), 47,6 (1H), 62,0 (1H), 69,8 (1H), 70,6 (1H), 71,3 (1H), 71,7 (1H), 73,6 (1H), 76,1 (1 H), 77,1 (1 H), 79,2 (1 H), 82,1 (1H) ppm.

15 Ejemplo de referencia 392

4-{6-[[4-cloro-2-(hidroximetil)fenil]sulfanil]-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida

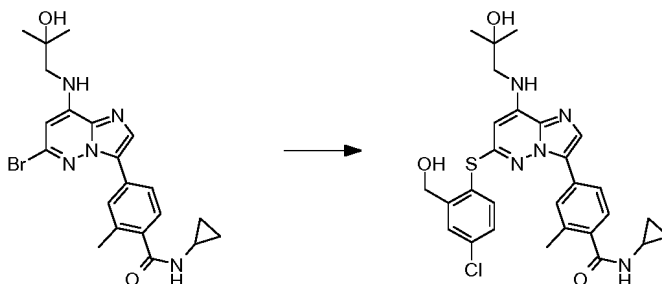


Se transformaron 75 mg (156 μmol) de 4-{6-bromo-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 247a, de manera análoga al Ejemplo 51 usando (5-cloro-2-sulfanilfenil)metanol para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 49,0 mg (55 %) del compuesto del título.

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ= 04,8 (2H), 06,5 (2H), 21,9 (3H), 26,3 (2H), 27,9 (1H), 35,4 (2H), 45,8 (2H), 54,3 (1 H), 62,1 (1 H), 70,6 (1 H), 74,2 (1 H), 74,7 (1 H), 75,8-77,0 (4H), 79,4 (1H), 82,4 (1H) ppm.

25 Ejemplo de referencia 393

4-{6-[[4-cloro-2-(hidroximetil)fenil]sulfanil]-8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida

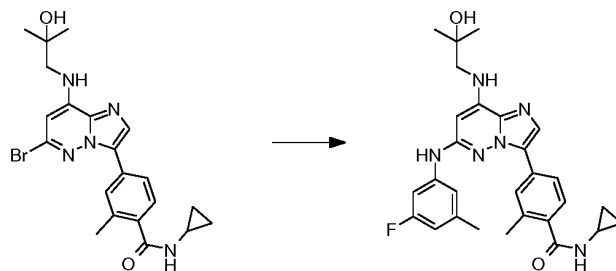


Se transformaron 75 mg (164 μ mol) de 4-{6-bromo-8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 96a, de manera análoga al Ejemplo 51 usando (5-cloro-2-sulfanilfenil)metanol para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 57,0 mg (63 %) del compuesto del título.

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ = 04,8 (2H), 06,5 (2H), 11,3 (6H), 21,9 (3H), 27,9 (1H), 32,4 (2H), 45,7 (2H), 47,2 (1H), 54,2 (1H), 62,8 (1H), 6-98 (1H), 70,6 (1H), 74,1 (1H), 74,8 (1H), 75,9 (1H), 76,1 (1H), 76,4 (1H), 79,2 (1H), 82,3 (1H) ppm.

Ejemplo de referencia 394

N-ciclopropil-4-{6-[(3-fluoro-5-metilfenil)amino]-8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida

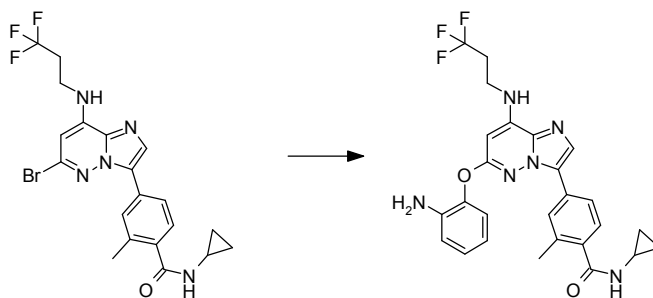


Se transformaron 75 mg (164 μ mol) de 4-{6-bromo-8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 96a, de manera análoga al Ejemplo 305 usando 3-fluoro-5-metilfenilamina para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 9,7 mg (11 %) del compuesto del título.

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ = 04,9 (2H), 06,5 (2H), 11,8 (6H), 22,4 (3H), 23,4 (3H), 28,1 (1 H), 31,6 (2H), 48,1 (1 H), 58,9 (1 H), 65,2 (1 H), 66,1 (1 H), 70,5 (1 H), 73,2 (1 H), 75,3 (1H), 77,6 (1H), 78,8 (1H), 79,8 (1H), 82,9 (1H), 91,1 (1H) ppm.

Ejemplo 395

4-{6-(2-aminofenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida

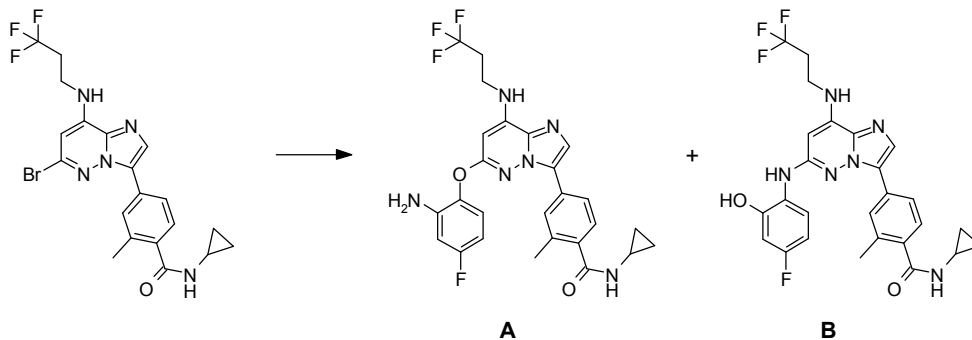


Se transformaron 75 mg (156 μ mol) de 4-{6-bromo-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 247a, de manera análoga al Ejemplo 51 usando 2-aminofenol para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 25,6 mg (32 %) del compuesto del título.

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ = 04,7 (2H), 06,3 (2H), 21,3 (3H), 26,9 (2H), 27,6 (1 H), 35,8 (2H), 49,2 (2H), 60,8 (1 H), 65,8 (1 H), 67,9 (1 H), 69,7 (1 H), 70,3 (1 H), 71,3 (1 H), 75,9 (1H), 76,7 (1H), 78,3 (1H), 79,1 (1H), 82,0 (1H) ppm.

Ejemplo 396

4-{6-(2-amino-4-fluorofenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida (A) y N-ciclopropil-4-{6-[(4-fluoro-2-hidroxifenil)amino]-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida (B)



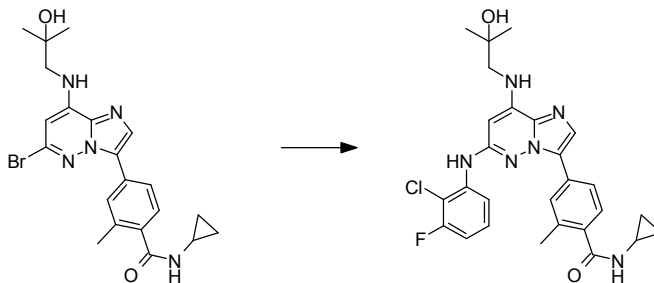
Se transformaron 75 mg (156 μ mol) de 4-{6-bromo-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 247a, de manera análoga al Ejemplo 51 usando 2-amino-5-fluorofenol para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 14,8 mg (18 %) del compuesto del título A y 12,6 mg (15 %) del compuesto del título B.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) de A: δ = 04,7 (2H), 06,4 (2H), 21,5 (3H), 26,9 (2H), 27,7 (1H), 35,8 (2H), 52,7 (2H), 60,8 (1 H), 63,4 (1 H), 65,5 (1 H), 70,3 (1 H), 71,5 (1 H), 76,0 (1 H), 76,7 (1 H), 78,3 (1 H), 79,2 (1 H), 82,2 (1 H) ppm.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) de B: δ = 05,0 (2H), 06,6 (2H), 23,4 (3H), 26,8 (2H), 28,1 (1 H), 34,9 (2H), 63,8 (1 H), 65,5 (1 H), 67,9 (1 H), 72,6 (1 H), 73,0 (1 H), 77,6 (1 H), 78,2 (1H), 80,4 (1H), 80,9 (1H), 81,4 (1H), 82,9 (1H), 98,6 (1H) ppm.

Ejemplo de referencia 397

4-{6-(2-cloro-3-fluorofenoxi)-8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida

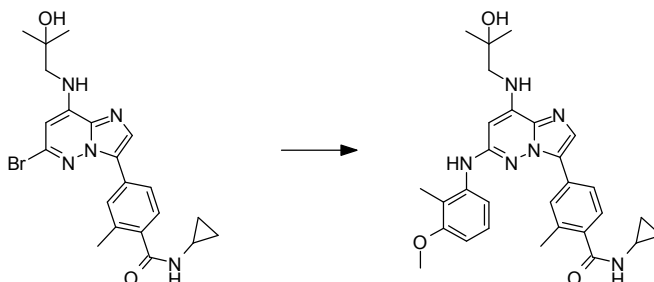


Se transformaron 75 mg (164 μ mol) de 4-{6-bromo-8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 96a, de manera análoga al Ejemplo 305 usando 2-cloro-3-fluoroanilina para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 6,0 mg (6 %) del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6): δ = 05,1 (2H), 06,6 (2H), 11,7 (6H), 23,6 (3H), 28,1 (1H), 31,7 (2H), 48,3 (1 H), 59,5 (1 H), 66,8 (1 H), 72,8 (1 H), 73,5 (1 H), 74,0 (1 H), 77,6 (1 H), 78,1 (1 H), 79,5 (1 H), 79,9 (1 H), 83,1 (1 H), 95,1 (1 H) ppm.

Ejemplo de referencia 398

N-ciclopropil-4-{8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]-6-[(3-metoxi-2-metilfenil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida

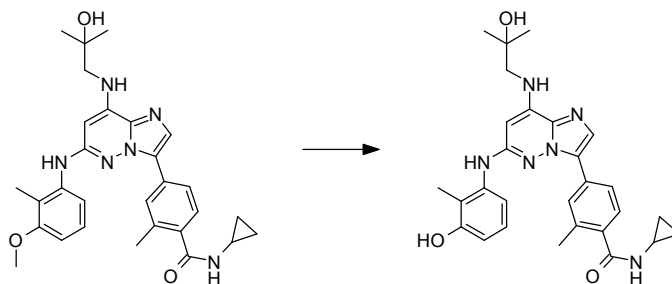


Se transformaron 75 mg (164 μ mol) de 4-{6-bromo-8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 96a, de manera análoga al Ejemplo 305 usando 3-metoxi-2-metilanilina para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 16,7 mg (20 %) del compuesto del título.

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ = 04,8 (2H), 06,4 (2H), 11,8 (6H), 20,6 (3H), 22,1 (3H), 27,8 (1H), 31,5 (2H), 37,7 (3H), 48,1 (1H), 59,7 (1H), 64,0 (1H), 67,3 (1H), 71,3 (1H), 71,8 (1H), 72,4 (1H), 77,9 (2H), 80,1 (2H), 82,2 (1H) ppm.

Ejemplo 399

N-ciclopropil-4-{6-[(2-hidroxifenil)amino]-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida

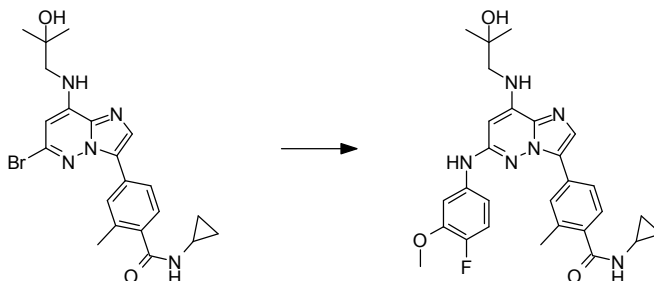


Se transformaron 40 mg (76 μ mol) de N-ciclopropil-4-{6-[(2-metoxifenil)amino]-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el ejemplo 388, de manera análoga al Ejemplo intermedio 280 para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 14,7 mg (36 %) del compuesto del título.

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ = 05,1 (2H), 06,6 (2H), 23,5 (3H), 26,8 (2H), 28,0 (1 H), 34,8 (2H), 62,8 (1H), 67,3-68,8 (3H), 71,7 (1H), 73,0 (1H), 77,7 (1H), 78,3 (1H), 79,1 (1 H), 81,0 (1 H), 81,8 (1 H), 82,8 (1 H), 98,0 (1 H) ppm.

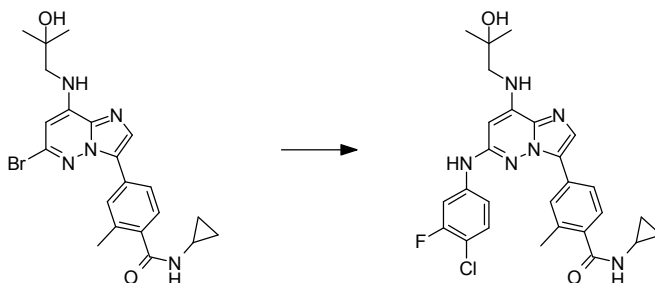
Ejemplo de referencia 400

N-ciclopropil-4-{6-[(4-fluoro-3-metoxifenil)amino]-8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida



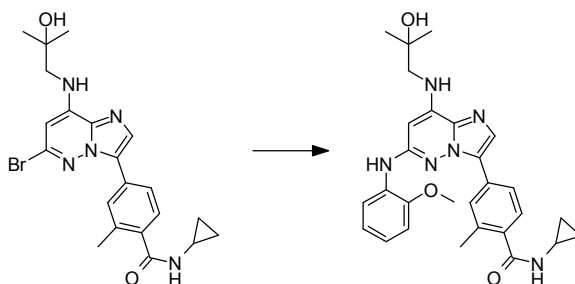
Se transformaron 75 mg (164 μ mol) de 4-{6-bromo-8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 96a, de manera análoga al Ejemplo intermedio 305 usando 4-fluoro-3-metoxianilina para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 20,3 mg (24 %) del compuesto del título.

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ = 05,1 (2H), 06,6 (2H), 11,8 (6H), 23,3 (3H), 28,1 (1H), 31,6 (2H), 36,7 (3H), 48,0 (1 H), 58,5 (1 H), 65,7 (1 H), 70,8 (1 H), 72,3 (1 H), 72,8 (1 H), 73,3 (1H), 77,5 (1H), 78,6 (1H), 79,9 (1H), 82,7 (1H), 89,1 (1H) ppm.

Ejemplo de referencia 401**4-{6-[(4-cloro-3-fluorofenil)amino]-8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida**

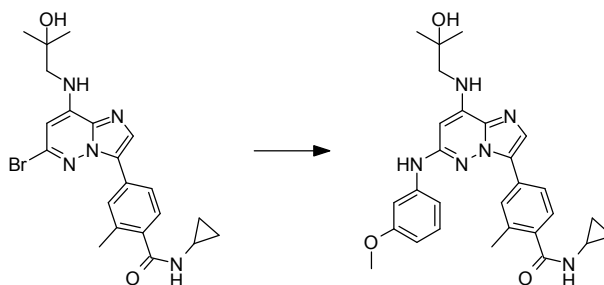
- 5 Se transformaron 75 mg (164 μ mol) de 4-{6-bromo-8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 96a, de manera análoga al Ejemplo intermedio 305 usando 4-cloro-3-fluoroanilina para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 5,6 mg (7 %) del compuesto del título.

10 ^1H -RMN (DMSO- d_6): δ = 05,2 (2H), 06,6 (2H), 11,8 (6H), 23,7 (3H), 28,2 (1H), 31,7 (2H), 48,1 (1H), 59,1 (1H), 66,9 (1H), 72,8 (1H), 73,5 (1H), 74,1 (1H), 77,6 (1H), 78,1 (1H), 79,5 (1H), 79,9 (1H), 83,1 (1H), 94,1 (1H) ppm.

Ejemplo de referencia 402**N-ciclopropil-4-{8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]-6-[(2-metoxifenil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida**

- 15 Se transformaron 50 mg (109 μ mol) de 4-{6-bromo-8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 96a, de manera análoga al Ejemplo 305 usando 2-metoxianilina para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 59,7 mg (35 %) del compuesto del título.

20 ^1H -RMN (DMSO- d_6): δ = 05,1 (2H), 06,6 (2H), 11,8 (6H), 23,5 (3H), 28,0 (1H), 31,7 (2H), 38,4 (3H), 47,8 (1H), 62,9 (1H), 64,3 (1H), 68,8-69,6 (2H), 70,0 (1H), 73,1 (1H), 77,7 (1H), 78,4 (1H), 79,2 (1H), 80,9 (1H), 82,5 (1H), 82,9 (1H) ppm.

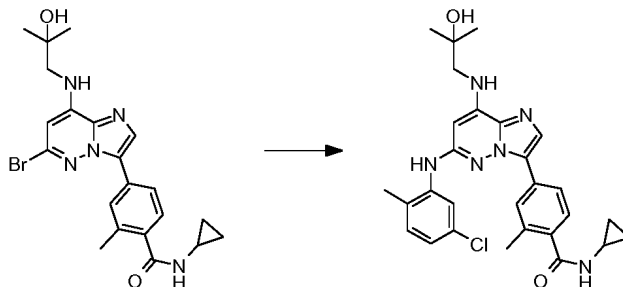
Ejemplo de referencia 403**N-ciclopropil-4-{8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]-6-[(3-metoxifenil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida**

- 25 Se transformaron 150 mg (327 μ mol) de 4-{6-bromo-8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 96a, de manera análoga al Ejemplo 305 usando 3-metoxianilina para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 44,4 mg (24 %) del compuesto del título.

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ= 05,1 (2H), 06,7 (2H), 11,8 (6H), 23,6 (3H), 28,1 (1 H), 31,5 (2H), 36,6 (3H), 48,0 (1 H), 58,8 (1 H), 64,8 (1 H), 65,5 (1 H), 71,6 (1 H), 72,0-72,8 (2H), 73,2 (1H), 77,7 (1H), 78,6 (1H), 80,8 (1H), 82,9 (1H), 89,0 (1H) ppm.

Ejemplo de referencia 404

- 5 **4-{6-[(5-cloro-2-metilfenil)amino]-8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida**

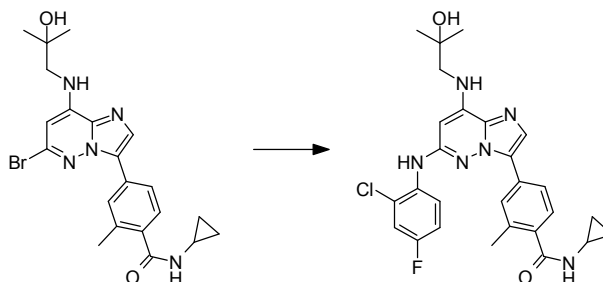


10 Se transformaron 75 mg (164 μmol) de 4-{6-bromo-8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 96a, de manera análoga al Ejemplo 305 usando 5-cloro-2-metilfenilamina para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 6,2 mg (7 %) del compuesto del título.

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ= 04,8 (2H), 06,4 (2H), 11,9 (6H), 22,3 (3H), 22,6 (3H), 27,8 (1H), 31,7 (2H), 48,2 (1H), 61,0 (1H), 65,2 (1H), 69,9 (1H), 72,0 (1H), 72,6 (1H), 78,2 (1H), 78,8-79,6 (3H), 80,1 (1H), 82,3 (1H) ppm.

Ejemplo de referencia 405

- 15 **4-{6-[(2-cloro-4-fluorofenil)amino]-8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida**

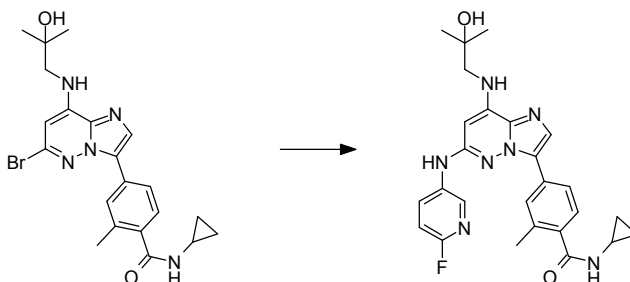


20 Se transformaron 75 mg (164 μmol) de 4-{6-bromo-8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 96a, de manera análoga al Ejemplo 305 usando 2-cloro-4-fluoroanilina para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 7,3 mg (8 %) del compuesto del título.

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ= 04,9 (2H), 06,4 (2H), 11,8 (6H), 22,4 (3H), 27,8 (1H), 31,7 (2H), 48,0 (1H), 57,2 (1 H), 60,9 (1H), 65,3 (1 H), 72,3 (1 H), 74,9 (1 H), 77,6 (1 H), 77,9 (1H), 79,0 (1H), 79,2 (1 H), 82,3 (1 H), 82,5 (1 H) ppm.

Ejemplo de referencia 406

- 25 **N-ciclopropil-4-{6-[(6-fluoropiridin-3-il)amino]-8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida**

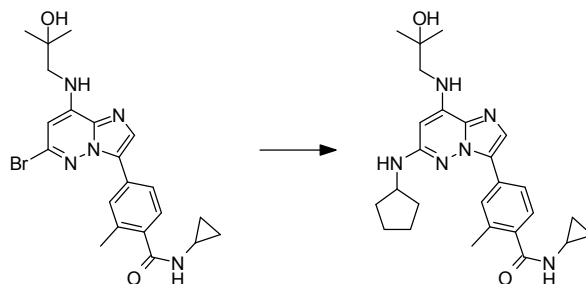


Se transformaron 50 mg (109 μ mol) de 4-{6-bromo-8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 96a, de manera análoga al Ejemplo 305 usando 6-fluoropiridin-3-amina para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 9,9 mg (18 %) del compuesto del título.

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ = 05,1 (2H), 06,6 (2H), 11,8 (6H), 23,7 (3H), 28,1 (1H), 31,7 (2H), 48,0 (1H), 58,7 (1H), 66,7 (1H), 71,0 (1H), 73,4 (1H), 77,6 (1H), 77,8 (1H), 80,0 (1H), 81,6 (1H), 82,9 (1H), 85,0 (1H), 91,7 (1H) ppm.

Ejemplo de referencia 407

4-{6-(ciclopentilamino)-8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida

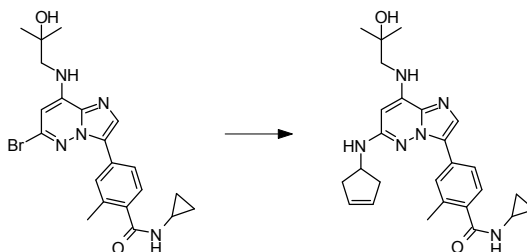


Se transformaron 50 mg (109 μ mol) de 4-{6-bromo-8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 96a, de manera análoga al Ejemplo 305 usando ciclopentanamina para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 10,8 mg (20 %) del compuesto del título.

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ = 05,0 (2H), 06,4 (2H), 11,5 (6H), 14,3-17,2 (6H), 19,7 (2H), 23,4 (3H), 27,9 (1H), 30,6 (2H), 39,9 (1H), 47,6 (1H), 56,1 (1H), 61,7 (1H), 63,7 (1H), 72,9 (1H), 77,2 (1H), 79,9 (1H), 81,7 (1H), 82,4 (1H) ppm.

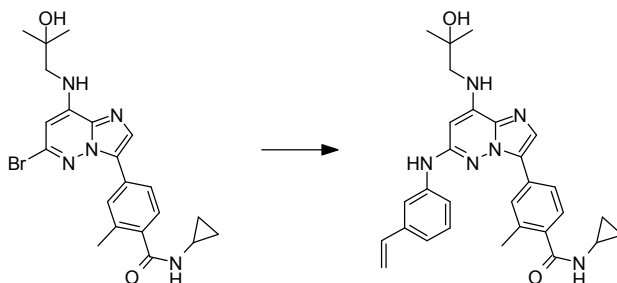
Ejemplo de referencia 408

4-{6-(ciclopent-3-en-1-ilamino)-8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida



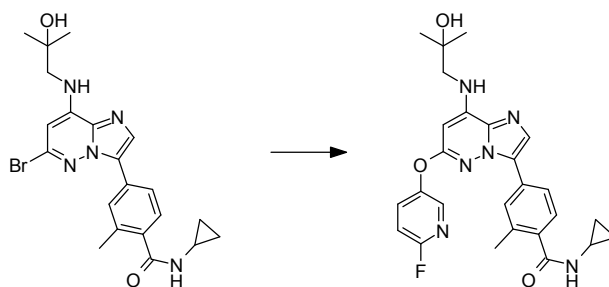
Se transformaron 100 mg (218 μ mol) de 4-{6-bromo-8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 96a, de manera análoga al Ejemplo 305 usando ciclopent-3-en-1-amina para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 12,8 mg (12 %) del compuesto del título.

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ = 05,0 (2H), 06,4 (2H), 11,5 (6H), 22,5 (1 H), 22,8 (1 H), 23,4 (3H), 27,3-28,3 (3H), 30,7 (2H), 43,2 (1H), 47,6 (1H), 56,1 (1H), 57,3 (2H), 62,1 (1H), 65,7 (1H), 73,1 (1H), 77,3 (1H), 80,2 (1H), 81,3 (1H), 82,5 (1H) ppm.

Ejemplo de referencia 409**N-ciclopropil-4-{6-[(3-etenilfenil)amino]-8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida**

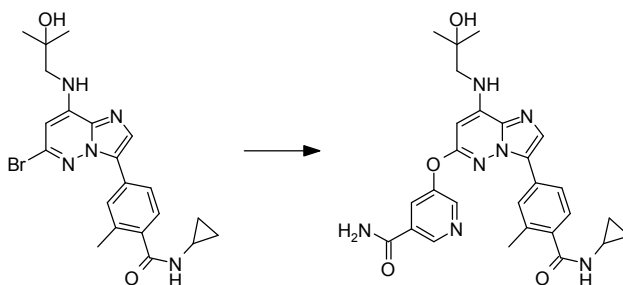
5 Se transformaron 75 mg (164 μ mol) de 4-{6-bromo-8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 96a, de manera análoga al Ejemplo 305 usando 3-vinilanilina para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 28,0 mg (33 %) del compuesto del título.

10 1 H-RMN (DMSO-d₆): δ = 05,1 (2H), 06,6 (2H), 11,8 (6H), 23,4 (3H), 28,1 (1H), 31,6 (2H), 48,1 (1H), 51,8 (1H), 56,7 (1H), 58,9 (1H), 65,6 (1H), 66,4 (1H), 70,3 (1H), 72,4 (1H), 73,1 (1H), 76,2 (1H), 76,3 (1H), 77,7 (1H), 79,1 (1H), 80,1 (1H), 82,9 (1 H), 89,4 (1 H) ppm.

Ejemplo de referencia 410**N-ciclopropil-4-{6-[(6-fluoropiridin-3-il)oxi]-8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida**

15 Se transformaron 75 mg (164 μ mol) de 4-{6-bromo-8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 96a, de manera análoga al Ejemplo 51 usando 6-fluoropiridin-3-ol para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 4,1 mg (5 %) del compuesto del título.

20 1 H-RMN (DMSO-d₆): δ = 04,7 (2H), 06,4 (2H), 11,7 (6H), 21,4 (3H), 27,7 (1H), 32,8 (2H), 47,5 (1H), 62,4 (1H), 70,7 (1H), 71,7 (1H), 73,2 (1H), 76,1 (1H), 76,8 (1H), 79,2 (1 H), 80,3 (1 H), 82,3 (1 H), 82,5 (1 H) ppm.

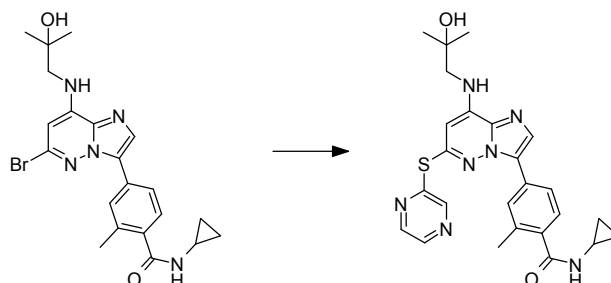
Ejemplo de referencia 411**5-{[3-[4-(ciclopropilcarbamoil)-3-metilfenil]-8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]oxi}nicotinamida**

25 Se transformaron 75 mg (164 μ mol) de 4-{6-bromo-8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 96a, de manera análoga al Ejemplo 51 usando 5-hidroxinicotinamida para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 22,0 mg (25 %) del compuesto del título.

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ= 04,6 (2H), 06,3 (2H), 11,7 (6H), 20,9 (3H), 27,6 (1H), 31,3 (2H), 47,5 (1H), 62,7 (1H), 71,0 (1H), 71,3 (1H), 76,1 (1H), 76,4 (1H), 76,9 (1H), 79,2 (1H), 81,7-82,2 (3H), 87,2 (1H), 89,6 (1H) ppm.

Ejemplo de referencia 412

5 N-ciclopropil-4-{8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]-6-(pirazin-2-ilsulfanil)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida

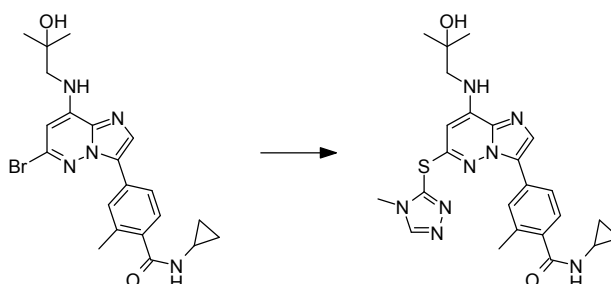


Se transformaron 75 mg (164 μmol) de 4-{6-bromo-8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 96a, de manera análoga al Ejemplo 51 usando pirazin-2-tiol para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 17,5 mg (21 %) del compuesto del título.

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ= 04,9 (2H), 06,5 (2H), 11,3 (6H), 22,3 (3H), 27,9 (1 H), 32,5 (2H), 47,1 (1H), 64,8 (1H), 71,6 (1H), 71,9 (1H), 76,6 (1H), 77,1 (1H), 79,7 (1H), 82,5 (1 H), 85,8 (1 H), 86,1 (1 H), 88,3 (1 H) ppm.

Ejemplo de referencia 413

15 N-ciclopropil-4-{8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]-6-[(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)sulfanil]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida

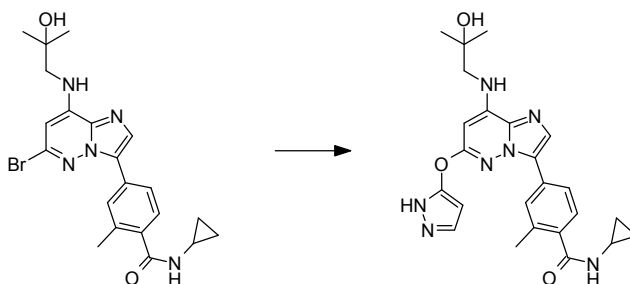


Se transformaron 75 mg (164 μmol) de 4-{6-bromo-8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 96a, de manera análoga al Ejemplo 51 usando 4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-tiol para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 17,5 mg (21 %) del compuesto del título.

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ= 05,1 (2H), 06,6 (2H), 11,4 (6H), 22,8 (3H), 28,0 (1 H), 32,5 (2H), 36,1 (3H), 47,3 (1H), 63,8 (1H), 71,7 (1H), 72,1 (1H), 74,8 (1H), 76,0 (1H), 79,6 (1H), 82,8 (1H), 89,3 (1H) ppm.

Ejemplo de referencia 414

25 N-ciclopropil-4-{8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]-6-(1H-pirazol-5-iloxi)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida



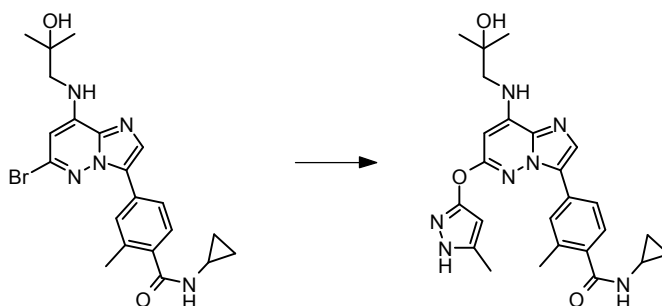
Se transformaron 75 mg (164 μmol) de 4-{6-bromo-8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 96a, de manera análoga al

Ejemplo 51 usando 1H-pirazol-5-ol para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 5,5 mg (7 %) del compuesto del título.

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ= 04,8 (2H), 06,4 (2H), 11,5 (6H), 22,5 (3H), 27,8 (1 H), 32,6 (2H), 47,5 (1H), 61,3 (1H), 61,6 (1H), 69,8 (1H), 72,3 (1H), 77,3-78,0 (2H), 79,1 (1H), 79,3 (1H), 82,6 (1H), 124,5 (1H) ppm.

5 Ejemplo de referencia 415

N-ciclopropil-4-{8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]-6-[(5-metil-1H-pirazol-3-il)oxi]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida

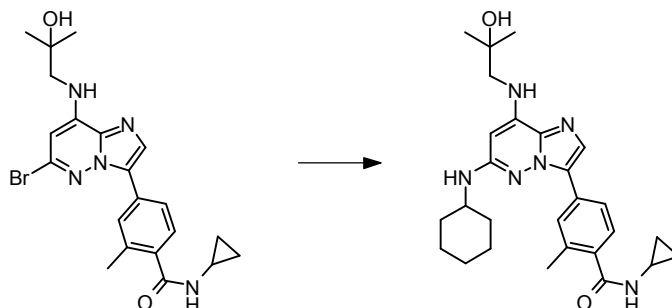


Se transformaron 75 mg (164 μmol) de 4-{6-bromo-8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 96a, de manera análoga al Ejemplo 51 usando 5-metil-1H-pirazol-3-ol para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 6,3 mg (8 %) del compuesto del título.

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ= 04,8 (2H), 06,4 (2H), 11,5 (6H), 22,3 (3H), 22,6 (3H), 27,9 (1H), 32,6 (2H), 47,4 (1H), 59,2 (1H), 61,1 (1H), 69,6 (1H), 72,4 (1H), 77,7 (1H), 79,0 (1 H), 79,6 (1 H), 82,6 (1 H), 121,3 (1 H) ppm.

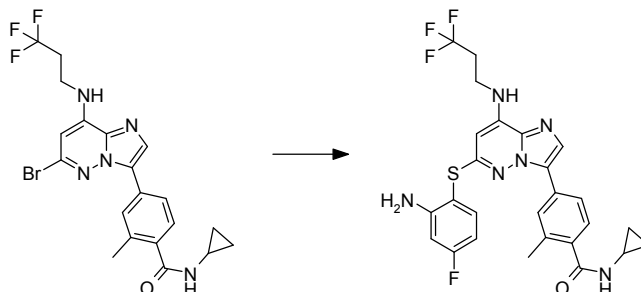
15 Ejemplo de referencia 416

4-{6-(ciclohexilamino)-8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida



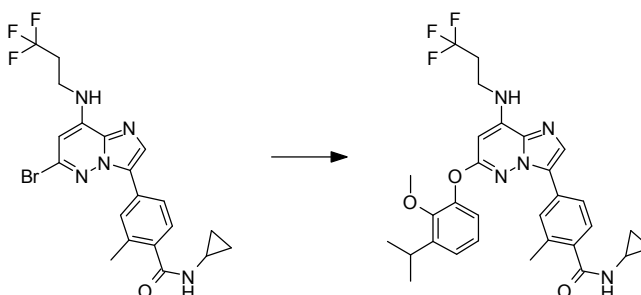
Se transformaron 75 mg (164 μmol) de 4-{6-bromo-8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 96a, de manera análoga al Ejemplo 305 usando ciclohexanamina para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 7,8 mg (10 %) del compuesto del título.

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ= 05,0 (2H), 06,4 (2H), 11,1-14,2 (5H), 11,5 (6H), 16,0 (1 H), 17,3 (2H), 20,3 (2H), 23,5 (3H), 27,9 (1 H), 30,6 (2H), 35,6 (1 H), 47,7 (1 H), 56,1 (1H), 61,7 (1 H), 62,5 (1H), 72,8 (1H), 77,2 (1H), 79,5 (1 H), 81,6 (1 H), 82,6 (1 H) ppm.

Ejemplo de referencia 417**4-{6-[(2-amino-4-fluorofenil)sulfanil]-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida**

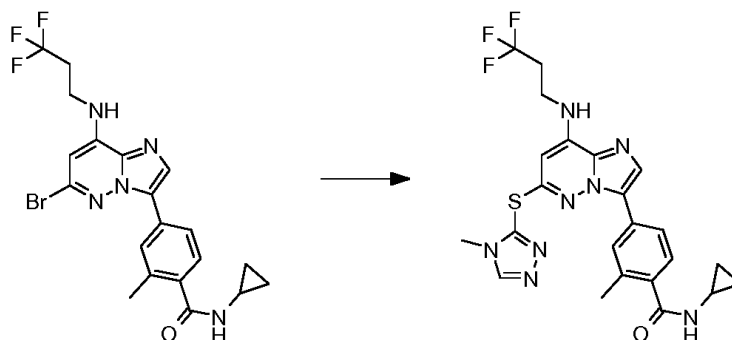
- 5 Se transformaron 75 mg (156 μ mol) de 4-{6-bromo-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 247a, de manera análoga al Ejemplo 51 usando 2-amino-4-fluorobenzenotiol para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 23,7 mg (27 %) del compuesto del título.

10 ^1H -RMN (DMSO- d_6): δ = 04,8 (2H), 06,5 (2H), 22,4 (3H), 26,0 (2H), 27,9 (1H), 34,9 (2H), 57,5 (2H), 60,2 (1 H), 64,0 (1 H), 65,8 (1 H), 71,2 (1 H), 73,8 (1 H), 76,0 (1 H), 77,4 (1 H), 77,5 (1 H), 79,3 (1 H), 82,4 (1 H) ppm.

Ejemplo 418**N-ciclopropil-4-{6-[2-metoxi-3-(propan-2-il)fenoxi]-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida**

- 15 Se transformaron 75 mg (156 μ mol) de 4-{6-bromo-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 247a, de manera análoga al Ejemplo 51 usando 3-isopropil-2-metoxifenol para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 45 mg (48 %) del compuesto del título.

20 ^1H -RMN (DMSO- d_6): δ = 04,5 (2H), 06,3 (2H), 11,6 (6H), 20,6 (3H), 26,0-28,0 (3H), 31,7-32,6 (1H), 36,0 (2H), 37,1 (3H), 61,7 (1H), 70,4-72,3 (4H), 76,1 (1H), 76,7 (1H), 77,1 (1H), 79,4 (1H), 81,9 (1H) ppm.

Ejemplo de referencia 419**N-ciclopropil-2-metil-4-{6-[(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)sulfanil]-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}benzamida**

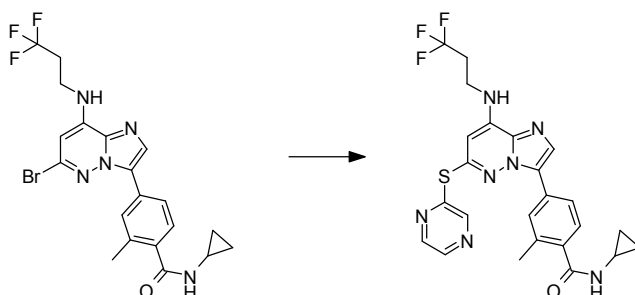
- 25 Se transformaron 75 mg (156 μ mol) de 4-{6-bromo-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 247a, de manera análoga al

Ejemplo 51 usando 4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-tiol para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 29,4 mg (35 %) del compuesto del título.

¹H-RMN (DMSO-d6): δ= 05,1 (2H), 06,6 (2H), 22,8 (3H), 26,6 (2H), 28,0 (1 H), 35,7 (2H), 36,1 (3H), 63,5 (1 H), 72,0 (1 H), 74,6 (1 H), 75,9 (1 H), 78,4 (1 H), 79,6 (1 H), 82,7 (1H), 89,3 (1H) ppm.

5 Ejemplo de referencia 420

N-ciclopropil-2-metil-4-{6-(pirazin-2-ilsulfanil)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}benzamida

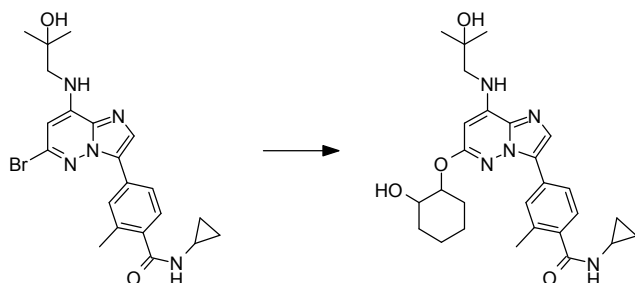


10 Se transformaron 75 mg (156 μmol) de 4-{6-bromo-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 247a, de manera análoga al Ejemplo 51 usando pirazin-2-tiol para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 28,6 mg (34 %) del compuesto del título.

¹H-RMN (DMSO-d6): δ= 04,9 (2H), 06,4 (2H), 22,3 (3H), 26,4 (2H), 27,9 (1H), 35,7 (2H), 64,3 (1H), 71,8 (1H), 76,4 (1H), 76,9 (1H), 78,3 (1H), 79,7 (1H), 82,5 (1H), 85,7-86,2 (2H), 88,6 (1 H) ppm.

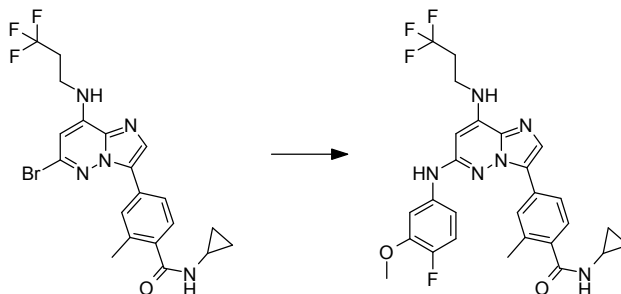
15 Ejemplo de referencia 421

N-ciclopropil-4-(6-[(1RS,2RS)-2-hidroxiciclohexil]oxi)-8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-2-metilbenzamida



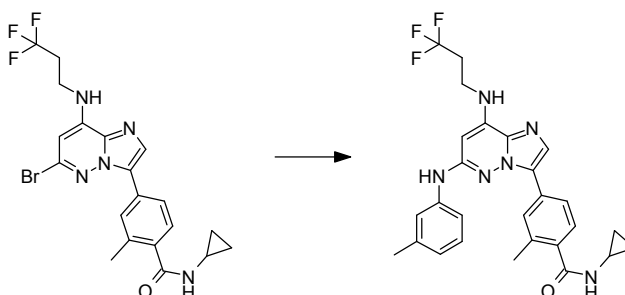
20 Se transformaron 50 mg (109 μmol) de 4-{6-bromo-8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 96a, de manera análoga al Ejemplo 51 usando (1RS,2RS)-ciclohexano-1,2-diol para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 2,8 mg (5 %) del compuesto del título.

25 ¹H-RMN (DMSO-d6): δ= 05,0 (2H), 06,5 (2H), 11,3 (6H), 12,3-13,9 (4H), 16,6 (2H), 18,9 (1H), 23,6 (3H), 28,0 (1H), 31,9 (2H), 35,4 (1H), 46,5 (1H), 47,2 (1H), 48,2 (1H), 57,2 (1H), 58,4 (1H), 66,6 (1H), 73,3 (1H), 78,7 (1H), 79,1 (1H), 80,8 (1H), 82,9 (1H) ppm.

Ejemplo de referencia 422**N-ciclopropil-4-{6-[(4-fluoro-3-metoxifenil)amino]-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida**

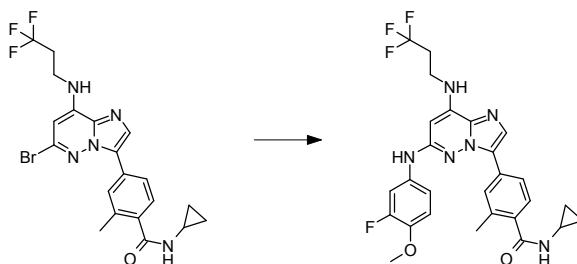
- 5 Se transformaron 100 mg (207 μ mol) de 4-{6-bromo-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 247a, de manera análoga al Ejemplo 305 usando 4-fluoro-3-metoxianilina para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 43,1 mg (38 %) del compuesto del título.

10 1 H-RMN (DMSO- d_6): δ = 05,1 (2H), 06,6 (2H), 23,3 (3H), 26,7 (2H), 28,1 (1 H), 34,9 (2H), 36,7 (3H), 57,8 (1H), 70,8 (1H), 71,9-73,7 (4H), 77,6 (1H), 78,5 (1H), 79,9 (1H), 82,7 (1H), 89,4 (1 H) ppm.

Ejemplo de referencia 423**N-ciclopropil-2-metil-4-{6-[(3-metilfenil)amino]-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}benzamida**

- 15 Se transformaron 75 mg (156 μ mol) de 4-{6-bromo-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 247a, de manera análoga al Ejemplo 305 usando m-toluidina para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 14,5 mg (17 %) del compuesto del título.

20 1 H-RMN (CDCl₃): δ = 06,3 (2H), 09,0 (2H), 23,5 (3H), 24,3-25,8 (2H), 25,1 (3H), 26,1 (1H), 29,2 (1H), 35,9 (2H), 56,4 (1H), 57,8 (1 H), 59,1 (1 H), 62,5 (1 H), 68,9 (1 H), 72,2 (1H), 73,5 (1H), 74,0 (1H), 76,5 (1 H), 79,0 (1 H), 79,2 (1 H) ppm.

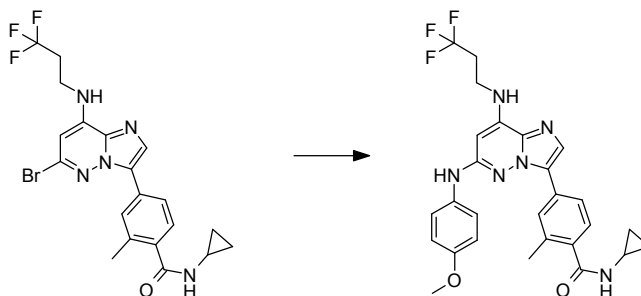
Ejemplo de referencia 424**N-ciclopropil-4-{6-[(3-fluoro-4-metoxifenil)amino]-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida**

- 25 Se transformaron 75 mg (156 μ mol) de 4-{6-bromo-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 247a, de manera análoga al Ejemplo 305 usando 3-fluoro-4-metoxianilina para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 21,0 mg (24 %) del compuesto del título.

^1H -RMN (CDCl_3): δ = 06,4 (2H), 09,0 (2H), 24,4-26,0 (2H), 25,1 (3H), 29,2 (1 H), 35,9 (2H), 38,9 (3H), 55,5 (1H), 57,8 (1H), 59,4 (1H), 62,0 (1H), 69,2 (1H), 70,6 (1H), 74,1 (1H), 75,5 (1H), 76,4 (1H), 78,3 (1H), 79,2 (1H) ppm.

Ejemplo de referencia 425

5 N-ciclopropil-4-{6-[(4-metoxifenil)amino]-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida

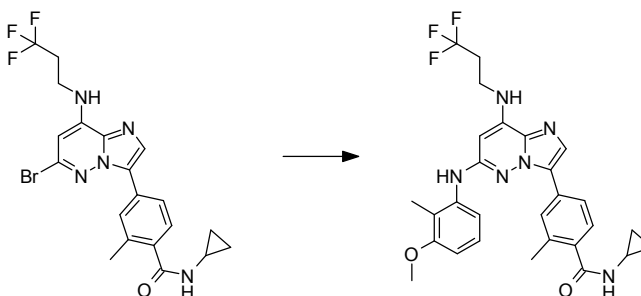


Se transformaron 75 mg (156 μmol) de 4-{6-bromo-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 247a, de manera análoga al Ejemplo 305 usando 4-metoxianilina para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 17,8 mg (21 %) del compuesto del título.

^1H -RMN (CDCl_3): δ = 06,3 (2H), 09,0 (2H), 24,3-26,0 (2H), 25,1 (3H), 29,2 (1 H), 35,7 (2H), 38,2 (3H), 55,6 (1H), 57,7 (1H), 59,1 (1H), 61,0 (1H), 69,1 (2H), 73,5-74,2 (3H), 76,4 (1H), 78,3 (1H), 79,8 (1H) ppm.

Ejemplo de referencia 426

15 N-ciclopropil-4-{6-[(3-metoxi-2-metilfenil)amino]-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida

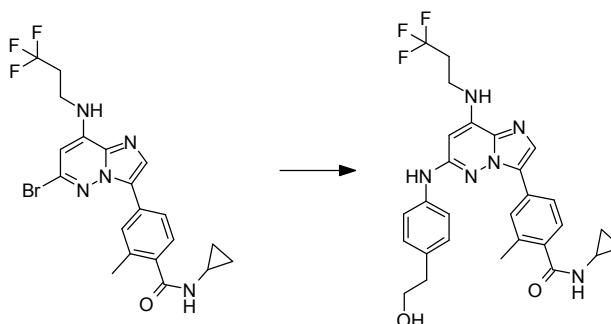


Se transformaron 150 mg (311 μmol) de 4-{6-bromo-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 247a, de manera análoga al Ejemplo 305 usando 3-metoxi-2-metilfenilamina para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 21,3 mg (12 %) del compuesto del título.

^1H -RMN (CDCl_3): δ = 06,2 (2H), 08,9 (2H), 22,0 (3H), 24,7 (3H), 25,0 (2H), 29,2 (1 H), 35,5 (2H), 38,7 (3H), 56,3 (1 H), 58,1 (1 H), 58,9 (1 H), 60,0 (1 H), 67,2 (1 H), 71,6-72,5 (2H), 73,6 (1H), 76,5 (1H), 78,4 (1H); 79,3 (1H) ppm.

Ejemplo de referencia 427

25 N-ciclopropil-4-{6-[(4-(2-hidroxi-etil)fenil)amino]-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida

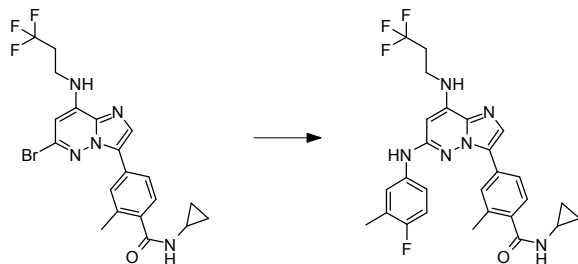


Se transformaron 75 mg (156 μ mol) de 4-{6-bromo-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 247a, de manera análoga al Ejemplo 305 usando 2-(4-aminofenil)etanol para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 9,2 mg (10 %) del compuesto del título.

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ = 05,2 (2H), 06,6 (2H), 23,8 (3H), 25,8-27,7 (4H), 28,2 (1 H), 34,1-35,9 (4H), 45,9 (1 H), 58,2 (1 H), 71,1 (2H), 72,4 (1 H), 73,4 (1 H), 75,6 (2H), 77,7 (1H), 78,3 (1H), 81,2 (1H), 83,2 (1H), 88,6 (1H) ppm.

Ejemplo de referencia 428

N-ciclopropil-4-{6-[(4-fluoro-3-metilfenil)amino]-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida

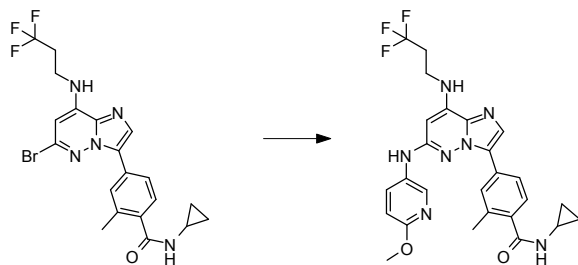


Se transformaron 75 mg (156 μ mol) de 4-{6-bromo-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 247a, de manera análoga al Ejemplo 305 usando 4-fluoro-3-metilfenilamina para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 11,9 mg (14 %) del compuesto del título.

¹H-RMN (CDCl₃): δ = 06,3 (2H), 08,9 (2H), 22,5 (3H), 24,2-25,6 (2H), 24,8 (3H), 29,2 (1H), 35,3 (2H), 55,7 (1H), 58,7 (1H), 59,9 (1H), 63,9 (1H), 69,5 (1H), 72,1-73,4 (2H), 73,6 (1 H), 76,2 (1 H), 78,5 (1 H), 78,7 (1 H) ppm.

Ejemplo de referencia 429

N-ciclopropil-4-{6-[(6-metoxipiridin-3-il)amino]-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida

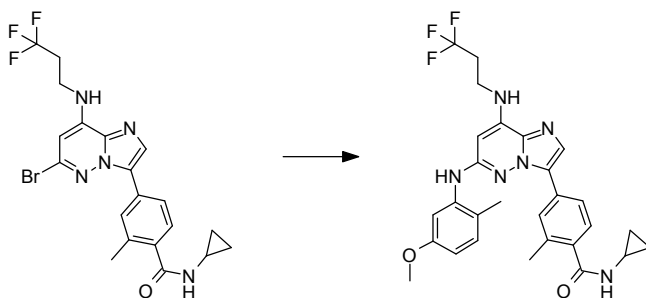


Se transformaron 75 mg (156 μ mol) de 4-{6-bromo-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 247a, de manera análoga al Ejemplo 305 usando 6-metoxipiridin-3-amina para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 8,7 mg (10 %) del compuesto del título.

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ = 05,0 (2H), 06,4 (2H), 23,7 (3H), 26,8 (2H), 28,0 (1 H), 33,0 (3H), 34,9 (2H), 57,7 (1H), 67,8 (1H), 72,5-73,5 (2H), 77,7 (2H), 79,3 (1H), 80,9 (1 H), 82,9 (1 H), 84,6 (1 H), 88,6 (1 H) ppm.

Ejemplo de referencia 430

N-ciclopropil-4-{6-[(5-metoxi-2-metilfenil)amino]-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida

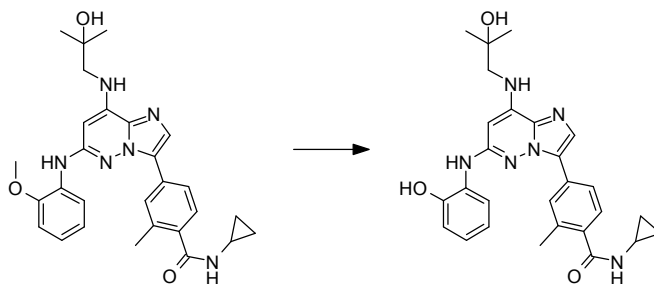


Se transformaron 150 mg (311 μ mol) de 4-{6-bromo-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 247a, de manera análoga al Ejemplo 305 usando 5-metoxi-2-metilanilina para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 15,5 mg (9 %) del compuesto del título.

¹H-RMN (CDCl₃): δ = 06,2 (2H), 08,9 (2H), 22,6 (3H), 24,8 (3H), 25,2 (2H), 29,2 (1 H), 35,8 (2H), 37,3 (3H), 56,5 (1H), 57,9 (1H), 58,9 (1H), 59,6 (1H), 66,2 (1H), 71,4 (1H), 73,1 (1H), 73,8 (1H), 76,6 (1H), 78,7 (1H), 79,0 (1H) ppm.

Ejemplo de referencia 431

N-ciclopropil-4-{8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]-6-[(2-hidroxifenil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida

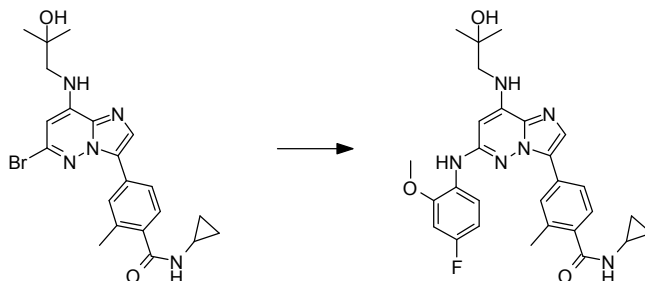


Se transformaron 40 mg (80 μ mol) de N-ciclopropil-4-{8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]-6-[(2-metoxifenil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el ejemplo 402, de manera análoga al Ejemplo 280 para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 5,8 mg (13 %) del compuesto del título.

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ = 05,1 (2H), 06,6 (2H), 11,7 (6H), 23,6 (3H), 28,1 (1H), 31,7 (2H), 47,6 (1H), 62,8 (1H), 64,0 (1H), 67,1-68,9 (3H), 73,0 (1H), 77,6 (1H), 78,0-79,1 (2H), 81,1 (1H), 81,6 (1H), 82,9 (1H), 99,0 (1H) ppm.

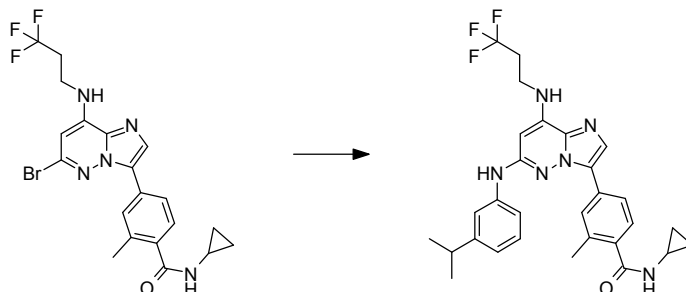
Ejemplo de referencia 432

N-ciclopropil-4-{6-[(4-fluoro-2-metoxifenil)amino]-8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida



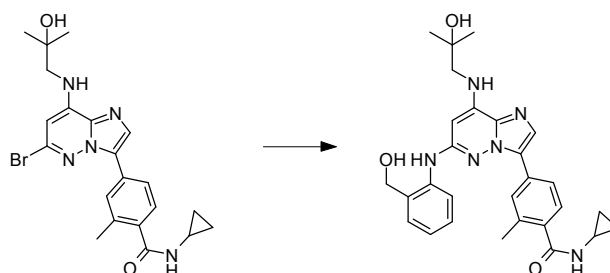
Se transformaron 150 mg (327 μ mol) de 4-{6-bromo-8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 96a, de manera análoga al Ejemplo 305 usando 4-fluoro-2-metoxianilina para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 12,2 mg (6 %) del compuesto del título.

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ = 05,1 (2H), 06,5 (2H), 11,8 (6H), 23,2 (3H), 28,0 (1 H), 31,5 (2H), 38,4 (3H), 47,9 (1H), 62,1 (1H), 64,2 (1H), 67,2 (1H), 69,6 (1H), 73,0 (1H), 77,6 (1 H), 78,2 (1 H), 79,1 (1 H), 80,1 (1 H), 81,0 (1 H), 82,7 (1 H) ppm.

Ejemplo de referencia 433**N-ciclopropil-2-metil-4-(6-[[3-(propan-2-il)fenil]amino]-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)benzamida**

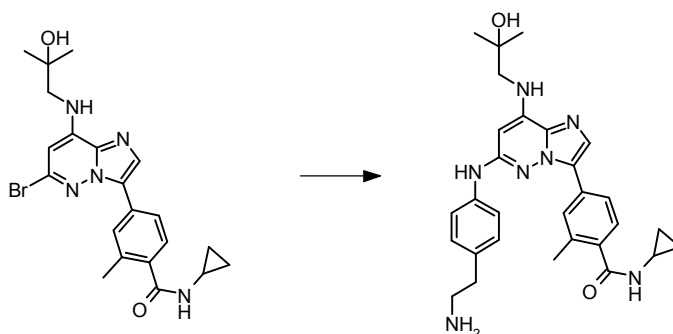
- 5 Se transformaron 75 mg (156 μ mol) de 4-(6-bromo-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 247a, de manera análoga al Ejemplo 305 usando 3-isopropilanilina para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 22,8 mg (26 %) del compuesto del título.

10 ^1H -RMN (DMSO- d_6): δ = 05,0 (2H), 06,6 (2H), 11,6 (6H), 23,7 (3H), 24,9-28,8 (4H), 34,9 (2H), 58,4 (1H), 67,9 (1H), 71,9 (1H), 72,3-72,9 (2H), 73,3 (1H), 77,0 (1H), 77,7 (1H), 79,2 (1H), 80,2 (1H), 82,9(1H), 88,8 (1H) ppm.

Ejemplo de referencia 434**N-ciclopropil-4-(6-[[2-(hidroximetil)fenil]amino]-8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-2-metilbenzamida**

- 15 Se transformaron 75 mg (164 μ mol) de 4-(6-bromo-8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 96a, de manera análoga al Ejemplo 305 usando (2-aminofenil)metanol para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 2,0 mg (2 %) del compuesto del título.

20 ^1H -RMN (DMSO- d_6): δ = 04,9 (2H), 06,4 (2H), 11,8 (6H), 22,6 (3H), 27,8 (1H), 31,8 (2H), 45,4 (2H), 48,0 (1H), 53,5 (1 H), 59,6 (1 H), 64,6 (1 H), 70,3 (1 H), 72,4 (2H), 73,6 (1H), 77,7-79,1 (3H), 80,2 (1H), 80,6 (1H), 82,4 (1H) ppm.

Ejemplo de referencia 435**4-(6-[[4-(2-aminoetil)fenil]amino]-8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-N-ciclopropil-2-metilbenzamida**

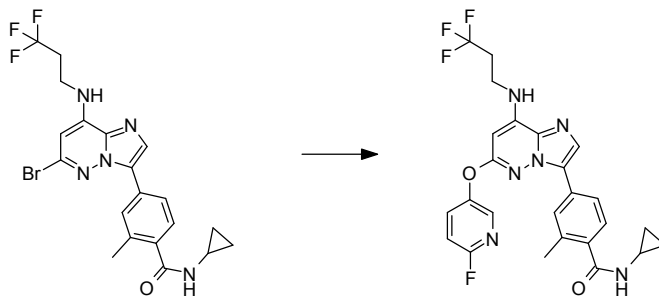
- 25 Se transformaron 75 mg (164 μ mol) de 4-(6-bromo-8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 96a, de manera análoga al Ejemplo 305 usando 4-(2-aminoetil)anilina para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 11 mg (12 %) del compuesto del título.

del compuesto del título.

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ= 05,1 (2H), 06,6 (2H), 11,8 (6H), 23,8 (3H), 25,9-26,5 (2H), 27,4-28,5 (3H), 31,5 (2H), 48,2 (1H), 58,8 (1H), 65,1 (1H), 71,0 (2H), 73,4 (1H), 75,8 (2H), 77,6 (1H), 78,4 (1H), 81,2 (1H), 83,2 (1H), 88,7 (1H) ppm.

Ejemplo de referencia 436

5 N-ciclopropil-4-{6-[(6-fluoropiridin-3-il)oxi]-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida

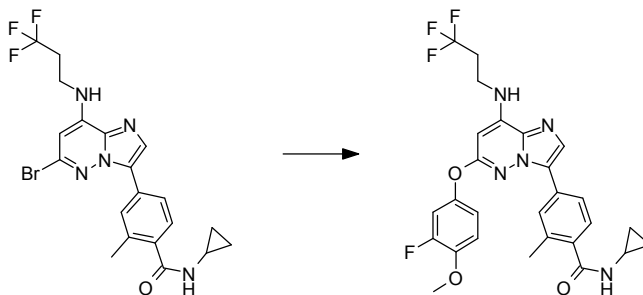


Se transformaron 200 mg (415 μmol) de 4-{6-bromo-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 247a, de manera análoga al Ejemplo 51 usando 6-fluoropiridin-3-ol para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 4,8 mg (2 %) del compuesto del título.

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ= 04,7 (2H), 06,4 (2H), 21,3 (3H), 26,0-28,0 (3H), 36,1 (2H), 61,9 (1H), 71,7 (1H), 73,2 (1H), 76,0 (1H), 76,7 (1H), 77,7 (1H), 79,3 (1H), 80,4 (1H), 82,2 (1H), 82,6 (1H) ppm.

Ejemplo 437

15 N-ciclopropil-4-{6-(2-fluoro-4-metoxifenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida

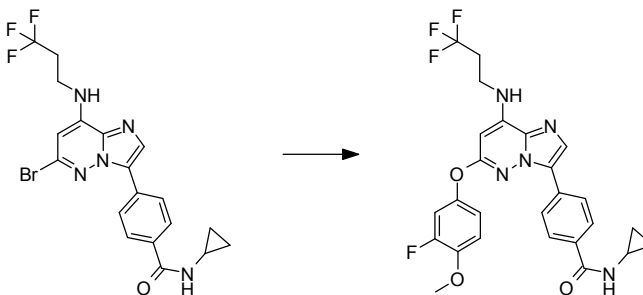


Se transformaron 400 mg (829 μmol) de 4-{6-bromo-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 247a, de manera análoga al Ejemplo 51 usando 2-fluoro-4-metoxifenol para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 194 mg (41 %) del compuesto del título.

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ= 04,6 (2H), 06,4 (2H), 20,8 (3H), 26,0-28,0 (3H), 36,0 (2H), 37,8 (3H), 61,6 (1H), 68,4 (1H), 70,6 (1H), 71,5 (1H), 73,3 (1H), 76,1 (1H), 76,7-77,4 (2H), 79,4 (1H), 82,1 (1H) ppm.

Ejemplo de referencia 438

25 N-ciclopropil-4-{6-(2-fluoro-4-metoxifenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}benzamida

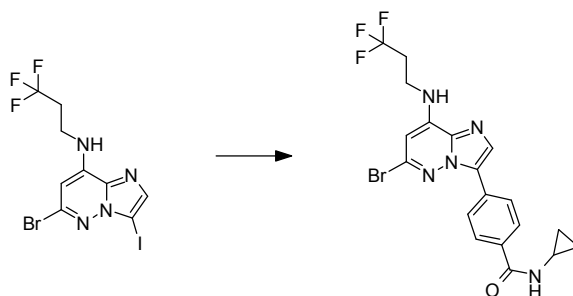


Se transformaron 400 mg (854 μ mol) de 4-{6-bromo-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 438a, de manera análoga al Ejemplo 51 usando 2-fluoro-4-metoxifenol para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 219 mg (46 %) del compuesto del título.

- 5 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6): δ = 05,3 (2H), 06,6 (2H), 26,9 (2H), 27,9 (1H), 36,0 (2H), 38,1 (3H), 61,7 (1 H), 68,5 (1 H), 70,8 (1 H), 73,4 (1 H), 76,5 (2H), 77,4 (1 H), 78,9 (2H), 80,1 (1 H), 84,0 (1 H) ppm.

Ejemplo intermedio 438a

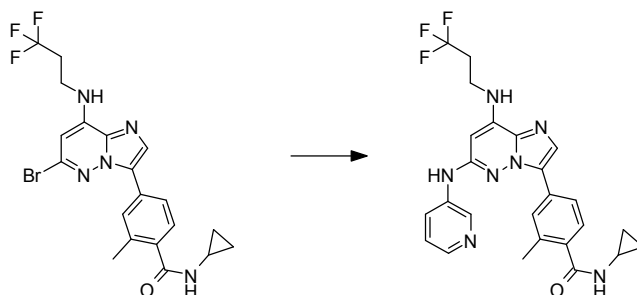
4-{6-bromo-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropilbenzamida



- 10 Se transformaron 1,50 g (3,45 mmol) de 6-bromo-3-yodo-N-(3,3,3-trifluoropropil)imidazo[1,2-b]piridazin-8-amina, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 247b, de manera análoga al Ejemplo intermedio 1a usando ácido [4-(ciclopropilcarbamoil)fenil]borónico para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 1,05 g (65 %) del compuesto del título.

Ejemplo de referencia 439

- 15 **N-ciclopropil-2-metil-4-{6-(piridin-3-ilamino)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}benzamida**

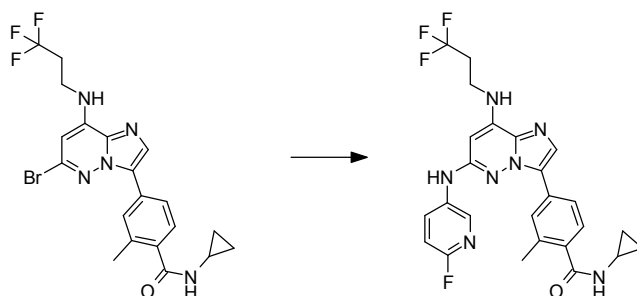


- 20 Se transformaron 75 mg (156 μ mol) de 4-{6-bromo-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 247a, de manera análoga al Ejemplo 305 usando piridin-3-amina para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 15,5 mg (19 %) del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6): δ = 05,1 (2H), 06,6 (2H), 23,8 (3H), 26,8 (2H), 28,1 (1 H), 35,1 (2H), 58,4 (1H), 72,9 (1H), 73,4 (1H), 73,8 (1H), 77,9 (1H), 78,0 (1H), 80,6 (1H), 81,0-81,6 (2H), 83,2 (1H), 88,0 (1H), 91,8 (1H) ppm.

Ejemplo de referencia 440

- 25 **N-ciclopropil-4-{6-[(6-fluoropiridin-3-il)amino]-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida**

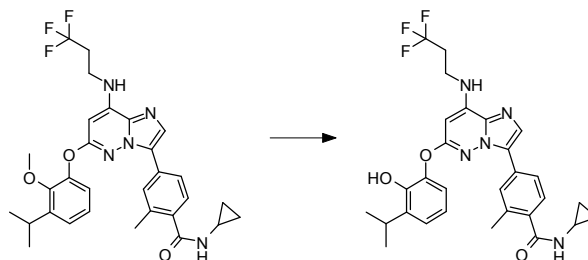


Se transformaron 75 mg (156 μ mol) de 4-{6-bromo-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 247a, de manera análoga al Ejemplo 305 usando 6-fluoropiridin-3-amina para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 25,5 mg (30 %) del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6): δ = 05,1 (2H), 06,6 (2H), 23,7 (3H), 26,8 (2H), 28,1 (1 H), 35,0 (2H), 58,0 (1 H), 71,2 (1 H), 73,4 (1 H), 73,9 (1 H), 77,6-78,0 (2H), 80,0 (1 H), 81,6 (1 H), 83,1 (1 H), 85,1 (1 H), 92,1 (1 H) ppm.

Ejemplo 441

N-ciclopropil-4-{6-[2-hidroxi-3-(propan-2-il)fenoxi]-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida

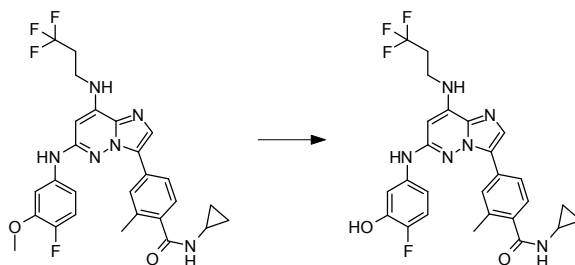


Se transformaron 32 mg (56 μ mol) de N-ciclopropil-4-{6-[2-metoxi-3-(propan-2-il)fenoxi]-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el ejemplo 418, de manera análoga al Ejemplo 280 para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 8,2 mg (25 %) del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6): δ = 04,6 (2H), 06,2 (2H), 10,7 (6H), 20,5 (3H), 26,9 (2H), 27,5 (1 H), 30,4 (1 H), 36,0 (2H), 61,4 (1 H), 67,6 (1 H), 68,2 (1 H), 70,3-70,9 (2H), 75,6 (1H), 76,2 (1H), 77,7 (1H), 79,3 (1H), 81,9 (1H), 93,7 (1H) ppm.

Ejemplo de referencia 442

N-ciclopropil-4-{6-[(4-fluoro-3-hidroxifenil)amino]-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida

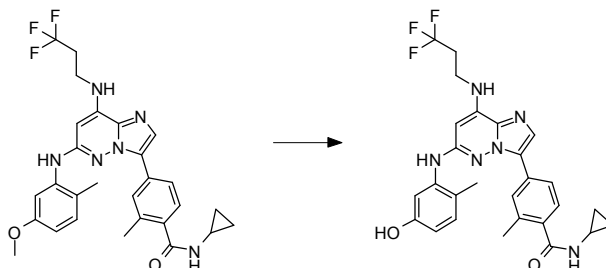


Se transformaron 33 mg (61 μ mol) de N-ciclopropil-4-{6-[(4-fluoro-3-metoxifenil)amino]-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el ejemplo 422, de manera análoga al Ejemplo 280 para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 9,3 mg (27 %) del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6): δ = 05,1 (2H), 06,6 (2H), 23,6 (3H), 26,7 (2H), 28,1 (1 H), 34,7 (2H), 57,8 (1H), 70,0 (1H), 70,5 (1H), 72,0-72,7 (2H), 73,3 (1H), 77,8 (1H), 78,7 (1H), 80,6 (1H), 82,8 (1H), 87,9 (1H), 97,1 (1H) ppm.

Ejemplo de referencia 443

N-ciclopropil-4-{6-[(5-hidroxi-2-metilfenil)amino]-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida

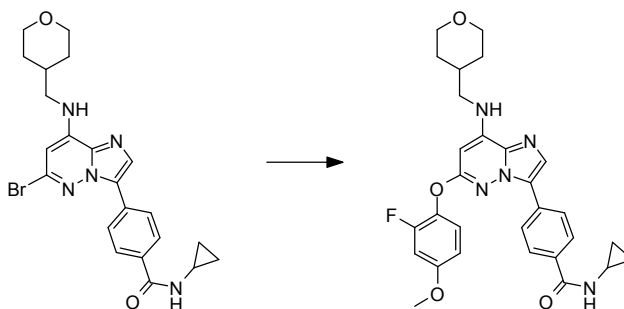


Se transformaron 10,5 mg (19 μ mol) de N-ciclopropil-4-{6-[(5-metoxi-2-metilfenil)amino]-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el ejemplo 430, de manera análoga al Ejemplo 280 para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 2,0 mg (20 %) del compuesto del título.

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ = 04,7 (2H), 06,4 (2H), 21,1 (3H), 22,4 (3H), 26,9 (2H), 27,7 (1 H), 34,8 (2H), 59,4 (1 H), 64,2 (1 H), 69,5 (1 H), 71,0 (1 H), 71,6 (1 H), 72,0 (1 H), 76,5-79,5 (3H), 80,1 (1H), 82,1 (1H), 90,6 (1H) ppm.

Ejemplo de referencia 444

N-ciclopropil-4-{6-(2-fluoro-4-metoxifenoxi)-8-[(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}benzamida

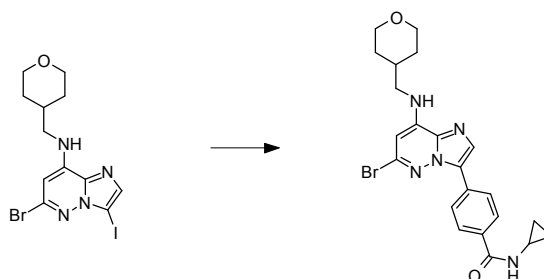


Se transformaron 400 mg (850 μ mol) de 4-{6-bromo-8-[(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 444a, de manera análoga al Ejemplo 51 usando 2-fluoro-4-metoxifenol para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 257 mg (54 %) del compuesto del título.

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ = 05,3 (2H), 06,6 (2H), 12,2 (2H), 16,2 (2H), 19,4 (1 H), 28,0 (1 H), 31,7-33,2 (4H), 38,1 (3H), 38,4 (2H), 61,2 (1 H), 68,4 (1 H), 70,7 (1 H), 73,4 (1H), 76,4 (2H), 77,4 (1H), 78,9 (2H), 79,8 (1H), 83,9 (1H) ppm.

Ejemplo intermedio 444a

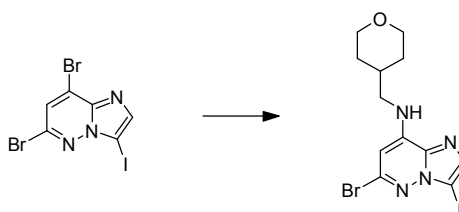
4-{6-bromo-8-[(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropilbenzamida



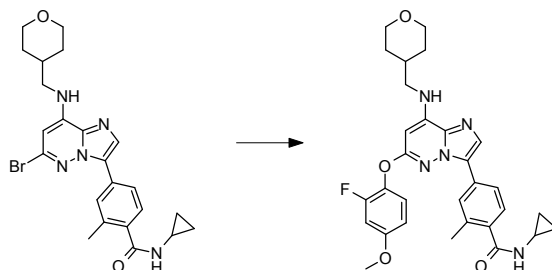
Se transformaron 1,20 g (2,75 mmol) de 6-bromo-3-yodo-N-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)imidazo[1,2-b]piridazin-8-amina, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 444b, de manera análoga al Ejemplo intermedio 1a usando ácido [4-(ciclopropilcarbamoil)fenil]borónico para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 1,08 g (84 %) del compuesto del título.

Ejemplo intermedio 444b

6-bromo-3-yodo-N-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)imidazo[1,2-b]piridazin-8-amina

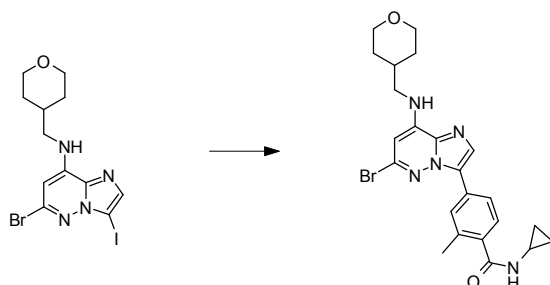


Se transformaron 3,00 g (7,45 mmol) de 6,8-dibromo-3-yodoimidazo[1,2-b]piridazina, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 96c, de manera análoga al Ejemplo intermedio 1b usando 1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)metanamina para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 2,81 g (81 %) del compuesto del título.

Ejemplo 445**N-ciclopropil-4-{6-(2-fluoro-4-metoxifenoxi)-8-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida**

- 5 Se transformaron 400 mg (826 μ mol) de 4-{6-bromo-8-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 445a, de manera análoga al Ejemplo 51 usando 2-fluoro-4-metoxifenol para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 295 mg (65 %) del compuesto del título.

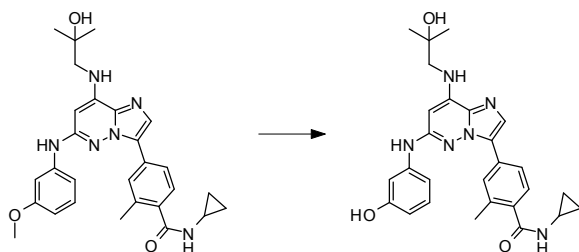
10 ^1H -RMN (DMSO- d_6): δ = 04,6 (2H), 06,3 (2H), 12,2 (2H), 16,2 (2H), 19,5 (1 H), 20,8 (3H), 27,7 (1 H), 31,9-32,7 (4H), 37,7 (3H), 38,3 (2H), 61,2 (1 H), 68,3 (1 H), 70,5 (1H), 71,4 (1H), 73,3 (1H), 76,1 (1H), 76,7-77,4 (2H), 79,1 (1H), 82,1 (1H) ppm.

Ejemplo intermedio 445a**4-{6-bromo-8-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida**

- 15 Se transformaron 1,58 g (3,62 mmol) de 6-bromo-3-yodo-N-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-8-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 444b, de manera análoga al Ejemplo intermedio 1a usando N-ciclopropil-2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 1,05 g (57 %) del compuesto del título.

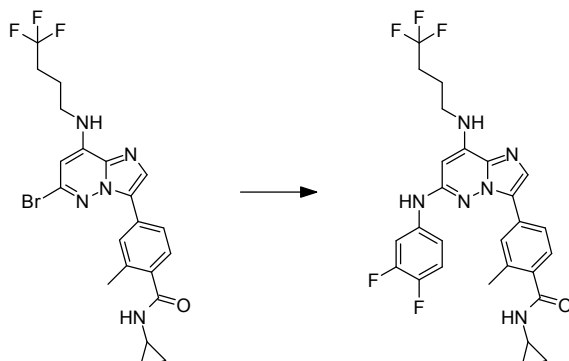
Ejemplo de referencia 446

- 20 **N-ciclopropil-4-{8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]-6-[(3-hidroxifenil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida**



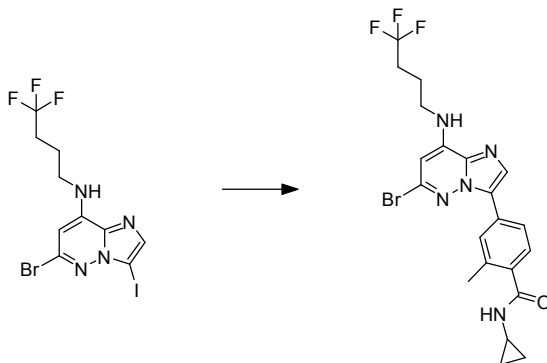
- 25 Se transformaron 30 mg (60 μ mol) de N-ciclopropil-4-{8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]-6-[(3-metoxifenil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el ejemplo 403, de manera análoga al Ejemplo 280 para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 9,60 mg (31 %) del compuesto del título.

^1H -RMN (DMSO- d_6): δ = 05,0 (2H), 06,5 (2H), 11,8 (6H), 23,7 (3H), 28,1 (1 H), 31,4 (2H), 48,1 (1H), 58,8 (1H), 63,3 (1H), 64,9 (1H), 69,4 (1H), 70,3 (1H), 72,3 (1H), 73,2 (1H), 77,7 (1H), 78,9 (1H), 81,2 (1H), 82,9 (1H), 87,7 (1H), 92,5 (1H) ppm.

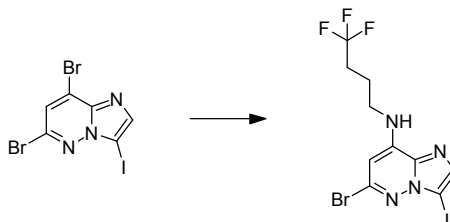
Ejemplo de referencia 447**N-ciclopropil-4-{6-[(3,4-difluorofenil)amino]-8-[(4,4,4-trifluorobutil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida**

- 5 Se transformaron 75 mg (151 μ mol) de 4-{6-bromo-8-[(4,4,4-trifluorobutil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 447a, de manera análoga al Ejemplo 305 usando 3,4-difluoroanilina para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 6,3 mg (7 %) del compuesto del título.

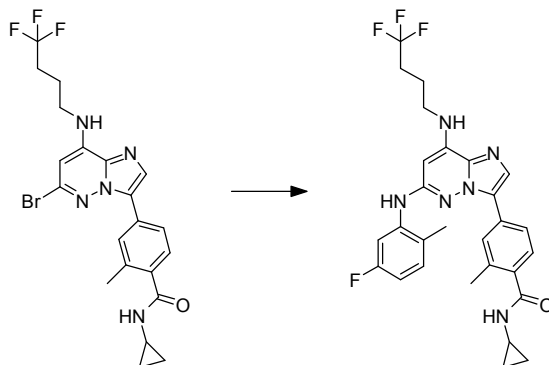
10 ^1H -RMN (DMSO- d_6): δ = 05,1 (2H), 06,6 (2H), 18,6 (2H), 22,6-24,3 (2H), 23,6 (3H), 28,1 (1H), 33,2-33,8 (2H), 57,5 (1H), 72,0-73,9 (4H), 77,5 (1H), 78,1 (1H), 79,0 (1H), 79,9 (1H), 82,8 (1H), 91,4 (1H) ppm.

Ejemplo intermedio 447a**4-{6-bromo-8-[(4,4,4-trifluorobutil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida**

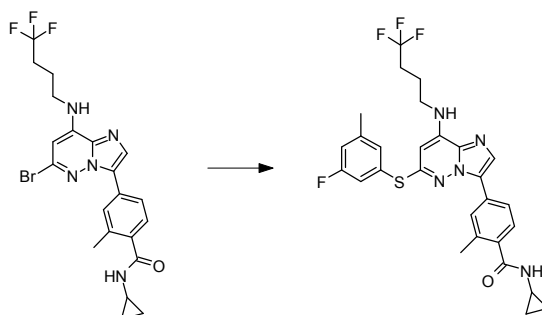
- 15 Se transformaron 4,27 g (9,51 mmol) de 6-bromo-3-yodo-N-(4,4,4-trifluorobutil)imidazo[1,2-b]piridazin-8-amina, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 447b, de manera análoga al Ejemplo intermedio 1a usando N-ciclopropil-2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 2,37 g (50 %) del compuesto del título.

Ejemplo intermedio 447b**6-bromo-3-yodo-N-(4,4,4-trifluorobutil)imidazo[1,2-b]piridazin-8-amina**

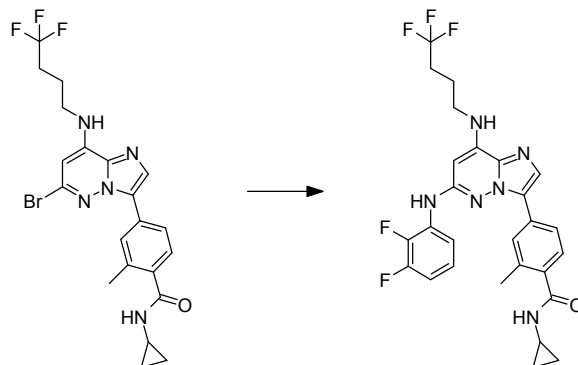
- 20 Se transformaron 3,96 g (9,83 mmol) de 6,8-dibromo-3-yodoimidazo[1,2-b]piridazina, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 96c, de manera análoga al Ejemplo intermedio 1b usando 4,4,4-trifluorobutan-1-amina para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 3,43 g (74 %) del compuesto del título.

Ejemplo de referencia 448**N-ciclopropil-4-{6-[(5-fluoro-2-metilfenil)amino]-8-[(4,4,4-trifluorobutil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida**

- 5 Se transformaron 75 mg (151 μ mol) de 4-{6-bromo-8-[(4,4,4-trifluorobutil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 447a, de manera análoga al Ejemplo 305 usando 5-fluoro-2-metilanilina para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 10,5 mg (12 %) del compuesto del título.
- ¹H-RMN (CDCl₃): δ = 06,3 (2H), 08,9 (2H), 20,0 (2H), 22,0-23,3 (2H), 23,0 (3H), 25,0 (3H), 29,2 (1H), 33,9 (2H), 56,2 (1H), 57,7 (1H), 59,2 (1H), 60,2 (1H), 67,0 (1H), 71,4 (1H), 74,0 (1H), 76,5 (1H), 77,6 (1H), 78,4 (1H), 78,7 (1H) ppm.

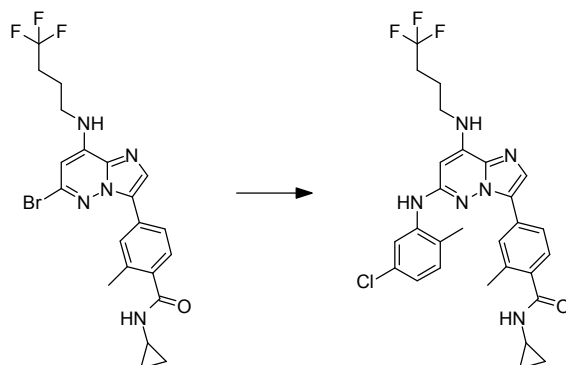
Ejemplo de referencia 449**N-ciclopropil-4-{6-[(3-fluoro-5-metilfenil)sulfanil]-8-[(4,4,4-trifluorobutil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida**

- 15 Se transformaron 75 mg (151 μ mol) de 4-{6-bromo-8-[(4,4,4-trifluorobutil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 447a, de manera análoga al Ejemplo 51 usando 3-fluoro-5-metilbencenotiol para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 44,6 mg (50 %) del compuesto del título.
- ¹H-RMN (CDCl₃): δ = 06,3 (2H), 09,0 (2H), 19,7 (2H), 22,3 (2H), 23,6 (3H), 24,1 (3H), 29,2 (1H), 33,8 (2H), 57,9 (1 H), 58,7 (1 H), 59,1 (1 H), 69,6 (1 H), 71,7-72,9 (3H), 76,6 (1H), 76,9 (1H), 77,2 (1 H) ppm.

Ejemplo de referencia 450**N-ciclopropil-4-{6-[(2,3-difluorofenil)amino]-8-[(4,4,4-trifluorobutil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida**

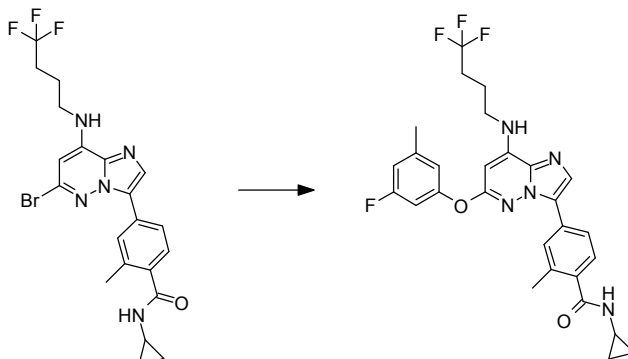
- 5 Se transformaron 75 mg (151 μ mol) de 4-{6-bromo-8-[(4,4,4-trifluorobutil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 447a, de manera análoga al Ejemplo 305 usando 2,3-difluoroanilina para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 10,6 mg (12 %) del compuesto del título.

10 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ = 06,3 (2H), 09,0 (2H), 20,3 (2H), 22,8 (2H), 25,2 (3H), 29,3 (1 H), 34,3 (2H), 56,4 (1H), 57,5 (1H), 59,1 (1H), 64,0 (1H), 68,1 (1H), 70,3 (1H), 74,0 (1H), 76,6 (1H), 77,8 (1H), 79,8 (1H), 80,7 (1H) ppm.

Ejemplo de referencia 451**4-{6-[(5-cloro-2-metilfenil)amino]-8-[(4,4,4-trifluorobutil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida**

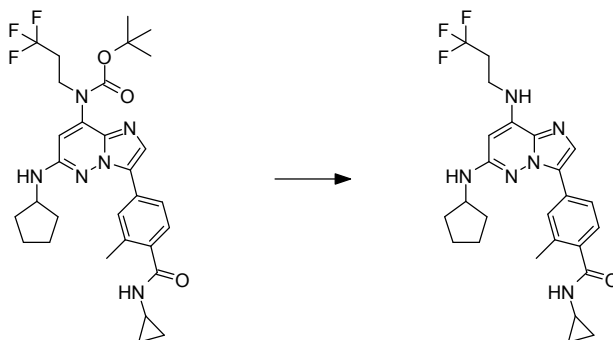
- 15 Se transformaron 75 mg (151 μ mol) de 4-{6-bromo-8-[(4,4,4-trifluorobutil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 447a, de manera análoga al Ejemplo 305 usando 5-cloro-2-metilanilina para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 12,7 mg (14 %) del compuesto del título.

20 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ = 06,1 (2H), 08,8 (2H), 19,9 (2H), 21,7-23,8 (2H), 22,9 (3H), 24,8 (3H), 29,2 (1H), 33,8 (2H), 56,0 (1H), 57,3 (1H), 59,0 (1H), 59,8 (1H), 69,9 (1H), 71,3 (1H), 74,3 (1H), 76,5 (1H), 77,6 (1H), 79,1 (1H), 79,3 (1H) ppm.

Ejemplo 452**N-ciclopropil-4-{6-(3-fluoro-5-metilfenoxi)-8-[(4,4,4-trifluorobutil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida**

- 5 Se transformaron 75 mg (151 μ mol) de 4-{6-bromo-8-[(4,4,4-trifluorobutil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 447a, de manera análoga al Ejemplo 51 usando 3-fluoro-5-metilfenol para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 27,7 mg (32 %) del compuesto del título.

10 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ = 06,0 (2H), 08,8 (2H), 20,4 (2H), 22,8 (2H), 23,4 (3H), 23,7 (3H), 29,0 (1H), 34,6 (2H), 58,1-58,9 (3H), 67,7-68,7 (3H), 72,7 (1H), 76,6 (1H), 77,3 (1 H), 77,7 (1 H) ppm.

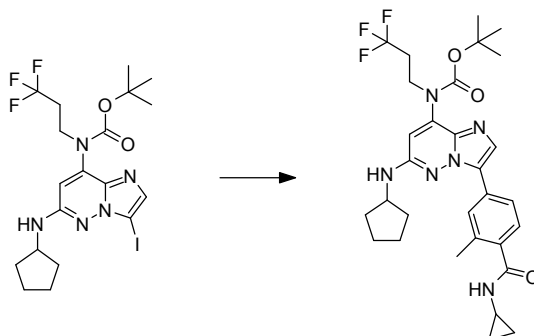
Ejemplo de referencia 453**4-{6-(ciclopentilamino)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida**

- 15 A una solución de 90 mg (153 μ mol) de {6-(ciclopentilamino)-3-[4-(ciclopropilcarbamoyl)-3-metilfenil]imidazo[1,2-b]piridazin-8-il}(3,3,3-trifluoropropil)carbamato de *tert*-butilo, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 453a, en 1 ml de diclorometano, se le añadieron 177 μ l de ácido trifluoroacético y la mezcla se agitó durante 2 horas a 23°C. La mezcla se vertió en agua y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se lavó con solución de carbonato ácido de sodio y se secó sobre sulfato de sodio. Después de la filtración y la retirada del disolvente, el residuo se purificó mediante cromatografía para dar 64,1 mg (82 %) del compuesto del título.

20 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6): δ = 05,0 (2H), 06,4 (2H), 14,4-17,2 (6H), 19,0-20,5 (2H), 23,4 (3H), 26,2 (2H), 27,9 (1H), 34,1 (2H), 39,9 (1H), 55,7 (1H), 64,3 (1H), 69,2 (1H), 73,0 (1H), 77,3 (1H), 79,8 (1H), 81,7 (1H), 82,4 (1H) ppm.

Ejemplo intermedio 453a

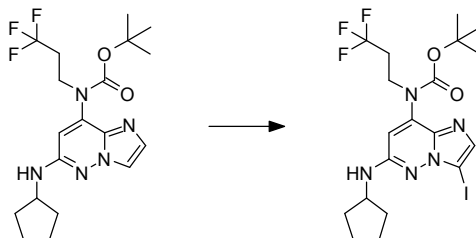
4-{6-(ciclopentilamino)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida



5 Se transformaron 135 mg (250 μ mol) de [6-(ciclopentilamino)-3-yodoimidazo[1,2-b]piridazin-8-il](3,3,3-trifluoropropil)carbamato de *tert*-butilo, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 453b, de manera análoga al Ejemplo intermedio 1a usando ácido [4-(ciclopropilcarbamoyl)-3-metilfenil]borónico para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 101 mg (65 %) del compuesto del título.

Ejemplo intermedio 453b

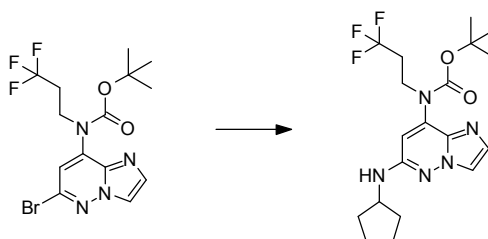
[6-(ciclopentilamino)-3-yodoimidazo[1,2-b]piridazin-8-il](3,3,3-trifluoropropil)carbamato de *tert*-butilo



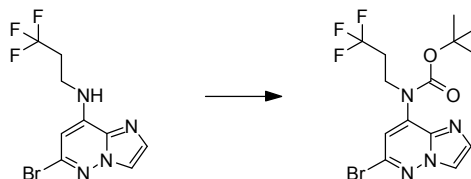
10 Se transformaron 197 mg (405 μ mol) de [6-(ciclopentilamino)imidazo[1,2-b]piridazin-8-il](3,3,3-trifluoropropil)carbamato de *tert*-butilo, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 453c, de manera análoga al Ejemplo intermedio 96c para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 141 mg (58 %) del compuesto del título.

Ejemplo intermedio 453c

[6-(ciclopentilamino)imidazo[1,2-b]piridazin-8-il](3,3,3-trifluoropropil)carbamato de *tert*-butilo



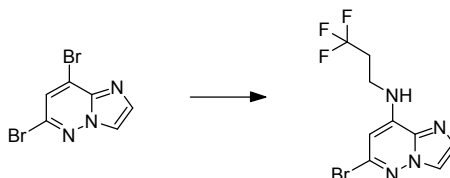
20 Se transformaron 200 mg (489 μ mol) de (6-bromoimidazo[1,2-b]piridazin-8-il)(3,3,3-trifluoropropil)carbamato de *tert*-butilo, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 453d, de manera análoga al Ejemplo intermedio 305 usando ciclopentanamina para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 205 mg (101 %) del compuesto del título que contenía algo de reactivo.

Ejemplo intermedio 453d(6-bromoimidazo[1,2-b]piridazin-8-il)(3,3,3-trifluoropropil)carbamato de *tert*-butilo

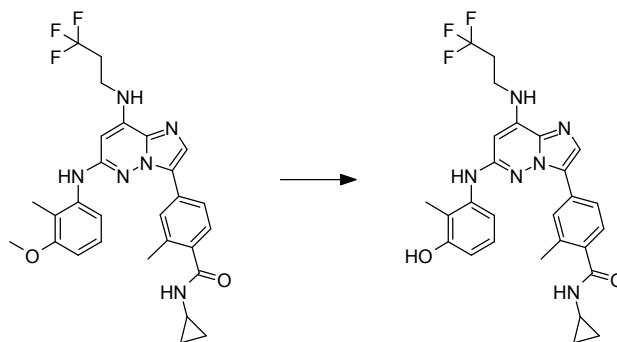
- 5 A una solución de 1,88 g (6,08 mmol) de 6-bromo-N-(3,3,3-trifluoropropil)imidazo[1,2-b]piridazin-8-amina, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 453e, en 7,0 ml de tetrahidrofurano, se le añadieron 2,92 g de dicarbonato de di-*tert*-butilo, 74,3 mg de N,N-dimetilpiridin-4-amina y la mezcla se calentó durante 2 horas a 55°C. Se añadió acetato de etilo y la fase orgánica se lavó con solución saturada de carbonato ácido de sodio y se secó sobre sulfato de sodio. Después de la filtración y la retirada del disolvente, el residuo se purificó mediante cromatografía para dar 2,15 g (82 %) del compuesto del título.

Ejemplo intermedio 453e

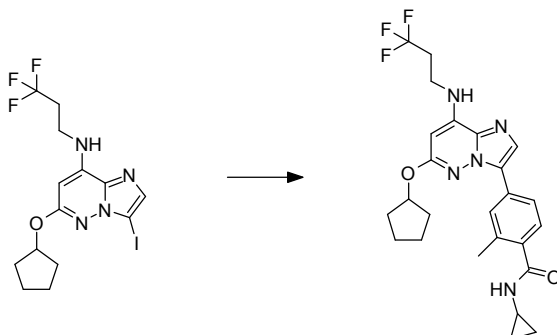
6-bromo-N-(3,3,3-trifluoropropil)imidazo[1,2-b]piridazin-8-amina



- 15 Se transformaron 5,00 g (18,06 mmol) de 6,8-dibromoimidazo[1,2-b]piridazina, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 96d, de manera análoga al Ejemplo intermedio 1b usando 3,3,3-trifluoropropan-1-amina para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 3,04 g (49 %) del compuesto del título.

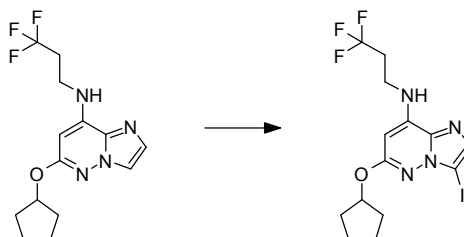
Ejemplo de referencia 454**N-ciclopropil-4-{6-[(3-hidroxi-2-metilfenil)amino]-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida**

- 20 Se transformaron 14,1 mg (26 μ mol) de N-ciclopropil-4-{6-[(3-metoxi-2-metilfenil)amino]-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el ejemplo 426, de manera análoga al Ejemplo 280 para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 4,7 mg (33 %) del compuesto del título.
- ¹H-RMN (DMSO-d₆): δ = 04,8 (2H), 06,4 (2H), 20,4 (3H), 22,3 (3H), 26,0-28,2 (3H), 34,8 (2H), 59,4 (1H), 65,8 (1H), 69,5 (1H), 70,6-72,9 (3H), 77,9 (1H), 78,1 (1H), 79,3 (1 H), 80,3 (1 H), 82,2 (1 H), 92,4 (1 H) ppm.

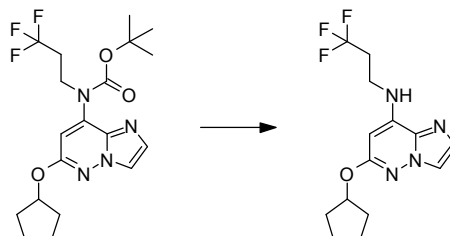
Ejemplo de referencia 455**4-{6-(ciclopentiloxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida**

- 5 Se transformaron 32 mg (73 μ mol) de 6-(ciclopentiloxi)-3-yodo-N-(3,3,3-trifluoropropil)imidazo[1,2-b]piridazin-8-amina, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 455a, de manera análoga al Ejemplo intermedio 1a usando ácido [4-(ciclopropilcarbamoyl)-3-metilfenil]borónico para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 17,4 mg (47 %) del compuesto del título.

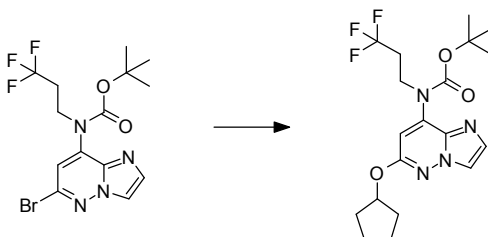
10 ^1H -RMN (CDCl_3): δ = 06,5 (2H), 09,1 (2H), 15,0-17,3 (6H), 18,4 (2H), 24,0 (2H), 24,8 (3H), 29,4 (1H), 40,8 (2H), 48,2 (1H), 52,6 (1H), 59,3 (1H), 71,0 (1H), 71,3 (1H), 74,0 (1 H), 74,5 (1 H), 76,4 (1 H) ppm.

Ejemplo intermedio 455a**6-(ciclopentiloxi)-3-yodo-N-(3,3,3-trifluoropropil)imidazo[1,2-b]piridazin-8-amina**

- 15 Se transformaron 42 mg (134 μ mol) de 6-(ciclopentiloxi)-N-(3,3,3-trifluoropropil)imidazo[1,2-b]piridazin-8-amina, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 455b, de manera análoga al Ejemplo intermedio 96c para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 33 mg (56 %) del compuesto del título.

Ejemplo intermedio 455b**6-(ciclopentiloxi)-N-(3,3,3-trifluoropropil)imidazo[1,2-b]piridazin-8-amina**

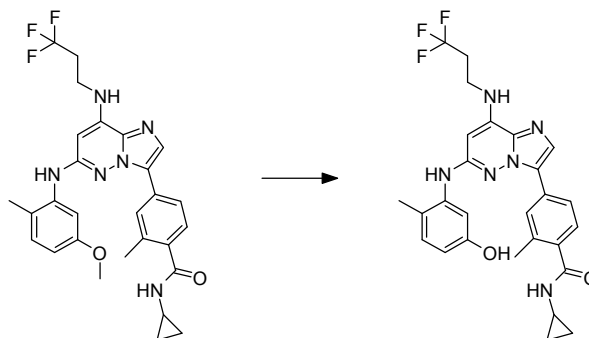
- 20 Se transformaron 361 mg (max. 784 μ mol) de [6-(ciclopentiloxi)imidazo[1,2-b]piridazin-8-il](3,3,3-trifluoropropil)carbamato de *tert*-butilo, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 455c, de manera análoga al Ejemplo 453 para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 43 mg (17 %) del compuesto del título.

Ejemplo intermedio 455c[6-(ciclopentiloxi)imidazo[1,2-b]piridazin-8-il](3,3,3-trifluoropropil)carbamato de *tert*-butilo

Se transformaron 321 mg (784 μ mol) de (6-bromoimidazo[1,2-b]piridazin-8-il)(3,3,3-trifluoropropil)carbamato de *tert*-butilo, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 453d, de manera análoga al Ejemplo intermedio 51 usando ciclopentanol para dar después del tratamiento posterior 361 mg del compuesto del título que contenía material de partida y productos en los que el carbamato se encontraba separado.

Ejemplo de referencia 456

N-ciclopropil-4-{6-[(5-hidroxi-2-metilfenil)amino]-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida

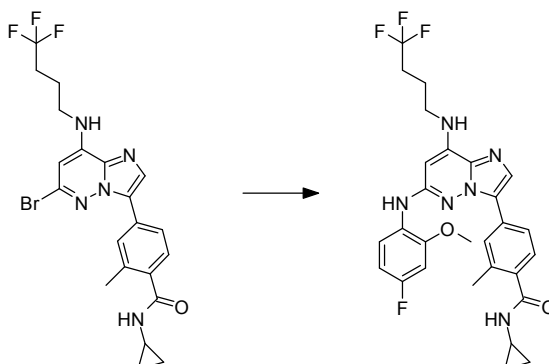


Se transformaron 10,5 mg (19 μ mol) de N-ciclopropil-4-{6-[(5-metoxi-2-metilfenil)amino]-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el ejemplo 430, de manera análoga al Ejemplo 280 para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 2,0 mg (18 %) del compuesto del título.

^1H -RMN (DMSO- d_6): δ = 04,8 (2H), 06,4 (2H), 22,1 (3H), 22,4 (3H), 26,0-28,3 (3H), 34,8 (2H), 59,4 (1H), 64,2 (1H), 69,5 (1H), 71,0 (1H), 71,6 (1H), 72,0 (1H), 77,9-79,0 (3H), 80,1 (1H), 82,1 (1H), 90,6 (1H) ppm.

Ejemplo de referencia 457

N-ciclopropil-4-{6-[(4-fluoro-2-metoxifenil)amino]-8-[(4,4,4-trifluorobutil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida

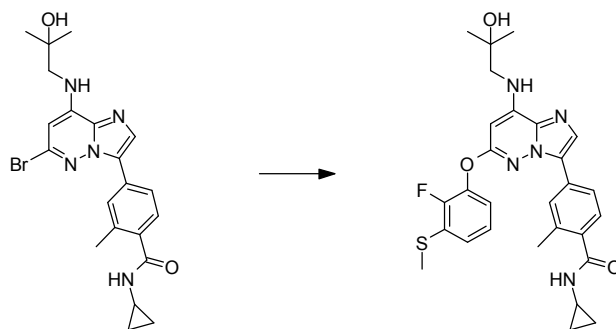


Se transformaron 150 mg (302 μ mol) de 4-{6-bromo-8-[(4,4,4-trifluorobutil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 447a, de manera análoga al Ejemplo 305 usando 4-fluoro-2-metoxianilina para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 43,1 mg (24 %) del compuesto del título.

¹H-RMN (CDCl₃): δ= 06,5 (2H), 09,1 (2H), 20,2 (2H), 22,8 (2H), 25,4 (3H), 29,4 (1 H), 34,2 (2H), 39,2 (3H), 55,8 (1H), 56,6 (1H), 59,3 (1H), 66,3-67,1 (3H), 74,1 (1H), 76,3 (1 H), 78,1 (1 H), 80,1 (1 H), 82,8 (1 H) ppm.

Ejemplo 458

5 **N-ciclopropil-4-{6-[2-fluoro-3-(metilsulfanil)fenoxi]-8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida**

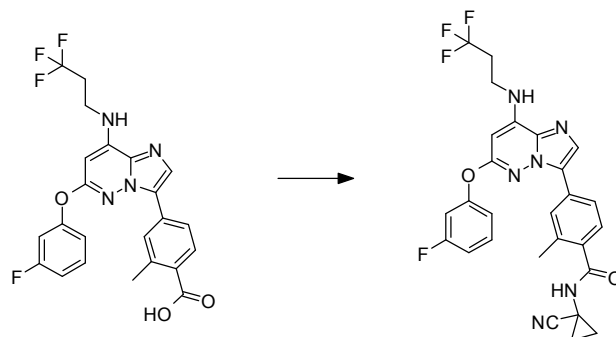


Se transformaron 2,00 g (4,36 mmol) de 4-{6-bromo-8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 96a, de manera análoga al Ejemplo 51 usando 2,3-difluorofenol para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 4,6 mg (0,2 %) del compuesto del título y 933 mg (42 %) del compuesto del título descrito en el ejemplo 92.

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ= 05,0 (2H), 06,7 (2H), 12,1 (6H), 21,4 (3H), 25,2 (3H), 28,0 (1H), 33,3 (2H), 47,8 (1H), 62,7 (1H), 70,5 (1H), 71,7 (1H), 72,6 (1H), 72,8-73,4 (2H), 76,4 (1 H), 77,0 (1 H), 79,5 (1 H), 82,3 (1 H) ppm.

Ejemplo 459

15 **4-{6-(3-fluorofenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metil-N-(1-metilciclopropil)benzamida**

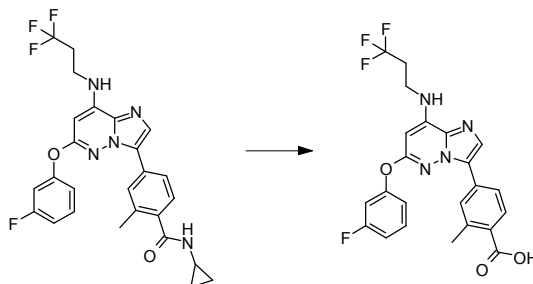


Una mezcla que comprende 10,5 mg (22 μmol) de ácido 4-{6-(3-fluorofenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzoico, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 459a, 3,94 mg de cloruro de 1-cianociclopropanaminio, 12,6 mg de hexafluorofosfato de N-[(dimetilamino)(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-iloxi)metil]-N-metilmetanaminio, 4,06 mg de N,N-dimetilpiridin-4-amina y 0,5 ml de N,N-dimetilformamida se agitó a 23°C durante la noche. El disolvente se retiró y el residuo se purificó mediante cromatografía para dar 4,5 mg (36 %) del compuesto del título.

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ= 12,1 (2H), 15,0 (2H), 21,6 (3H), 26,8 (2H), 36,0 (2H), 61,4 (1H), 71,4 (2H), 72,5 (2H), 74,9 (1H), 76,7-77,6 (2H), 78,1 (1H), 79,7 (1H), 90,9 (1 H) ppm.

Ejemplo intermedio 459a

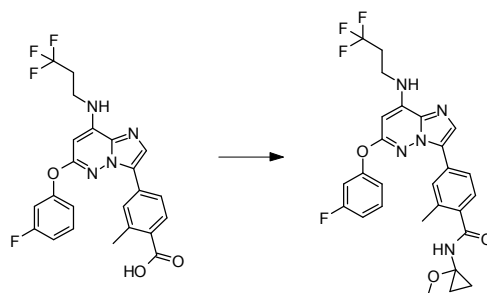
ácido 4-{6-(3-fluorofenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzoico



5 Una mezcla que comprende 231,8 mg (451 μ mol) de N-ciclopropil-4-{6-(3-fluorofenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el ejemplo 80, y 7,73 ml de ácido bromhídrico se calentó a 120°C durante 10 horas. Se añadió agua, el precipitado se retiró por filtración y se purificó mediante cromatografía para dar 74 mg (24 %) de compuesto del título que contenía aproximadamente 30 % de 4-{6-(3-fluorofenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida.

10 Ejemplo 460

4-{6-(3-fluorofenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-(1-metoxiciclopropil)-2-metilbenzamida

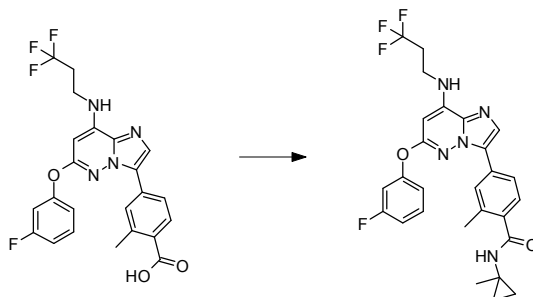


15 Se transformaron 10,5 mg (22 μ mol) de ácido 4-{6-(3-fluorofenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzoico, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 459a, de manera análoga al Ejemplo 459 usando cloruro de 1-metoxiciclopropanaminio para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 10,7 mg (85 %) del compuesto del título.

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ = 08,4 (2H), 09,7 (2H), 21,5 (3H), 26,8 (2H), 32,4 (3H), 36,0 (2H), 61,3 (1H), 70,9-71,6 (2H), 72,1 (1H), 72,5 (1H), 74,9 (1H), 76,7 (1H), 77,1 (1 H), 77,8 (1 H), 79,4 (1 H), 90,4 (1 H) ppm.

20 Ejemplo 461

4-{6-(3-fluorofenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metil-N-(1-metilciclopropil)benzamida

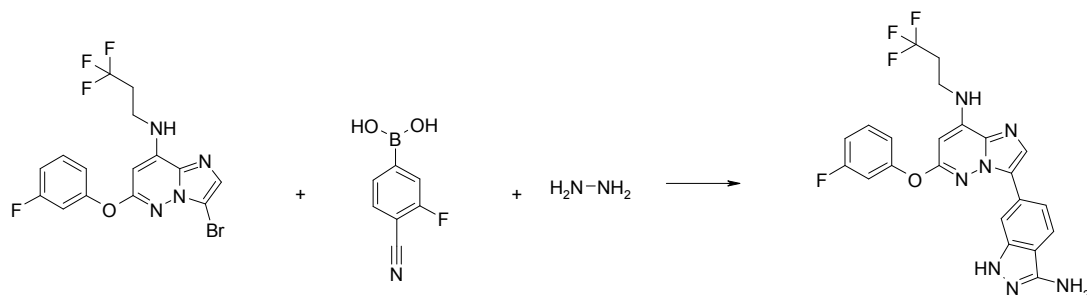


25 Se transformaron 10,5 mg (22 μ mol) de ácido 4-{6-(3-fluorofenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzoico, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 459a, de manera análoga al Ejemplo 459 usando cloruro de 1-metilciclopropanaminio para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 12,0 mg (98 %) del compuesto del título.

¹H-RMN (CDCl₃): δ= 07,4 (2H), 08,5 (2H), 15,1 (3H), 23,1 (3H), 25,8 (2H), 36,8 (2H), 58,9 (1H), 59,9 (1H), 60,7 (1H), 69,4-70,9 (3H), 72,3 (1H), 73,9 (1H), 76,1 (1H), 77,3 (2H) ppm.

Ejemplo de referencia 462

3-(3-amino-1H-indazol-6-il)-6-(3-fluorofenoxi)-N-(3,3,3-trifluoropropil)imidazo[1,2-b]piridazin-8-amina

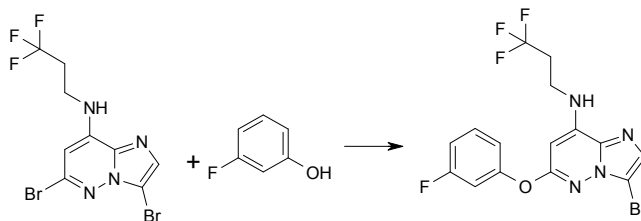


Se transformaron 42 mg (100 μmol) de 3-bromo-6-(3-fluorofenoxi)-N-(3,3,3-trifluoropropil)imidazo[1,2-b]piridazin-8-amina, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 462a, de manera análoga al Ejemplo 101 usando ácido (4-ciano-3-fluorofenil)borónico para dar 2-fluoro-4-[6-(3-fluoro-fenoxi)-8-(3,3,3-trifluoro-propilamino)-imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]-benzonitrilo. Se añadieron 62 μl de (2 mmol) de hidrato de hidrazina y la mezcla se calentó a 80°C durante la noche. Después del tratamiento posterior y la purificación se obtuvieron 5,1 mg (11 %) del compuesto del título.

UPLC-MS: TR = 11,4, PM_{encontrado} = 4724,, PM_{calculado} = 4714,, 1 H-RMN (300 MHz,DMSO-d₆), δ [ppm]= 26,5 (3H), 35,8 (3H), 53,2 (2H), 60,6 (1H), 70,0-72,1 (3H), 73,8 (1H), 74,9 (1H), 75,9 (1H), 77,3 (1H), 78,3 (1H), 79,1 (1H), 113,1 (1H)

Ejemplo intermedio 462a

3-bromo-6-(3-fluorofenoxi)-N-(3,3,3-trifluoropropil)imidazo[1,2-b]piridazin-8-amina

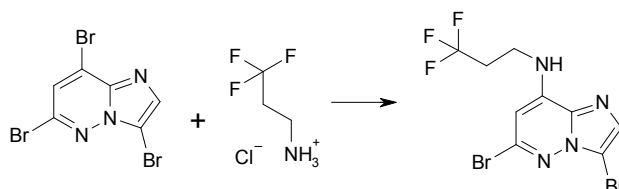


Se transformaron 448,9 mg (1,16 mmol) de 3,6-dibromo-N-(3,3,3-trifluoropropil)imidazo[1,2-b]piridazin-8-amina, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 462b, de manera análoga al Ejemplo 51 usando 3-fluorofenol para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 105,7 mg (22 %) del compuesto del título.

¹H-RMN (300 MHz,DMSO-d₆), δ [ppm]= 25,5-27,3 (2H), 35,5 (2H), 60,6 (1 H), 70,0-70,9 (2H), 71,1-72,2 (1 H), 73,3-74,9 (1 H), 75,6 (1 H), 78,2 (1 H)

Ejemplo intermedio 462b

3,6-dibromo-N-(3,3,3-trifluoropropil)imidazo[1,2-b]piridazin-8-amina

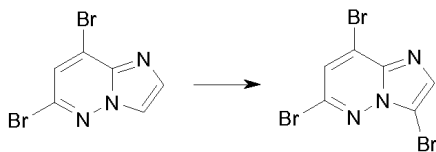


Se transformaron 3,00 g (8,43 mmol) de 3,6-dibromo-N-(3,3,3-trifluoropropil)imidazo[1,2-b]piridazin-8-amina que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 462c, de manera análoga al Ejemplo intermedio 1b usando cloruro de 3,3,3-trifluoropropan-1-aminio para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 2,97 g (91 %) del compuesto del título.

¹H-RMN (300 MHz,DMSO-d₆), δ [ppm]= 25,2-27,3 (2H), 35,6 (2H), 64,5 (1 H), 76,1 (1H), 80,1 (1H)

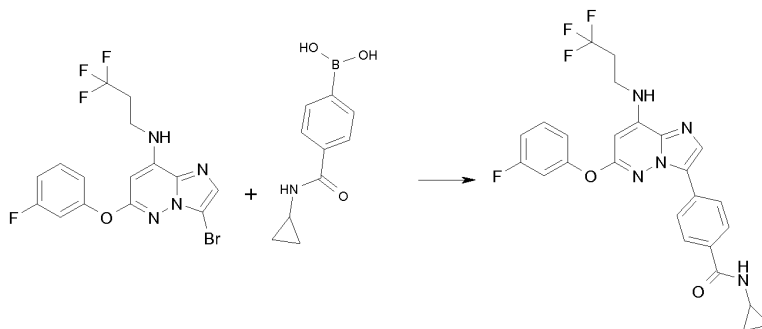
Ejemplo intermedio 462c

3,6,8-tribromoimidazo[1,2-b]piridazina



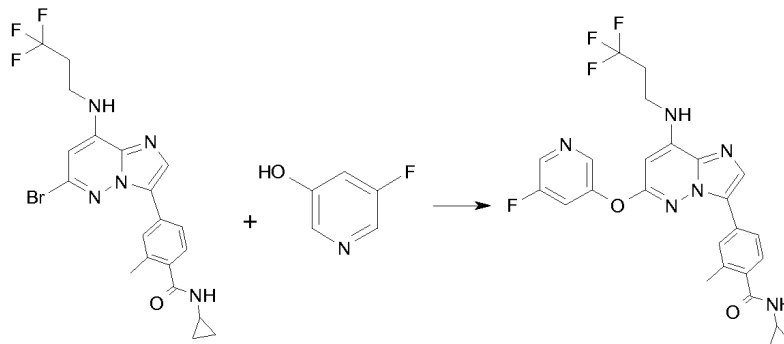
A una suspensión agitada de 100,00 g (361,1 mmol) de 6,8-dibromoimidazo[1,2-b]piridazina, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 96d, en 1,6 l de ácido acético, se le añadieron 69,2 g (433,3 mmol) de bromo a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 1 h. El precipitado se filtró, se lavó con agua y se disolvió en 10 l de DCM. La fase orgánica se lavó con solución saturada de carbonato ácido de sodio, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó para dar 81,99 g (64 %) del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6), δ [ppm] = 79,6 (1H), 80,4 (1H).

Ejemplo de referencia 463**N-ciclopropil-4-{6-(3-fluorofenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}benzamida**

Se transformaron 42 mg (100 μmol) de 3-bromo-6-(3-fluorofenoxi)-N-(3,3,3-trifluoropropil)imidazo[1,2-b]piridazin-8-amina, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 462a, de manera análoga al Ejemplo 101 usando ácido [4-(ciclopropilcarbamoil)fenil]borónico para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 2,9 mg (5 %) del compuesto del título.

UPLC-MS: TR = 13,1, $\text{PM}_{\text{encontrado}} = 5005$, $\text{PM}_{\text{calculado}} = 4995$, $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO-d_6), δ [ppm] = 05,2 (2H), 06,6 (2H), 26,7 (2H), 27,9 (1 H), 35,9 (2H), 61,4 (1 H), 70,8-71,7 (2H), 72,4 (1H), 73,3-76,0 (2H), 76,8 (1H), 77,7 (1H), 79,5 (1H), 80,1 (1H), 84,0 (1 H).

Ejemplo de referencia 464**N-ciclopropil-4-{6-[(5-fluoropiridin-3-il)oxi]-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida**

Se transformaron 48 mg (100 μmol) de 4-{6-bromo-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 247a, de manera análoga al Ejemplo 51 usando 5-fluoropiridin-3-ol para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 8,1 mg (16 %) del compuesto del título.

UPLC-MS: TR = 11,9, $\text{PM}_{\text{encontrado}} = 5155$, $\text{PM}_{\text{calculado}} = 5145$, $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO-d_6), δ [ppm] = 04,1-05,4 (2H), 05,8-07,1 (2H), 21,4 (3H), 25,9-28,5 (3H), 36,1 (2H), 62,1 (1H), 71,7 (1H), 76,1 (1H), 77,0 (1H), 78,1 (1H), 79,3 (1H), 79,5-80,6 (1H), 82,2 (1 H), 84,6-86,3 (2H)

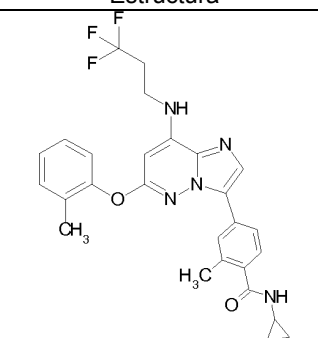
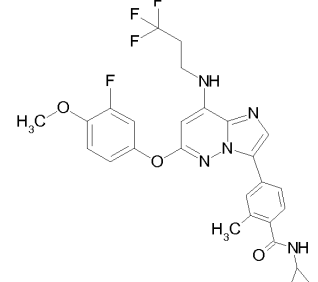
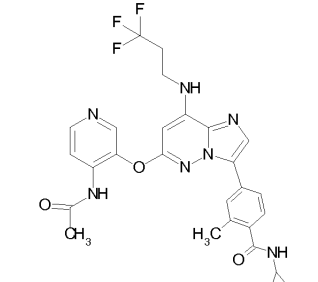
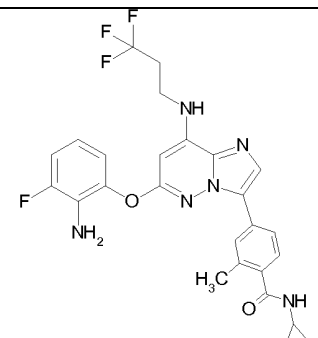
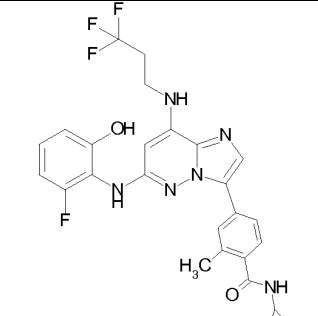
Los siguientes ejemplos de compuestos se prepararon de manera análoga al procedimiento descrito para el ejemplo 51 usando los fenoles o anilinas apropiados [los datos de CL-EM como por ejemplo tiempo de retención (TA en min) o pico de masa observada se recogieron usando el Procedimiento CL-EM A salvo que se especifique lo contrario]:

Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos analíticos
465		4-{6-(2-amino-5-fluorofenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida	TR = 12,5 PM _{encontrado} = 5295, PM _{calculado} = 5285, ¹ H-RMN (300 MHz, DMSO-d ₆), δ [ppm]= 04,3-05,1 (2H), 05,8-06,9 (2H), 21,5 (3H), 26,0-28,2 (3H), 35,9 (2H), 48,3 (2H), 61,0 (1H), 67,4-68,2 (1H), 68,5 (1H), 70,3 (1H), 71,5 (1H), 76,1-77,0 (2H), 78,4 (1H), 79,2 (1H), 82,2 (1H)
466 (Ejemplo de referencia)		N-ciclopropil-2-metil-4-{6-(1,2,3,4-tetrahydroquinolin-8-iloxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}benzamida	TR = 13,6 PM _{encontrado} = 5516, PM _{calculado} = 5506, ¹ H-RMN (600 MHz, DMSO-d ₆), δ [ppm]= 04,8-05,4 (2H), 06,3-07,0 (2H), 17,6-18,2 (2H), 21,9 (3H), 26,6-27,8 (4H), 28,0 (1H), 31,2-32,0 (2H), 36,1 (2H), 52,4 (1H), 60,8 (1H), 65,0 (1H), 68,2 (1H), 69,0 (1H), 71,8 (1H), 76,0 (1H), 77,2-77,7 (1H), 78,7 (1H), 79,5 (1H), 82,3 (1H)
467 (Ejemplo de referencia)		N-ciclopropil-4-{6-(8-hidroxi-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida	TR = 11,9 PM _{encontrado} = 5516, PM _{calculado} = 5506, ¹ H-RMN (600 MHz, DMSO-d ₆), δ [ppm]= 05,0-05,6 (2H), 06,4-07,1 (2H), 18,8 (2H), 23,1 (3H), 26,2 (2H), 26,9 (2H), 28,3 (1H), 34,4 (2H), 38,4 (2H), 57,2 (1H), 66,6 (1H), 67,4 (1H), 69,0-69,4 (1H), 71,1 (1H), 72,7 (1H), 78,4 (1H), 79,2 (1H), 79,6 (1H), 82,5 (1H), 92,9 (1H) Isómero!
468 (Ejemplo de referencia)		N-ciclopropil-2-metil-4-{6-[(2-oxo-1,2-dihidroquinolin-8-il)oxi]-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}benzamida	TR = 10,1 PM _{encontrado} = 5635, PM _{calculado} = 5625, ¹ H-RMN (600 MHz, DMSO-d ₆), δ [ppm]= 04,7-05,1 (2H), 06,4-06,9 (2H), 20,6 (3H), 27,1-28,2 (3H), 36,6 (2H), 62,5 (1H), 65,5 (1H), 70,8 (1H), 72,6 (1H), 75,4 (1H), 75,7 (1H), 76,2-76,5 (2H), 76,6-77,1 (1H), 79,3 (1H), 80,2 (1H), 82,0 (1H)

(continuación)

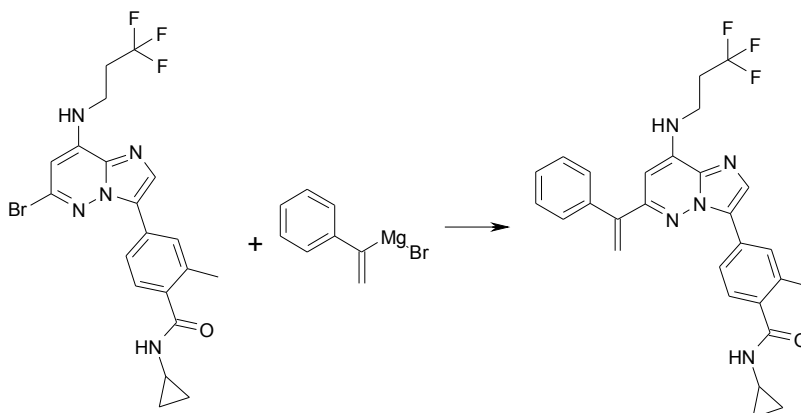
Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos analíticos
469 (Ejemplo de referencia)		N-ciclopropil-2-metil-4-{6-[(2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)oxi]-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}benzamida	TR = 09,5 PM _{encontrado} = 5656, PM _{calculado} = 5646, ¹ H-RMN (300 MHz, DMSO-d ₆), δ [ppm]= 04,2-05,0 (2H), 05,8-06,8 (2H), 20,9 (3H), 22,8 (3H), 25,3 (2H), 26,0-28,1 (5H), 35,1 (2H), 35,9 (2H), 61,1 (1H), 69,7-70,6 (2H), 71,2 (1H), 71,6-72,4 (1H), 75,8-76,7 (2H), 77,1 (1H), 79,1 (1H), 81,8 (1H)
470		N-ciclopropil-2-metil-4-{6-(3-metilfenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}benzamida	TR = 14,2 PM _{encontrado} = 5105, PM _{calculado} = 5095,
471		N-ciclopropil-4-{6-(4-metoxifenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida	TR = 13,4 PM _{encontrado} = 5265, PM _{calculado} = 5255, ¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆), δ [ppm]= 04,3-05,0 (2H), 06,0-06,8 (2H), 21,1 (3H), 26,0-27,3 (2H), 27,7 (1H), 35,9 (2H), 37,5 (3H), 60,7 (1H), 69,9 (2H), 71,3-72,2 (3H), 75,8-76,7 (2H), 77,7 (1H), 79,1 (1H), 81,9 (1H)
472		N-ciclopropil-4-{6-(4-fluorofenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida	TR = 13,6 PM _{encontrado} = 5145, PM _{calculado} = 5135, ¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆), δ [ppm]= 04,7 (2H), 06,3 (2H), 21,3 (3H), 26,0-27,3 (2H), 27,3-28,2 (1H), 36,0 (2H), 61,1 (1H), 71,6 (1H), 72,3-73,6 (4H), 76,0-77,0 (2H), 77,2 (1H), 79,2 (1H), 82,0 (1H)
473		N-ciclopropil-4-{6-(2-fluorofenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida	TR = 13,6 PM _{encontrado} = 5145, PM _{calculado} = 5135,

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos analíticos
474		N-ciclopil-2-metil-4-{6-(2-metilfenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}benzamida	TR = 14,0 PM _{encontrado} = 5105, PM _{calculado} = 5095,
475		N-ciclopil-4-{6-(3-fluoro-4-metoxifenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida	TR = 13,5 PM _{encontrado} = 5445, PM _{calculado} = 5435,
476 (Ejemplo de referencia)		4-{6-[(4-(acetilamino)piridin-3-il)oxi]-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopil-2-metilbenzamida	TR = 08,9 PM _{encontrado} = 5545, PM _{calculado} = 5535, ¹ H-RMN (300 MHz, DMSO-d ₆), δ [ppm]= 04,4-05,5 (2H), 06,0-06,9 (2H), 22,0-22,7 (3H), 23,6 (3H), 26,5-28,5 (3H), 36,9 (2H), 67,6 (1H), 73,8 (1H), 78,4-79,3 (2H), 79,5-80,4 (2H), 80,9 (1H), 82,3-83,4 (3H), 83,6 (1H)
477		4-{6-(2-amino-3-fluorofenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopil-2-metilbenzamida	TR = 12,8 PM _{encontrado} = 5295, PM _{calculado} = 5285, ¹ H-RMN (300 MHz, DMSO-d ₆), δ [ppm]= 04,2-05,3 (2H), 05,8-06,9 (2H), 21,3 (3H), 25,9-28,5 (3H), 35,0-36,6 (2H), 49,8 (2H), 61,1 (1H), 65,3-66,3 (1H), 69,3 (1H), 69,6-70,3 (1H), 71,4 (1H), 76,0-76,8 (2H), 78,0 (1H), 78,9-79,5 (1H), 82,2 (1H)
478 (Ejemplo de referencia)		N-ciclopil-4-{6-[(2-fluoro-6-hidroxifenil)amino]-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida	TR = 11,0 PM _{encontrado} = 5295, PM _{calculado} = 5285, ¹ H-RMN (300 MHz, DMSO-d ₆), δ [ppm]= 04,2-05,2 (2H), 05,9-06,9 (2H), 21,7 (3H), 25,8-28,2 (3H), 34,9 (2H), 58,9 (1H), 66,7-67,7 (2H), 69,9-71,0 (1H), 71,0-71,9 (2H), 76,8-77,5 (1H), 77,7 (1H), 79,2 (1H), 78,7 (1H), 82,1 (1H), 97,8 (1H) Isómero

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos analíticos
479		N-ciclopropil-2-metil-4-{6-(4-metilfenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}benzamida	TR = 14,1 PM _{encontrado} = 5105, PM _{calculado} = 5095, ¹ H-RMN (300 MHz, DMSO-d ₆), δ [ppm]= 04,2-05,0 (2H), 05,9-06,7 (2H), 20,9 (3H), 23,1 (3H), 25,9-28,2 (3H), 35,8 (2H), 60,9 (1H), 71,5 (3H), 72,5 (2H), 76,0-76,8 (2H), 77,5 (1H), 79,2 (1H), 82,1 (1H)
480 (Ejemplo de referencia)		N-ciclopropil-4-{6-[(4-fluoro-2-hidroxifenil)amino]-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida	TR = 12,5 PM _{encontrado} = 5295, PM _{calculado} = 5285, ¹ H-RMN (300 MHz, DMSO-d ₆), δ [ppm]= 04,5-05,5 (2H), 06,0-07,1 (2H), 23,3 (3H), 26,7 (2H), 28,0 (1H), 34,3-35,3 (2H), 62,1 (1H), 65,3-66,3 (1H), 66,7 (1H), 71,8 (1H), 73,0 (1H), 77,6 (1H), 77,8-78,6 (1H), 79,0 (1H), 79,8-81,4 (3H), 82,8 (1H), 102,8 (1H)
481 (Ejemplo de referencia)		N-ciclopropil-4-{6-[(3-hidroxipiridin-4-il)amino]-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida	TR = 08,4 PM _{encontrado} = 5125, PM _{calculado} = 5115, ¹ H-RMN (300 MHz, DMSO-d ₆), δ [ppm]= 04,7-05,6 (2H), 06,2-07,1 (2H), 23,9 (3H), 26,8 (2H), 28,2 (1H), 34,5-35,6 (2H), 64,6 (1H), 73,2-74,2 (2H), 77,7-78,5 (2H), 78,8 (1H), 80,0 (1H), 80,6 (1H), 81,4 (2H), 82,9 (2H)

Ejemplo de referencia 482**N-ciclopropil-2-metil-4-{6-(1-feniletetil)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}benzamida**

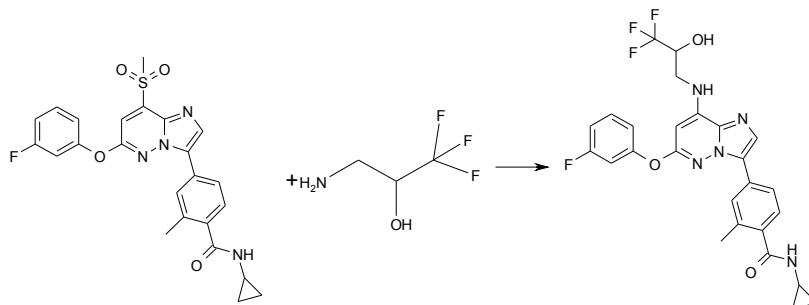
- 5 A una solución en agitación de 24 mg (50 μ mol) de 4-{6-bromo-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 247a, en 1 ml de THF se le añadió 1,0 ml de (0,5 mmol) de una solución de bromo(1-feniletetil)magnesio en THF 0,5 M por goteo a temperatura ambiente. Después de agitar durante la noche a temperatura ambiente, la mezcla se calentó a 50°C y se agitó durante 3 días más para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 1,7 mg (5 %) del compuesto

del título.

UPLC-MS: TR = 13,6, PM_{encontrado} = 5065,, PM_{calculado} = 5055,. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm]= 04,2-05,0 (2H), 05,9-06,6 (2H), 21,5 (3H), 26,1-27,1 (2H), 27,7 (1H), 36,0 (2H), 57,4 (1H), 59,9 (1H), 63,6 (1H), 71,6-72,0 (2H), 73,4-74,5 (3H), 75,5 (2H), 77,9-78,4 (1H), 78,6 (1H), 80,1 (1H), 82,2 (1H)

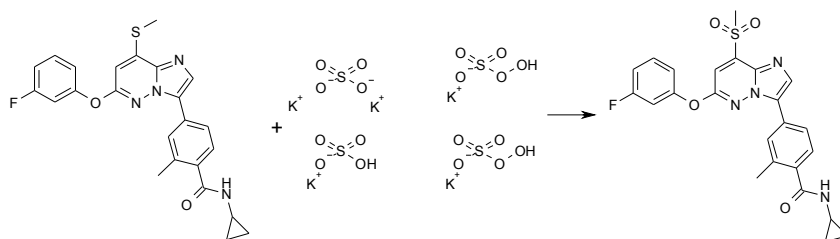
- 5 Los siguientes ejemplos de compuestos se prepararon de manera análoga al procedimiento descrito para el ejemplo 482 usando los reactivos de Grignard apropiados [los datos de CL-EM como por ejemplo tiempo de retención (TA en min) o pico de masa observada se recogieron usando el Procedimiento CL-EM A salvo que se especifique lo contrario]:

Ejemplo de referencia	Estructura	Nombre	Datos analíticos
483		N-ciclopropil-4-{6-(3-fluoro-4-metoxibenzil)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida	TR = 13,3 PM _{encontrado} = 5425, PM _{calculado} = 5415, ¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆), δ [ppm]= 04,7-05,3 (2H), 06,2-06,9 (2H), 23,2 (3H), 26,4 (2H), 27,7-28,4 (1H), 35,3 (2H), 37,6 (3H), 39,6 (2H), 62,0 (1H), 70,4-71,2 (2H), 71,7-72,3 (1H), 73,0 (1H), 74,7 (1H), 79,3-79,8 (3H), 82,7 (1H)
484		N-ciclopropil-4-{6-(3-fluoro-4-metilbenzil)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida	TR = 12,5 PM _{encontrado} = 5265, PM _{calculado} = 5255, ¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆), δ [ppm]= 04,7-05,3 (2H), 06,2-06,8 (2H), 21,4-21,7 (3H), 23,1 (3H), 25,9-27,1 (2H), 28,0 (1H), 35,3 (2H), 39,9 (2H), 62,1 (1H), 70,6 (1H), 71,3 (1H), 71,6-72,2 (1H), 73,0 (1H), 74,7 (1H), 79,2-79,9 (3H), 82,7 (1H)
485		4-{6-(3-bromobenzil)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida	TR = 14,4 PM _{encontrado} = 5734, PM _{calculado} = 5724, ¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆), δ [ppm]= 04,7-05,3 (2H), 06,2-06,8 (2H), 23,3 (3H), 25,8-27,0 (2H), 28,0 (1H), 35,4 (2H), 40,3 (2H), 62,4 (1H), 72,7 (1H), 73,1 (1H), 73,6 (1H), 73,9-74,4 (1H), 74,7-75,3 (1H), 75,7-76,1 (1H), 79,5 (3H), 82,7 (1H)

Ejemplo 486**N-ciclopropil-4-[6-(3-fluorofenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]-2-metilbenzamida**

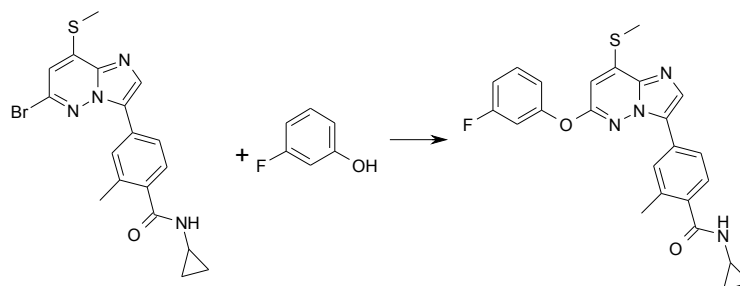
- 5 A una solución en agitación de 96 mg (200 μ mol) de N-ciclopropil-4-[6-(3-fluorofenoxi)-8-(metilsulfonil)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 486a, en 2 ml de NMP se añadieron 77,5 mg (0,6 mmol) de 3-amino-1,1,1-trifluoropropan-2-ol y 77,5 mg (0,6 mmol) de DIPEA y la mezcla se calentó a 160°C durante 30 min en un horno de microondas. Después del tratamiento posterior y la purificación se obtuvieron 10,5 mg (9 %) del compuesto del título.

10 UPLC-MS: TR = 12,3, PM_{encontrado} = 5305,, PM_{calculado} = 5295,)

Ejemplo intermedio 486a**N-ciclopropil-4-[6-(3-fluorofenoxi)-8-(metilsulfonil)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]-2-metilbenzamida**

- 15 A una solución en agitación de 4,96 g (11,06 mmol) de N-ciclopropil-4-[6-(3-fluorofenoxi)-8-(metilsulfonil)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 486b en DMF (250 ml), se le añadieron 20,4 g (33,18 mmol) de oxone en una porción a temperatura ambiente. Después de dejarse reaccionar durante 72 h, se añadieron otros 30 g (55 mmol) de oxone y la mezcla se calentó a 70°C durante una hora. La extracción con acetato de etilo / agua, el filtrado de la fase orgánica a través de un filtro Whatman y la evaporación de la fase orgánica produjeron el producto en bruto (4,96 g, 93 %) que se usó sin purificación adicional.

20 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm]= 04,4-05,0 (2H), 06,4 (2H), 27,3-28,2 (1 H), 36,5 (3H), 71,9-72,4 (2H), 72,4-72,9 (1 H), 73,9-74,5 (1 H), 75,3-76,1 (2H), 76,8 (1H), 77,2 (1H), 82,8 (1H), 83,7 (1 H)

Ejemplo intermedio 486b**N-ciclopropil-4-[6-(3-fluorofenoxi)-8-(metilsulfonil)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]-2-metilbenzamida**

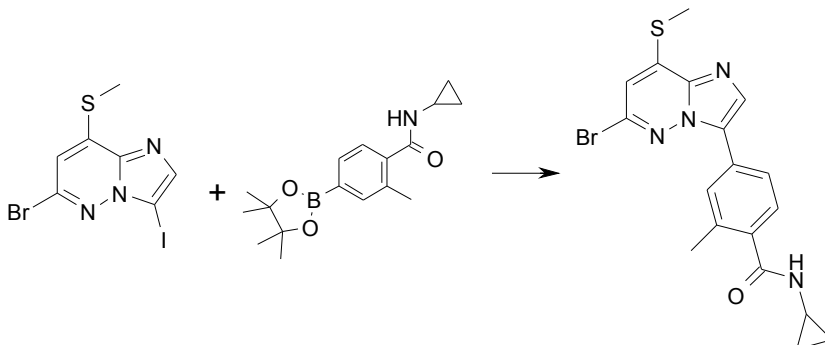
- 25 Se transformaron 8 g (19,2 mmol) de 4-[6-bromo-8-(metilsulfonil)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 486c, de manera análoga al Ejemplo 51 usando 3-fluorofenol para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 4,96 g (46 %) del compuesto del título.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm]= 04,4-05,0 (2H), 06,0-06,7 (2H), 21,3 (3H), 26,5 (3H), 27,6 (1H), 69,9 (1H),

71,5-72,5 (3H), 73,7 (1H), 74,9-75,6 (1H), 76,5 (1 H), 77,3 (1 H), 80,6 (1 H), 82,4 (1H)

Ejemplo intermedio 486c

4-[6-bromo-8-(metilsulfanil)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]-N-ciclopropil-2-metilbenzamida

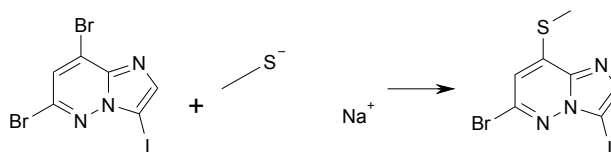


- 5 Se transformaron 42,1 g (113,9 mmol) de 6-bromo-3-yodo-8-(metilsulfanil)imidazo[1,2-b]piridazina, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 486d, de manera análoga al Ejemplo 1a usando N-ciclopropil-2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 17,78 g (34 %) del compuesto del título.

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm]= 04,7-05,3 (2H), 06,2-07,0 (2H), 23,6 (4H), 26,4 (3H), 28,1 (1 H), 71,9 (1 H), 74,0 (1 H), 78,6 (1 H), 79,0 (1 H), 81,2 (1 H), 83,1 (1H)

Ejemplo intermedio 486d

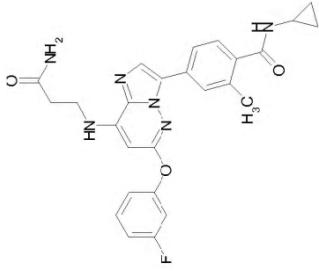
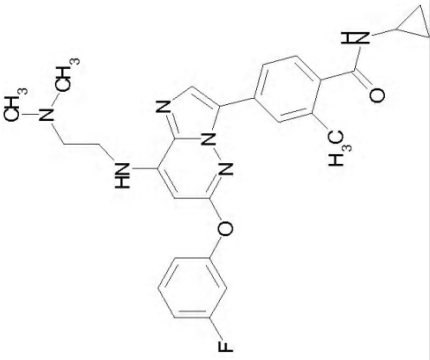
6-bromo-3-yodo-8-(metilsulfanil)imidazo[1,2-b]piridazina



- 15 A una solución en agitación de 51,2 g (146,8 mmol) de 6,8-dibromo-3-yodoimidazo[1,2-b]piridazina, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 96c, en NMP (450 ml) se añadieron 12,35 g (176,2 mmol) de metantioato de sodio en una porción a 0° C. Después de dejarse reaccionar durante 15 min, se añadieron 700 ml de agua y el precipitado se retiró por filtración y se secó. La trituración con éter, el filtrado y el secado al vacío dieron 44,3 g (65 %) del compuesto del título

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm]= 26,2 (4H), 71,5 (1H), 77,5 (1 H).

- 20 Los siguientes ejemplos de compuestos se prepararon de manera análoga al procedimiento descrito para el ejemplo 486 usando la amina apropiada [los datos de CL-EM como por ejemplo tiempo de retención (TA en min) o pico de masa observada se recogieron usando el Procedimiento CL-EM A salvo que se especifique lo contrario]:

Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos analíticos
549		4-{{8-[(3-amino-3-oxopropil)amino]-6-(3-fluorofenoxi)imidazo[1,2-b]piridazin-3-yl}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida	TR = 10,1 PM _{encontrado} = 4895, PM _{calculado} = 4885,
487		N-ciclopropil-4-[8-([2-(dimetilamino)etil]amino)-6-(3-fluorofenoxi)imidazo[1,2-b]piridazin-3-yl]-2-metilbenzamida	TR = 08,8 PM _{encontrado} = 4896, PM _{calculado} = 4886, ¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆), δ [ppm]= 04,6 (2H), 06,3 (2H), 21,4 (3H), 21,9 (6H), 25,2 (2H), 27,6 (1H), 33,9 (2H), 60,6 (1H), 70,9-71,9 (4H), 72,4 (2H), 74,8 (1H), 76,6 (1H), 77,6 (1H), 79,0 (1H), 82,1 (1H)

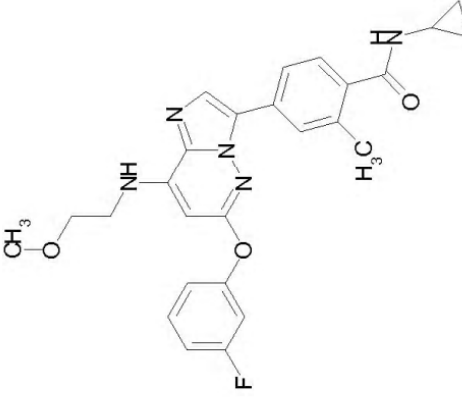
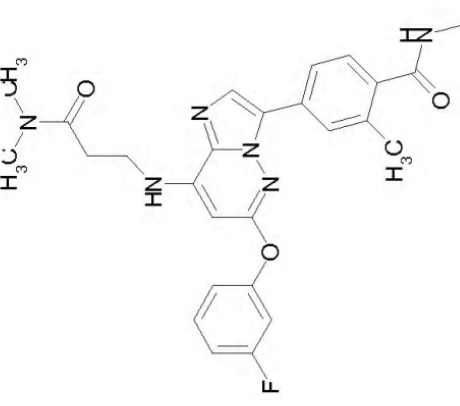
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos analíticos
488		N-ciclopropil-4-{6-(3-fluorofenoxi)-8-[(1-metil-1H-pirazol-3-il)metil]amino}imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida	TR = 11,7 PM_{encontrado} = 5126, PM_{calculado} = 5116, ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm] = 04,2-05,1 (2H), 05,8-06,8 (2H), 21,4 (3H), 27,6 (1H), 37,6 (3H), 44,5 (2H), 60,0 (1H), 61,5 (1H), 70,6-72,6 (5H), 74,6 (1H), 75,8 (1H), 76,6 (1H), 77,5 (1H), 79,2 (1H), 79,3-80,1 (1H), 82,1 (1H)
489		N-ciclopropil-4-{6-(3-fluorofenoxi)-8-[(1H-pirazol-3-il)metil]amino}imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida	TR = 11,4 PM_{encontrado} = 4985, PM_{calculado} = 4975, ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm] = 04,3-05,0 (2H), 05,9-06,6 (2H), 21,3 (3H), 27,6 (1H), 45,1 (2H), 60,6 (1H), 61,9 (1H), 70,7-71,9 (4H), 72,3 (1H), 74,2-75,1 (2H), 76,5 (2H), 77,5 (1H), 78,7-79,5 (1H), 79,5-80,5 (1H), 82,1 (2H)

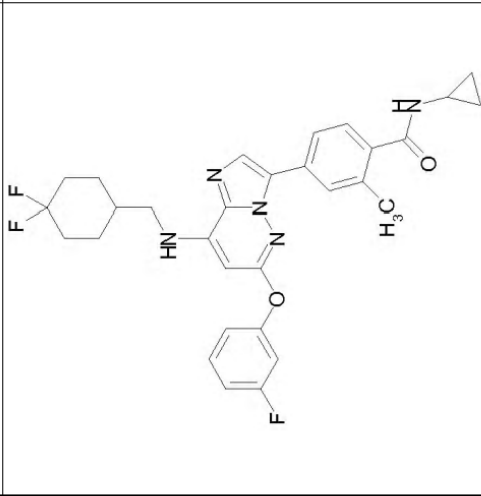
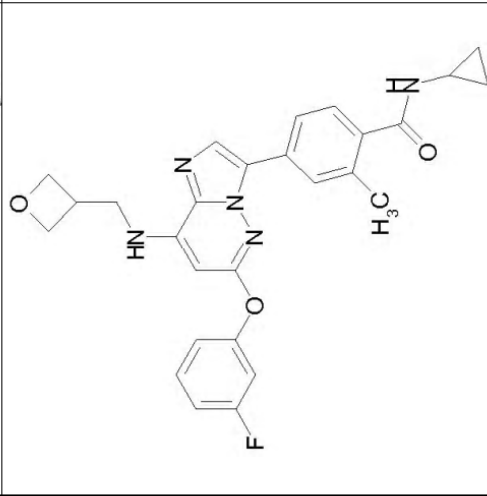
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos analíticos
490		N-ciclopropil-4-[6-(3-fluorofenoxi)-8-((3-(hidroximetil)oxetan-3-il)m etil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]-2-metilbenzamida	TR = 10,8 PM _{encontrado} = 5186, PM _{calculado} = 5176,
491		N-ciclopropil-4-[8-[(2,3-dihidroxi)propil)amino]-6-(3-fluorofenoxi)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]-2-metilbenzamida	TR = 10,4 PM _{encontrado} = 4925, PM _{calculado} = 4915, ¹ H-RMN (300 MHz, DMSO-d ₆), δ [ppm]= 03,9-05,1 (2H), 05,8-06,9 (2H), 21,4 (3H), 27,6 (1H), 33,9 (3H), 37,3 (1H), 47,0 (1H), 49,8 (1H), 60,8 (1H), 70,2-72,0 (3H), 72,0-73,7 (2H), 74,1-75,5 (1H), 76,6 (1H), 77,6 (1H), 79,1 (1H), 82,1 (1H)

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos analíticos
492		N-ciclopropil-4-[[6-(3-fluorofenoxi)-8-[(2-metoxietil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]-2-metilbenzamida	TR = 12,6 PM _{encontrado} = 4765, PM _{calculado} = 4755, ¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆), δ [ppm] = 04,2-05,0 (2H), 06,0-06,7 (2H), 21,4 (3H), 27,7 (1H), 32,6 (3H), 35,1 (2H), 35,3-35,8 (2H), 61,0 (1H), 70,8-71,9 (3H), 72,5 (1H), 74,3-75,2 (2H), 76,6 (1H), 77,6 (1H), 79,2 (1H), 82,1 (1H)
493		N-ciclopropil-4-[[8-[[3-(dimetilamino)-3-oxopropil]amino]-6-(3-fluorofenoxi)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]-2-metilbenzamida	TR = 12,6 PM _{encontrado} = 5176, PM _{calculado} = 5166,

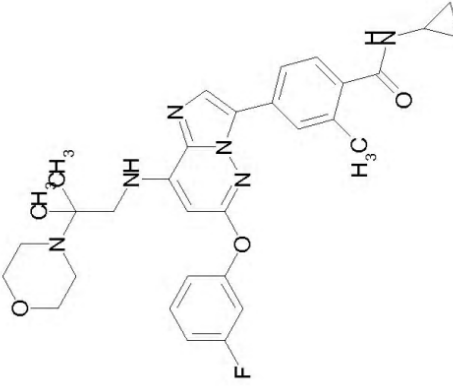
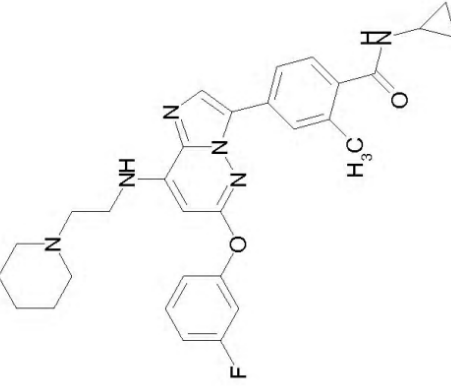
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos analíticos
494		N-ciclopropil-4-[8-((4,4-difluorociclohexil)amino)-6-(3-fluorofenoxi)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]-2-metilbenzamida	TR = 14,5 PM _{encontrado} = 5506, PM _{calculado} = 5496,
495		N-ciclopropil-4-[6-(3-fluorofenoxi)-8-[(oxetan-3-il)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]-2-metilbenzamida	TR = 11,7 PM _{encontrado} = 4885, PM _{calculado} = 4875, ¹ H-RMN (300 MHz, DMSO-d ₆), δ [ppm] = 04,0-05,1 (2H), 05,6-06,9 (2H), 07,5-08,9 (1H), 21,3 (3H), 27,6 (1H), 36,1 (2H), 43,4 (2H), 46,3 (2H), 61,3 (1H), 70,5-72,0 (3H), 72,5 (1H), 74,1-75,4 (1H), 76,5 (1H), 77,5 (1H), 78,5-79,6 (2H), 82,1 (1H)

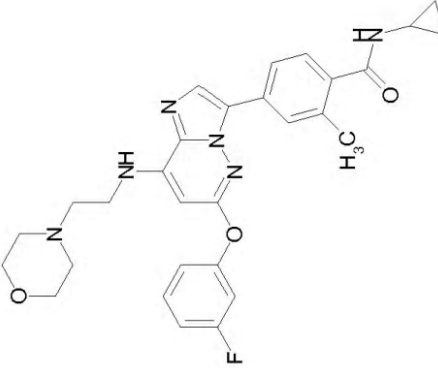
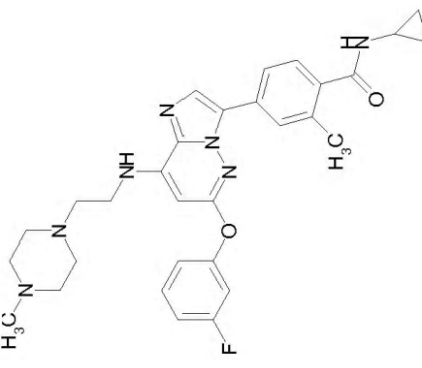
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos analíticos
496		N-ciclopropil-4-((6-(3-fluorofenoxi)-8-((1H-tetrazol-5-ilmetil)amino)imidazol[1,2-b]piridazin-3-il)-2-metilbenzamida	TR = 10,3 PM _{encontrado} = 5005, PM _{calculado} = 4995,
497		N-ciclopropil-4-((2-((2-(dimetilamino)-2-metilpropil)amino)-6-(3-fluorofenoxi)imidazol[1,2-b]piridazin-3-il)-2-metilbenzamida	TR = 09,7 PM _{encontrado} = 5176, PM _{calculado} = 5166,

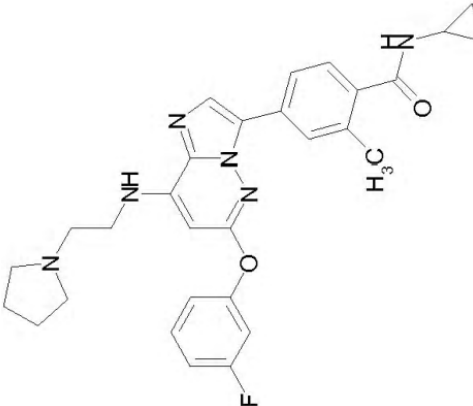
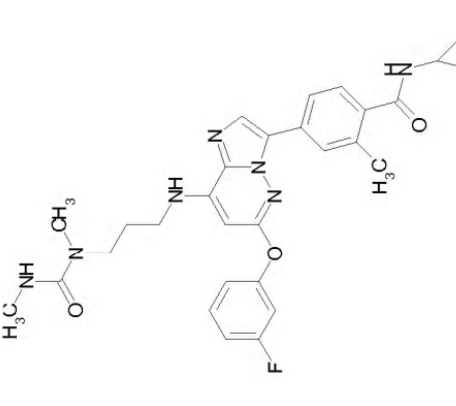
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos analíticos
498		N-ciclopropil-4-[6-(3-fluorofenoxi)-8-[[2-metil-2-(morfolin-4-il)propil]amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]-2-metilbenzamida	TR = 09,9 PM _{encontrado} = 5596, PM _{calculado} = 5586,
499		N-ciclopropil-4-[6-(3-fluorofenoxi)-8-[[2-(piperidin-1-il)etil]amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]-2-metilbenzamida	TR = 09,8 PM _{encontrado} = 5296, PM _{calculado} = 5286,

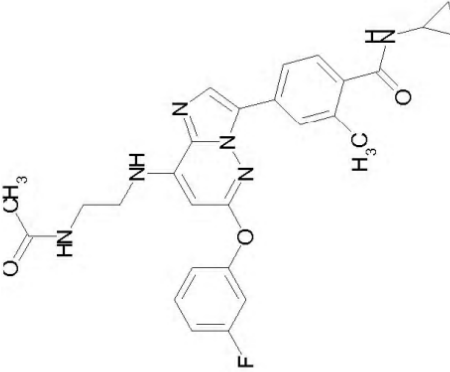
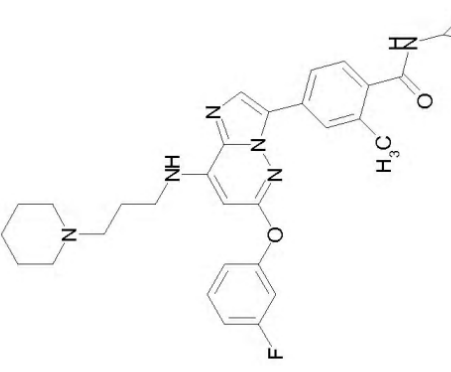
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos analíticos
500		N-ciclopropil-4-[6-(3-fluorofenoxi)-8-[(2-(morfolin-4-il)etil]amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]-2-metilbenzamida	TR = 09,3 PM _{encontrado} = 5316, PM _{calculado} = 5306,
501		N-ciclopropil-4-[6-(3-fluorofenoxi)-8-[(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil]amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]-2-metilbenzamida	TR = 09,6 PM _{encontrado} = 5446, PM _{calculado} = 5436,

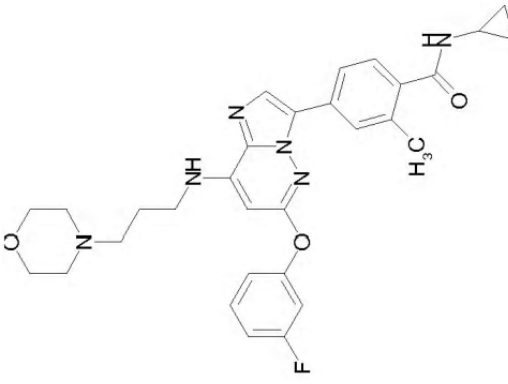
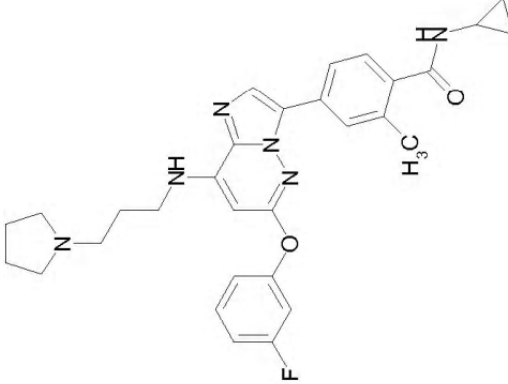
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos analíticos
502		N-ciclopropil-4-[6-(3-fluorofenoxi)-8-{{2-(pirrolidin-1-ii)etil}amino}imidazol[1,2-b]piridazin-3-il]-2-metilbenzamida	TR = 09,6 PM _{encontrado} = 5156, PM _{calculado} = 5146,
503		N-ciclopropil-4-[6-(3-fluorofenoxi)-8-{{3-[metil(metilcarbamoyl)amino]propil}amino}imidazol[1,2-b]piridazin-3-il]-2-metilbenzamida	TR = 11,7 PM _{encontrado} = 5466, PM _{calculado} = 5456,

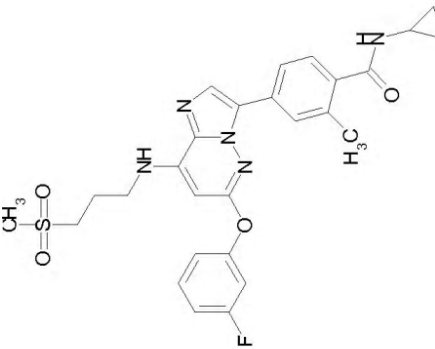
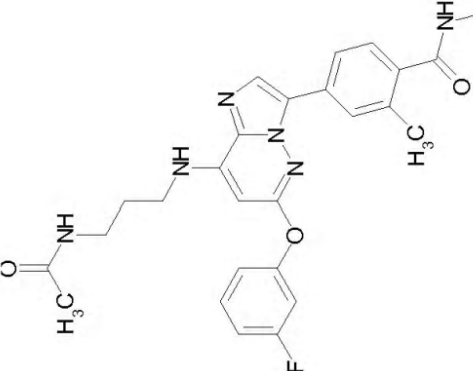
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos analíticos
504		4-[8-{{2-(acetilamino)etil}amino}-6-(3-fluorofenoxi)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]-N-ciclopropil-2-metilbenzamida	TR = 11,0 PM_{encontrado} = 5035, PM_{calculado} = 5025,
505		N-ciclopropil-4-[6-(3-fluorofenoxi)-8-{{3-(piperidin-1-il)propil}amino}imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]-2-metilbenzamida	TR = 10,1 PM_{encontrado} = 5436, PM_{calculado} = 5426,

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos analíticos
506		N-ciclopropil-4-[6-(3-fluorofenoxi)-8-[[3-(morfolin-4-il)propil]amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]-2-metilbenzamida	TR = 09,6 PM _{encontrado} = 5456, PM _{calculado} = 5446,
507		N-ciclopropil-4-[6-(3-fluorofenoxi)-8-[[3-(pirrolidin-1-il)propil]amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]-2-metilbenzamida	TR = 09,8 PM _{encontrado} = 5296, PM _{calculado} = 5286, ¹ H-RMN (300 MHz, DMSO-d ₆), δ [ppm] = 04,3-05,0 (2H), 05,8-06,7 (2H), 16,8 (4H), 17,8 (2H), 21,4 (3H), 24,8-25,4 (2H), 27,6 (1H), 33,6 (6H), 60,4 (1H), 70,6-71,9 (4H), 72,3 (1H), 74,2-75,2 (1H), 76,2-77,0 (1H), 77,6 (1H), 78,2-79,2 (2H), 81,7-82,4 (1H)

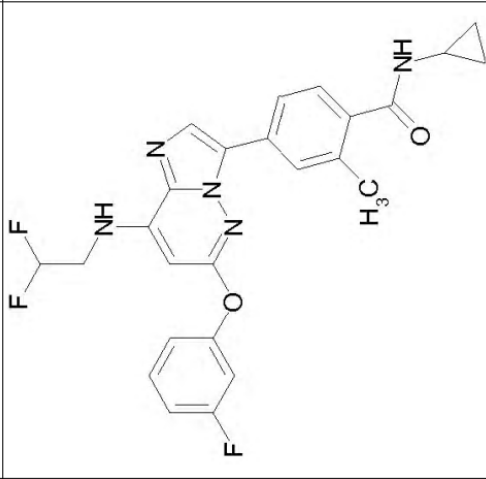
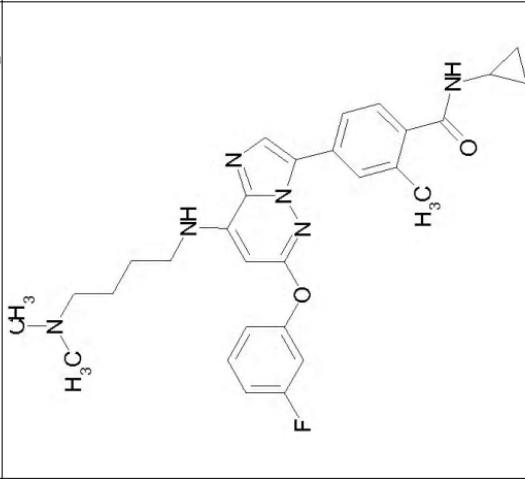
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos analíticos
508		N-ciclopropil-4-[6-(3-fluorofenoxi)-8-[[3-(metilsulfonil)propil]amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]-2-metilbenzamida	TR = 11,5 PM _{encontrado} = 5386, PM _{calculado} = 5376,
509		4-[8-[[3-(acetilamino)propil]amino]-6-(3-fluorofenoxi)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]-N-ciclopropil-2-metilbenzamida	TR = 11,2 PM _{encontrado} = 5176, PM _{calculado} = 5166,

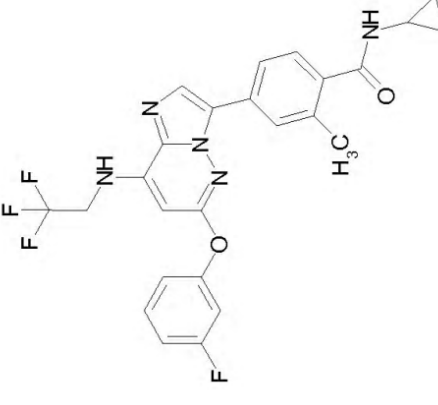
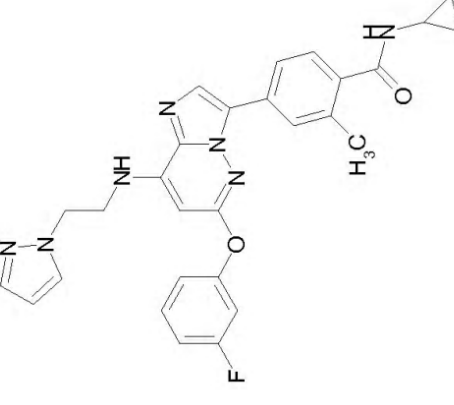
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos analíticos
510		N-ciclopropi-4-[6-(3-fluorofenoxi)-8-(metilamino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]-2-metilbenzamida	TR = 12,6 PM_{encontrado} = 4325, PM_{calculado} = 4315, ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm] = 04,0-05,2 (2H), 05,7-07,3 (2H), 22,0 (3H), 26,9-28,2 (1H), 29,0 (3H), 59,5 (1H), 70,4-72,0 (3H), 72,4 (1H), 74,1-75,5 (1H), 75,9-77,3 (2H), 77,6 (1H), 79,0 (1H), 82,1 (1H)
511		N-ciclopropi-4-[6-(3-fluorofenoxi)-8-{2-(1H-tetrazol-5-il)etil}amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]-2-metilbenzamida	TR = 11,0 PM_{encontrado} = 5145, PM_{calculado} = 5135,

(continuación)

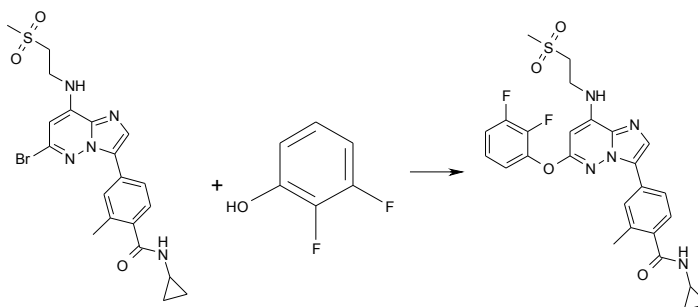
Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos analíticos
512		N-ciclopropil-4-[8-[(2,2-difluoroetil)amino]-6-(3-fluorofenoxi)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]-2-metilbenzamida	TR = 12,8 PM _{encontrado} = 4825, PM _{calculado} = 4815,
513		N-ciclopropil-4-[8-[(4-(dimetilamino)butil)amino]-6-(3-fluorofenoxi)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]-2-metilbenzamida	TR = 09,9 PM _{encontrado} = 5176, PM _{calculado} = 5166,

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos analíticos
514		N-cidopropil-4-[6-(3-fluorofenoxi)-8-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]-2-metilbenzamida	TR = 10,6 PM _{encontrado} = 5005, PM _{calculado} = 4995, ¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆), δ [ppm] = 04,3-05,1 (2H), 05,9-06,9 (2H), 21,4 (3H), 27,2-28,1 (1H), 52,0 (2H), 69,6 (1H), 71,5-72,7 (4H), 73,9 (1H), 75,4 (1H), 76,7 (1H), 77,4 (1H), 81,7 (1H), 82,5 (1H)
515		N-cidopropil-4-[6-(3-fluorofenoxi)-8-[(2-(1H-pirazol-1-il)etil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]-2-metilbenzamida	TR = 12,2 PM _{encontrado} = 5126, PM _{calculado} = 5116,

Ejemplo 516

N-ciclopropil-4-[6-(2,3-difluorofenoxi)-8-[[2-(metilsulfonyl)etil]amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]-2-metilbenzamida

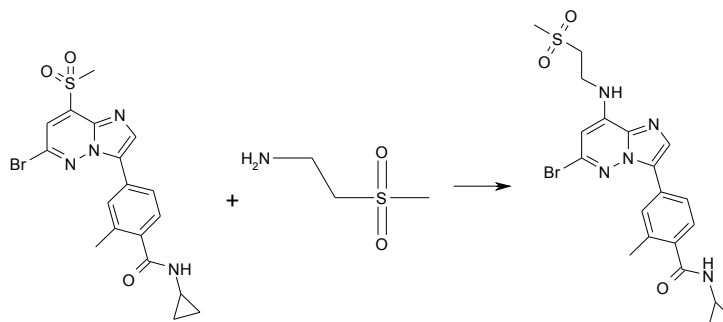


- 5 Se transformaron 147 mg (300 μ mol) de 4-[6-bromo-8-[[2-(metilsulfonyl)etil]amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 516a, de manera análoga al Ejemplo 51 usando 2,3-difluorofenol para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 38 mg (21 %) del compuesto del título.

UPLC-MS: TR = 11,4, PM_{encontrado} = 5426,, PM_{calculado} = 5416,

10 **Ejemplo intermedio 516a**

4-[6-bromo-8-[[2-(metilsulfonyl)etil]amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]-N-ciclopropil-2-metilbenzamida

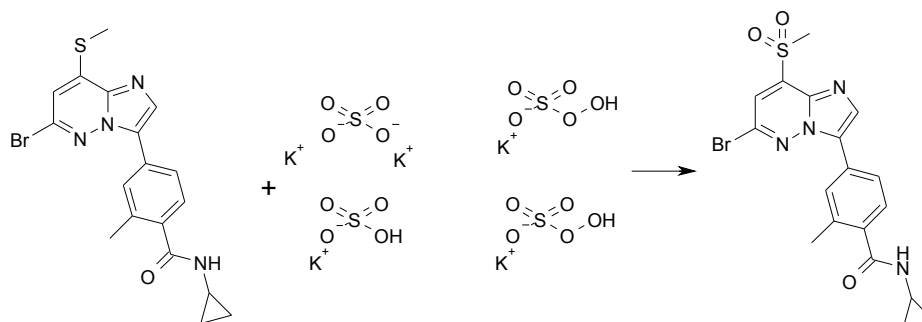


- 15 A una solución en agitación de 1,12 g (2,5 mmol) de 4-[6-bromo-8-(metilsulfonyl)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 516b, en 15 ml de NMP se añadieron 924 mg (7,5 mmol) de 2-(metilsulfonyl)etanamina y 1,94 g (15 mmol) de DIPEA y la mezcla se calentó a 160°C durante 4 h en un bloque de calentamiento. Después del tratamiento posterior y sin purificación adicional se obtuvieron 1,18 g (96 %) del compuesto del título.

UPLC-MS: TR = 09,5, PM_{encontrado} = 4934,, PM_{calculado} = 4924,

Ejemplo intermedio 516b

20 4-[6-bromo-8-(metilsulfonyl)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]-N-ciclopropil-2-metilbenzamida

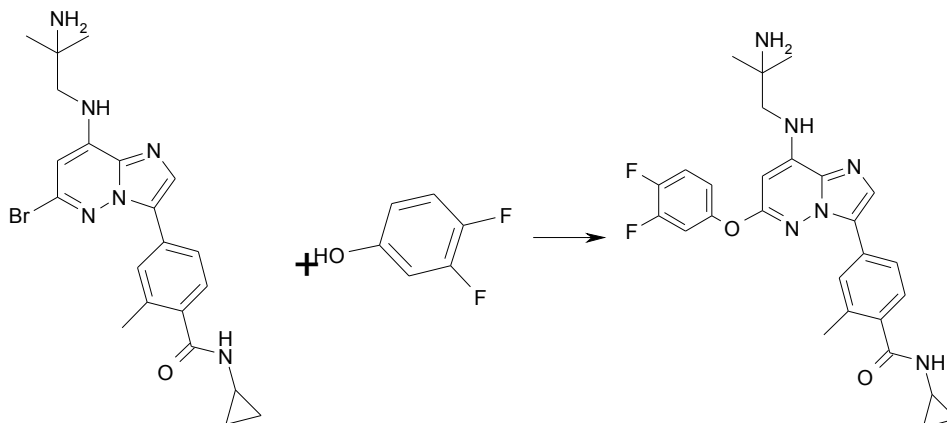


- 25 Se transformaron 12 g (28,8 mmol) de 4-[6-bromo-8-(metilsulfonyl)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 486b, de manera análoga al Ejemplo intermedio 486a para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 8,61 g (59 %) del compuesto del título.

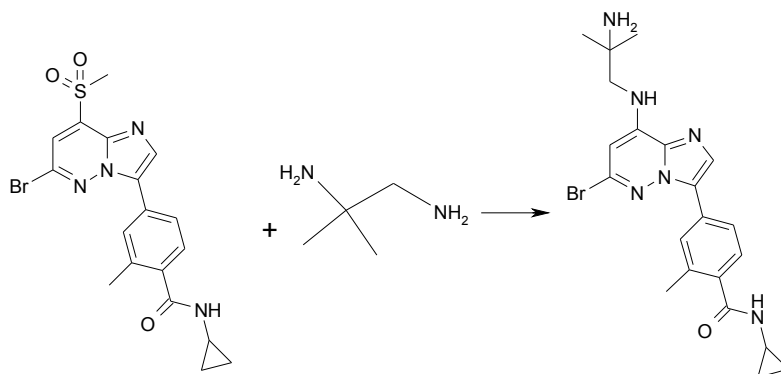
UPLC-MS: TR = 09,8, PM_{encontrado} = 4504,, PM_{calculado} = 4494,

Los siguientes ejemplos de compuestos se prepararon de manera análoga al procedimiento descrito para el ejemplo 516 usando el bloque molecular fenol o anilina apropiado [los datos de CL-EM como por ejemplo tiempo de retención (TA en min) o pico de masa observada se recogieron usando el Procedimiento CL-EM A salvo que se especifique lo contrario]:

Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos analíticos
517		N-ciclopropil-4-[6-(5-fluoro-2-metilfenoxi)-8-{{2-(metilsulfonil)etil}amino}imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]-2-metilbenzamida	TR = 11,7 PM _{encontrado} = 5386, PM _{calculado} = 5376,
518		N-ciclopropil-4-[6-(3-fluoro-4-metoxifenoxi)-8-{{2-(metilsulfonil)etil}amino}imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]-2-metilbenzamida	TR = 13,3 PM _{encontrado} = 5546, PM _{calculado} = 5536, ¹ H-RMN (300 MHz, DMSO-d ₆), δ [ppm]= 04,3-05,1 (2H), 05,9-06,8 (2H), 21,2 (3H), 27,7 (1H), 30,5 (3H), 34,9 (2H), 37,3-38,1 (2H), 38,4 (3H), 61,3 (1 H), 70,7 (1H), 71,7 (1H), 71,9-72,6 (1H), 73,0 (1 H), 74,9-76,9 (2H), 77,7 (1H), 79,2 (1H), 82,0 (1H)
519		N-ciclopropil-4-[6-(2-fluoro-4-metoxifenoxi)-8-{{2-(metilsulfonil)etil}amino}imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]-2-metilbenzamida	TR = 11,2 PM _{encontrado} = 5546, PM _{calculado} = 5536, ¹ H-RMN (500 MHz, DMSO-d ₆), δ [ppm]= 04,9-05,3 (2H), 06,6-07,1 (2H), 21,3 (3H), 28,1 (1H), 31,1 (3H), 35,5 (2H), 38,2 (5H), 62,5 (1H), 68,9 (1H), 71,1 (1H), 71,9 (1 H), 73,8 (1H), 76,6 (1H), 77,4-77,9 (2H), 79,9 (1H), 82,6 (1H)

Ejemplo 520**4-{8-[(2-amino-2-metilpropil)amino]-6-(3,4-difluorofenoxi)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida**

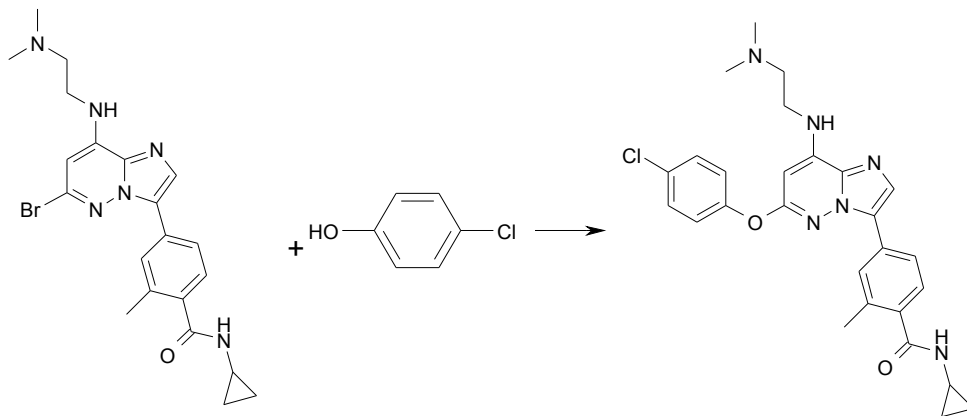
- 5 Se transformaron 78 mg (171 μ mol) de 4-{8-[(2-amino-2-metilpropil)amino]-6-bromoimidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 520a, de manera análoga al Ejemplo 51 usando 2,3-difluorofenol para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 8 mg (8 %) del compuesto del título.
 UPLC-MS: TR = 09,7 PM_{encontrado} = 5075, PM_{calculado} = 5065,

10 Ejemplo intermedio 520a**4-{8-[(2-amino-2-metilpropil)amino]-6-bromoimidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida**

- 15 Se transformaron 449 mg (1 mmol) de 4-{6-bromo-8-(metilsulfonil)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 516b, de manera análoga al Ejemplo intermedio 516a usando 2-metilpropan-1,2-diamina para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 395 mg (86 %) del compuesto del título.
 UPLC-MS: TR = 07,5, PM_{encontrado} = 4584,, PM_{calculado} = 4574,. ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm]= 04,6-05,3 (2H), 06,2-06,9 (2H), 10,7 (6H), 23,5 (3H), 28,0 (1 H), 31,6 (2H), 65,0 (1H), 73,6 (1H), 78,5 (1H), 79,1 (1H), 79,3-79,6 (1H), 82,9 (1H)

- 20 Los siguientes ejemplos de compuestos se prepararon de manera análoga al procedimiento descrito para el ejemplo 520 usando el bloque molecular fenol o anilina apropiado [los datos de CL-EM como por ejemplo tiempo de retención (TA en min) o pico de masa observada se recogieron usando el Procedimiento CL-EM A salvo que se especifique lo contrario]:

Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos analíticos
521		4-{8-[(2-amino-2-metilpropil)amino]-6-(4-clorofenoxi)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida	TR = 09,7 PM _{encontrado} = 5060, PM _{calculado} = 5050, ¹ H-RMN (300 MHz, DMSO-d ₆), δ [ppm] = 04,4-05,2 (2H), 05,9-06,8 (2H), 11,2 (6H), 21,4 (3H), 27,7 (1H), 32,7 (3H), 62,0 (1H), 71,1-72,2 (3H), 73,4 (1H), 74,6-76,1 (2H), 76,2-76,8 (1H), 77,4 (1H), 79,2 (1H), 82,3 (1H)
522 (Ejemplo de referencia)		4-{8-[(2-amino-2-metilpropil)amino]-6-(piridin-3-iloxi)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida	TR = 07,6 PM _{encontrado} = 4726, PM _{calculado} = 4716, ¹ H-RMN (300 MHz, DMSO-d ₆), δ [ppm] = 04,3-05,0 (2H), 05,9-06,8 (2H), 11,4 (6H), 21,2 (3H), 27,6 (1H), 33,0 (3H), 62,7 (1H), 71,4 (1H), 74,0 (1H), 75,1 (1H), 75,8-76,4 (1H), 76,9 (1H), 77,6-78,2 (1H), 79,2 (1H), 82,1 (1H), 84,9 (1H), 85,7 (1H)

Ejemplo 523**4-[6-(4-clorofenoxi)-8-{[2-(dimetilamino)etil]amino}imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]-N-ciclopropil-2-metilbenzamida**

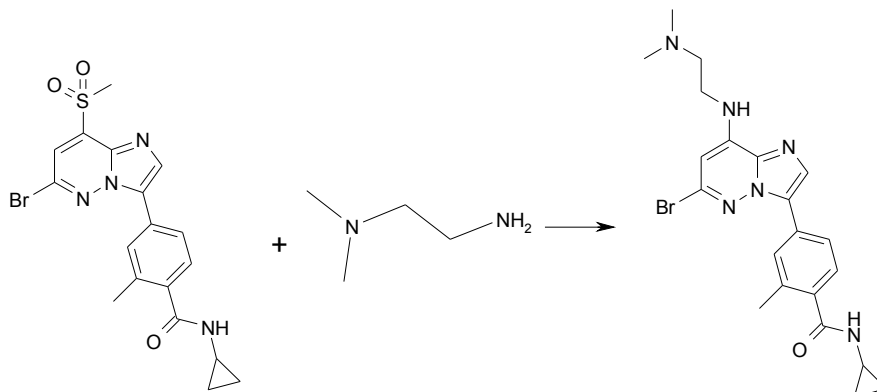
5

Se transformaron 68 mg (150 μmol) de 4-[6-bromo-8-{[2-(dimetilamino)etil]amino}imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 523a, de manera análoga al Ejemplo 51 usando 4-clorofenol para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 20 mg (27 %) del compuesto del título.

10 UPLC-MS: TR = 09,7, PM_{encontrado} = 5060, PM_{calculado} = 5050, ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm] = 04,7 (2H), 05,9-06,8 (2H), 21,2 (3H), 21,8 (6H), 25,2 (2H), 27,6 (1H), 33,9 (2H), 60,6 (1H), 71,3-72,5 (2H), 72,7-73,5 (2H), 74,6-75,4 (2H), 76,3 (1H), 77,2 (1H), 79,0 (1H), 82,2 (1H)

Ejemplo intermedio 523a

4-(6-bromo-8-[[2-(dimetilamino)etil]amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-N-ciclopropil-2-metilbenzamida



Se transformaron 449 mg (1 mmol) de 4-[6-bromo-8-(metilsulfonil)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 516b, de manera análoga al Ejemplo intermedio 516a usando N,N-dimetiletan-1,2-diamina para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 367 mg (80 %) del compuesto del título.

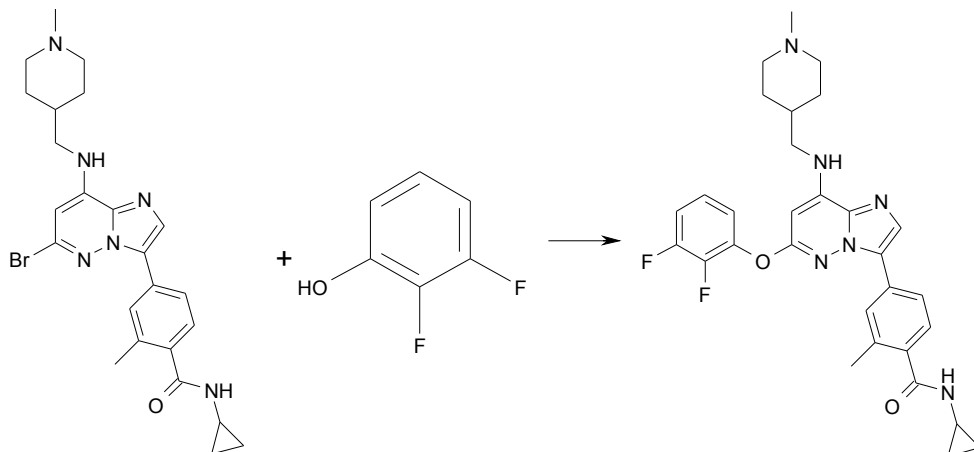
UPLC-MS: TR = 07,0, PM_{encontrado} = 4584,, PM_{calculadoulado} = 4574,, ¹H-RMN (300 MHz,DMSO-d₆), δ [ppm]= 05,0 (2H), 06,5 (2H), 21,7 (6H), 23,5 (3H), 25,1 (2H), 28,0 (1H), 33,9 (2H), 63,8 (1H), 73,6 (1H), 74,4-75,0 (1H), 78,4 (1H), 79,1 (1H), 79,4 (1H), 82,8 (1H)

Los siguientes ejemplos de compuestos se prepararon de manera análoga al procedimiento descrito para el ejemplo 523 usando el bloque molecular fenol o anilina apropiado [los datos de CL-EM como por ejemplo tiempo de retención (TA en min) o pico de masa observada se recogieron usando el Procedimiento CL-EM A salvo que se especifique lo contrario]:

Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos analíticos
524 (Ejemplo de referencia)		N-ciclopropil-4-[8-[[2-(dimetilamino)etil]amino]-6-(piridin-3-iloxi)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]-2-metilbenzamida	TR = 07,4 PM _{encontrado} = 4726, PM _{calculado} = 4716, ¹ H-RMN (300 MHz,DMSO-d ₆), δ [ppm]= 04,3-05,0 (2H), 05,9-06,7 (2H), 21,2 (3H), 22,0 (6H), 24,9-25,9 (2H), 27,6 (1H), 33,7-34,7 (2H), 61,1 (1H), 71,3 (1H), 72,6 (1H), 75,1 (1H), 75,7-76,4 (1H), 76,8 (1H), 78,0 (1H), 78,8-79,2 (1H), 82,1 (1H), 84,9 (1H), 85,7 (1H)
525		N-ciclopropil-4-[6-(3,4-difluorofenoxi)-8-[[2-(dimetilamino)etil]amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]-2-metilbenzamida	TR = 09,5 PM _{encontrado} = 5075, PM _{calculado} = 5065,

Ejemplo 526

N-ciclopropil-4-[6-(2,3-difluorofenoxi)-8-[[1-(1-metilpiperidin-4-il)metil]amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]-2-metilbenzamida

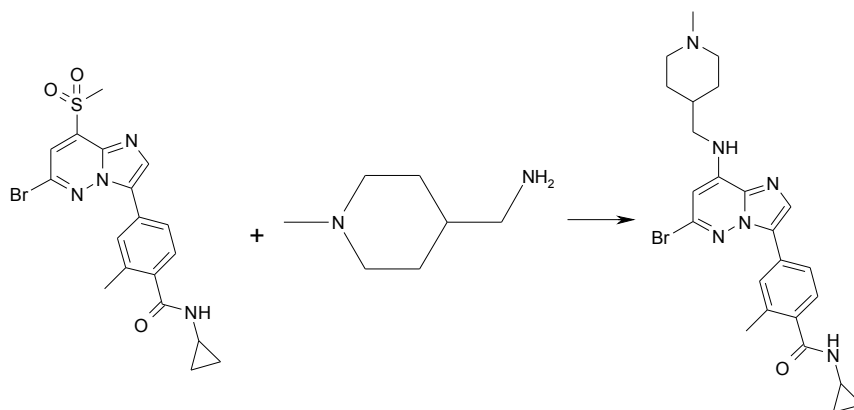


- 5 Se transformaron 90 mg (181 μ mol) de 4-(6-bromo-8-[[1-(1-metilpiperidin-4-il)metil]amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 526a, de manera análoga al Ejemplo 51 usando 2,3-difluorofenol para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 16 mg (15 %) del compuesto del título.

10 UPLC-MS: TR = 09,7, $PM_{\text{encontrado}}$ = 5476,, $PM_{\text{calculado}}$ = 5466,. $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz,DMSO- d_6), δ [ppm]= 04,1-05,2 (2H), 05,8-06,9 (2H), 12,0 (2H), 16,7 (3H), 18,0 (2H), 21,1 (6H), 26,7-28,2 (3H), 32,2 (2H), 61,6 (1 H), 66,9-68,1 (1 H), 71,3 (1 H), 72,6-73,4 (2H), 74,2 (1H), 75,9 (1H), 76,7 (1H), 77,9 (1H), 79,2 (1H), 82,2 (1H).

Ejemplo intermedio 526a

4-(6-bromo-8-[[1-(1-metilpiperidin-4-il)metil]amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-N-ciclopropil-2-metilbenzamida



- 15 Se transformaron 449 mg (1 mmol) de 4-[6-bromo-8-(metilsulfonil)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 516b, de manera análoga al Ejemplo intermedio 516a usando 1-(1-metilpiperidin-4-il)metanamina para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 460 mg (92 %) del compuesto del título.

20 UPLC-MS: TR = 07,6, $PM_{\text{encontrado}}$ = 4985,, $PM_{\text{calculado}}$ = 4975,. $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz,DMSO- d_6), δ [ppm]= 04,6-05,3 (2H), 06,1-07,0 (2H), 11,8 (2H), 15,3-16,8 (3H), 17,5 (2H), 20,8 (3H), 23,4 (3H), 26,3-27,6 (2H), 28,0 (1H), 31,8 (2H), 63,8 (1H), 73,6 (1H), 78,4 (1H), 78,7-79,8 (3H), 82,8 (1H)

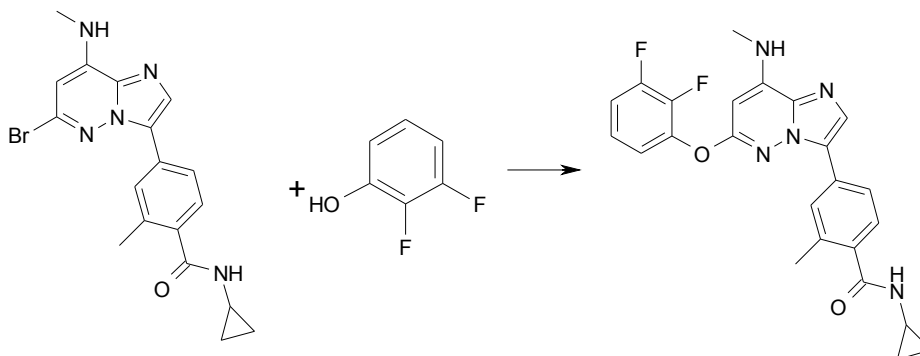
Los siguientes ejemplos de compuestos se prepararon de manera análoga al procedimiento descrito para el ejemplo 526 usando el bloque molecular fenol o anilina apropiado [los datos de CL-EM como por ejemplo tiempo de retención (TA en min) o

pico de masa observada se recogieron usando el Procedimiento CL-EM A salvo que se especifique lo contrario]:

Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos analíticos
527 (Ejemplo de referencia)		N-ciclopropil-2-metil-4-[8- {[(1-metilpiperidin-4- il)metil]amino}-6-(piridin-3- iloxi)imidazo[1,2- b]piridazin-3-il]benzamida	TR = 07,7 PM _{encontrado} = 5126, PM _{calculado} = 5116, ¹ H-RMN (300 MHz, DMSO-d ₆), δ [ppm]= 04,3-05,0 (2H), 05,9-06,8 (2H), 12,1 (2H), 16,7 (3H), 18,5 (2H), 21,2 (3H), 21,4 (3H), 27,0-28,1 (3H), 32,2 (2H), 61,1 (1H), 71,3 (1H), 75,1 (1H), 75,6-76,2 (1H), 76,8 (1H), 77,4 (1H), 77,8-78,3 (1H), 79,0 (1H), 81,8-82,3 (1H), 84,8 (1H), 85,7 (1H)

Ejemplo 528

N-ciclopropil-4-[6-(2,3-difluorofenoxi)-8-(metilamino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]-2-metilbenzamida



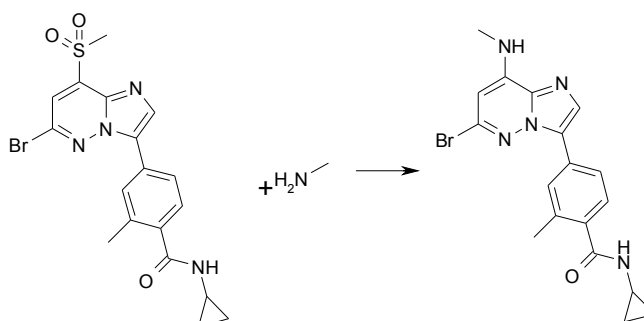
5

Se transformaron 80 mg (200 μmol) de 4-[6-bromo-8-(metilamino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 528a, de manera análoga al Ejemplo 51 usando 2,3-difluorofenol para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 18 mg (14 %) del compuesto del título.

10 UPLC-MS: TR = 12,7, PM_{encontrado} = 4505,, PM_{calculado} = 449.

Ejemplo intermedio 528a

4-[6-bromo-8-(metilamino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]-N-ciclopropil-2-metilbenzamida



15 Se transformaron 1123 mg (2,5 mmol) de 4-[6-bromo-8-(metilsulfonil)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 516b, de manera análoga al Ejemplo intermedio 516a usando metanamina para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 1000 mg (100 %) del compuesto del título.

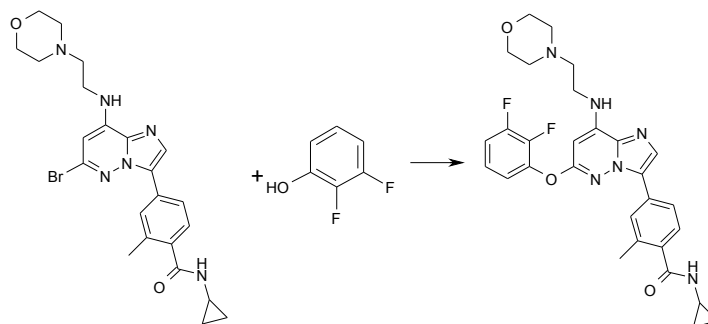
UPLC-MS: TR = 10,8, PM_{encontrado} = 4013,, PM_{calculado} = 4003,.

Los siguientes ejemplos de compuestos se prepararon de manera análoga al procedimiento descrito para el ejemplo 528 usando el bloque molecular fenol o anilina apropiado [los datos de CL-EM como por ejemplo tiempo de retención (TA en min) o pico de masa observada se recogieron usando el Procedimiento CL-EM A salvo que se especifique lo contrario]:

Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos analíticos
529		N-ciclopropil-4-[6-(3,4-difluorofenoxy)-8-(metilamino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]-2-metilbenzamida	TR = 12,7 PM _{encontrado} = 4505, PM _{calculado} = 4495,
530		N-ciclopropil-4-[6-(5-fluoro-2-metilfenoxi)-8-(metilamino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]-2-metilbenzamida	TR = 13,1 PM _{encontrado} = 4465, PM _{calculado} = 4455,
531		N-ciclopropil-2-metil-4-[8-(metilamino)-6-[2-(metilamino)fenoxy]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]benzamida	TR = 09,7 PM _{encontrado} = 4435, PM _{calculado} = 4425, ¹ H-RMN (400 MHz,DMSO-d ₆), δ [ppm]= 05,1-05,6 (2H), 06,5-07,0 (2H), 23,6 (3H), 26,1 (3H), 28,3 (1H), 32,9 (3H), 51,6 (1H), 68,4-69,0 (1H), 69,9 (2H), 71,5-72,3 (2H), 73,3 (1H), 78,2 (1H), 80,6 (1H), 81,2 (1H), 82,6 (1H)
532 (Ejemplo de referencia)		N-ciclopropil-4-[6-[(2-hidroxifenil)(metil)amino]-8-(metilamino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]-2-metilbenzamida	TR = 12,1 PM _{encontrado} = 4435, PM _{calculado} = 4425,
533 (Ejemplo de referencia)		N-ciclopropil-4-[6-[(5-fluoropiridin-3-il)oxi]-8-(metilamino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]-2-metilbenzamida	TR = 10,6 PM _{encontrado} = 4335, PM _{calculado} = 4325,
534		N-ciclopropil-4-[6-(2-fluoro-4-metoxifenoxy)-8-(metilamino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]-2-metilbenzamida	TR = 12,4 PM _{encontrado} = 4625, PM _{calculado} = 4615,

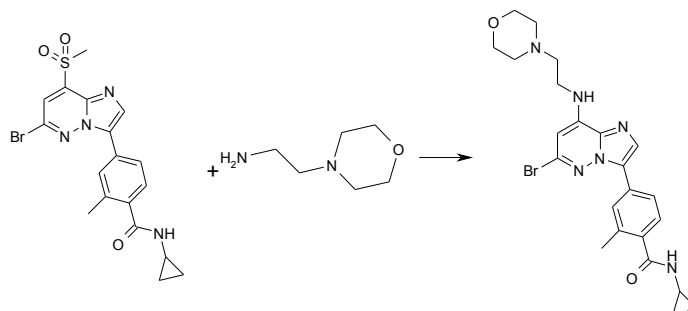
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos analíticos
535		N-ciclopil-4-[6-(3-fluoro-4-metoxifenoxi)-8-(metilamino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]-2-metilbenzamida	TR = 12,3 PM _{encontrado} = 4625, PM _{calculado} = 4615, ¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆), δ [ppm]= 04,4-05,0 (2H), 06,1-06,7 (2H), 21,2 (3H), 27,4-28,1 (1H), 29,0 (3H), 38,4 (3H), 59,1 (1H), 70,3-70,8 (1H), 71,7 (1H), 71,9-72,5 (1H), 72,9 (1H), 76,1 (1H), 76,5 (1 H), 77,8 (1H), 78,9 (1H), 82,0 (1H)

Ejemplo 536**N-ciclopil-4-[6-(2,3-difluorofenoxi)-8-{2-(morfolin-4-il)etil}amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]-2-metilbenzamida**

Se transformaron 100 mg (200 μmol) de 4-(6-bromo-8-{2-(morfolin-4-il)etil}amino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-N-ciclopil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 536a, de manera análoga al Ejemplo 51 usando 2,3-difluorofenol para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 25 mg (21 %) del compuesto del título.

UPLC-MS: TR = 09,3, PM_{encontrado} = 5496, PM_{calculado} = 5486, ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm]= 04,4-05,0 (2H), 06,0-06,7 (2H), 21,1 (3H), 24,6 (4H), 26,1 (2H), 27,7 (1 H), 34,6 (2H), 35,7 (4H), 61,7 (1 H), 71,4 (1 H), 72,7-73,4 (2H), 73,9-74,6 (2H), 75,9 (1 H), 76,7 (1 H), 79,3 (1 H), 81,1 (1 H), 82,3 (1 H)

Ejemplo intermedio 536a**4-(6-bromo-8-{2-(morfolin-4-il)etil}amino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-N-ciclopil-2-metilbenzamida**

Se transformaron 1123 mg (2,5 mmol) de 4-[6-bromo-8-(metilsulfonil)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-N-ciclopil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 516b, de manera análoga al Ejemplo intermedio 516a usando 2-(morfolin-4-il)etanamina para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 1360 mg (108 %) del compuesto del título.

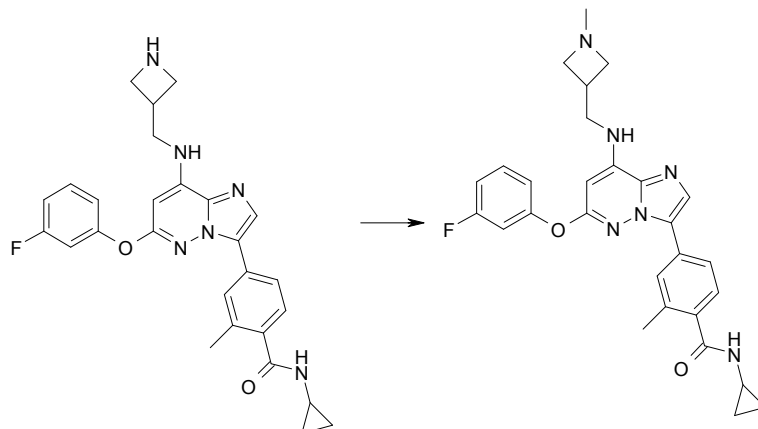
UPLC-MS: TR = 07,4, PM_{encontrado} = 5004, PM_{calculado} = 4994,.

Los siguientes ejemplos de compuestos se prepararon de manera análoga al procedimiento descrito para el ejemplo 536 usando el bloque molecular fenol o anilina apropiado [los datos de CL-EM como por ejemplo tiempo de retención (TA en min) o pico de masa observada se recogieron usando el Procedimiento CL-EM A salvo que se especifique lo contrario]:

Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos analíticos
537		N-ciclopropil-4-[6-(5-fluoro-2-metilfenoxi)-8-[[2-(morfolin-4-il)etil]aminolimidazo[1,2-b]piridazin-3-il]-2-metilbenzamida	TR = 09,5 PM _{encontrado} = 5456, PM _{calculado} = 5446, ¹ H-RMN (300 MHz, DMSO-d ₆), δ [ppm] = 04,4-05,1 (2H), 06,0-06,7 (2H), 21,1 (6H), 24,0-24,9 (4H), 25,9 (2H), 27,7 (1H), 33,8-34,9 (2H), 35,3-36,0 (4H), 60,9 (1H), 70,6 (1H), 71,1-72,0 (2H), 72,7 (1H), 73,2-73,9 (1H), 75,8-76,4 (1H), 77,1 (1H), 79,1 (1H), 82,0 (1H)
538		N-ciclopropil-2-metil-4-(6-[2-(metilamino)fenoxi]-8-[[2-(morfolin-4-il)etil]amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)benzamida	TR = 08,5 PM _{encontrado} = 5426, PM _{calculado} = 5416,
539 (Ejemplo de referencia)		N-ciclopropil-4-(6-[(2-hidroxifenil)(metil)amino]-8-[[2-(morfolin-4-il)etil]amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-2-metilbenzamida	TR = 08,1 PM _{encontrado} = 5426, PM _{calculado} = 5416, ¹ H-RMN (300 MHz, CDCl ₃), δ [ppm] = 07,0 (2H), 08,9 (2H), 23,8 (7H), 25,2 (2H), 29,8 (3H), 33,0 (2H), 37,1 (4H), 50,6 (1H), 59,2 (1H), 64,2 (1H), 68,9-69,9 (1H), 71,0 (2H), 72,2 (3H), 76,5 (1H), 77,8 (1H), 79,0 (1H)
540		N-ciclopropil-4-[6-(3,4-difluorofenoxi)-8-[[2-(morfolin-4-il)etil]amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]-2-metilbenzamida	TR = 09,4 PM _{encontrado} = 5496, PM _{calculado} = 5486,
541 (Ejemplo de referencia)		N-ciclopropil-4-(6-[(5-fluoropiridin-3-il)oxi]-8-[[2-(morfolin-4-il)etil]amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-2-metilbenzamida	TR = 10,6 PM _{encontrado} = 5326, PM _{calculado} = 5316, ¹ H-RMN (300 MHz, DMSO-d ₆), δ [ppm] = 04,4-05,2 (2H), 05,9-06,8 (2H), 21,4 (3H), 23,9-24,4 (4H), 25,8 (2H), 27,3-28,1 (1H), 34,5 (2H), 35,1-35,9 (4H), 61,4 (1H), 71,7 (1H), 74,1 (1H), 75,9-76,4 (1H), 77,0 (1H), 79,1 (1H), 79,8 (1H), 82,2 (1H), 85,0 (1H), 85,4 (1H)

Ejemplo 542

3-[(3-[4-(ciclopropilcarbamoil)-3-metilfenil]-6-(3-fluorofenoxi)imidazo[1,2-b]piridazin-8-il)amino)metil]azetidín-1-carboxilato de *tert*-butilo

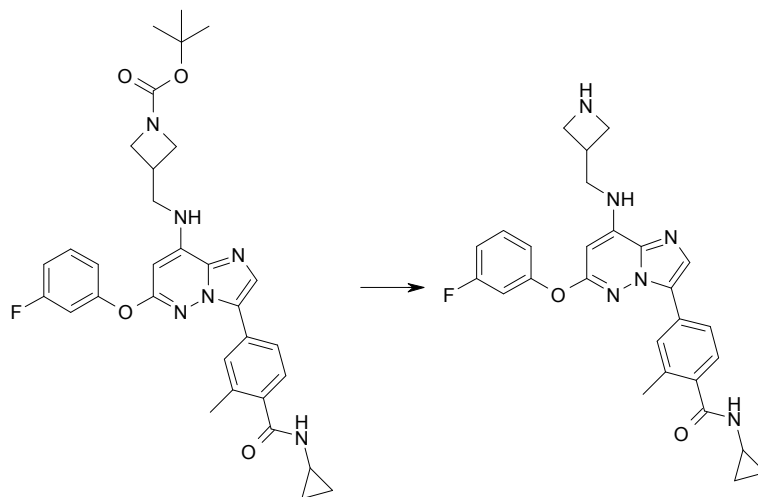


5 A una solución en agitación de 10 mg (21 μ mol) de 4-{8-[(azetidín-3-ilmetil)amino]-6-(3-fluorofenoxi)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 542a, en 1 ml de DCE se le añadieron 1,2 mg (42 μ mol) de formaldehído, 44 mg (204 μ mol) de triacetoxiborhidruro de sodio y 24 μ l de (411 μ mol) de HOAc a temperatura ambiente. Después de 72h la mezcla se sometió a tratamiento posterior y se purificó para dar 2 mg (18 %) del compuesto del título.

10 UPLC-MS: TR = 09,3, PM_{encontrado} = 5016,, PM_{calculado} = 5006,. ¹H-RMN (300 MHz,DMSO-d₆), δ [ppm]= 04,3-05,0 (2H), 05,9-06,7 (2H), 21,4 (3H), 23,0 (3H), 27,7 (1 H), 31,5 (3H), 34,0 (2H), 35,1 (2H), 60,8 (1 H), 70,7-71,9 (2H), 72,4 (1 H), 74,7 (1 H), 76,6 (1 H), 77,6 (1H), 78,2 (1H), 79,1 (1H), 81,8-82,6 (2H)

Ejemplo intermedio 542a

15 3-[(3-[4-(ciclopropilcarbamoil)-3-metilfenil]-6-(3-fluorofenoxi)imidazo[1,2-b]piridazin-8-il)amino)metil]azetidín-1-carboxilato de *tert*-butilo

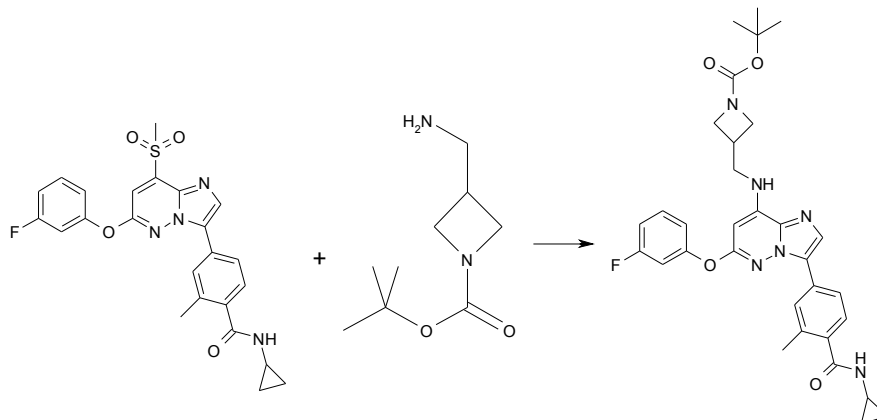


20 A una solución en agitación de 43 mg (74 μ mol) de 3-[(3-[4-(ciclopropilcarbamoil)-3-metilfenil]-6-(3-fluorofenoxi)imidazo[1,2-b]piridazin-8-il)amino)metil]azetidín-1-carboxilato de *tert*-butilo, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 542b, en 3 ml de DCM se le añadió 1 ml de TFA y dos gotas de agua a temperatura ambiente. Después de 1h la mezcla se sometió a tratamiento posterior para dar 34 mg (93 %) del compuesto del título.

UPLC-MS: TR = 08,2, PM_{encontrado} = 4875,, PM_{calculado} = 4865,.

Ejemplo intermedio 542b

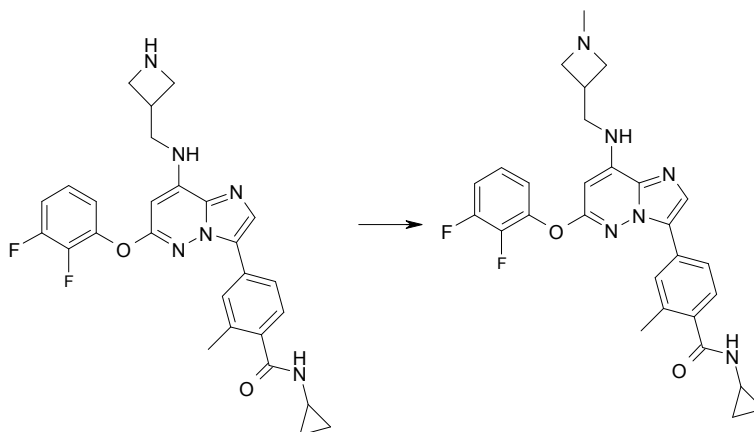
3-[[{3-[4-(ciclopropilcarbamoil)-3-metilfenil]-6-(3-fluorofenoxi)imidazo[1,2-b]piridazin-8-il]amino)metil]azetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



- 5 Se transformaron 192 mg (400 μ mol) de N-ciclopropil-4-[6-(3-fluorofenoxi)-8-(metilsulfonil)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 486a, de manera análoga al Ejemplo 486 usando 3-(aminometil)azetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 43 mg (18 %) del compuesto del título.
UPLC-MS: TR = 13,6, PM_{encontrado} = 5877,, PM_{calculado} = 5867,.

10 Ejemplo 543

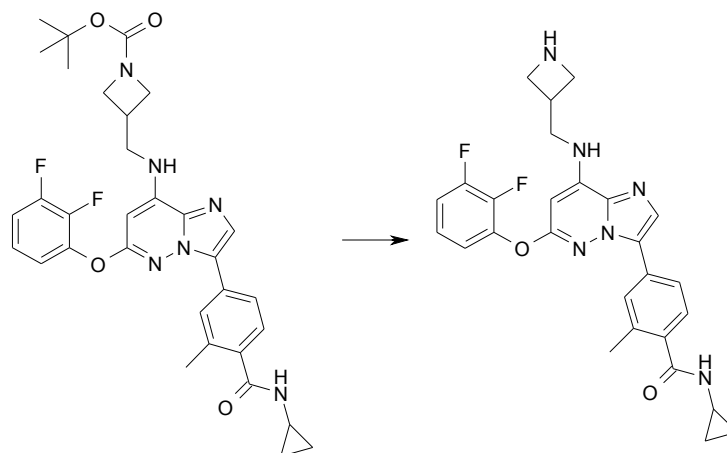
N-ciclopropil-4-[6-(2,3-difluorofenoxi)-8-[[{(1-metilazetidin-3-il)metil]amino}imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]-2-metilbenzamida



- 15 Se transformaron 10 mg (21 μ mol) de 4-{8-[(azetidin-3-ilmetil)amino]-6-(2,3-difluorofenoxi)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 543a, de manera análoga al Ejemplo 542 para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 0,8 mg (6 %) del compuesto del título.
UPLC-MS: TR = 09,4, PM_{encontrado} = 5196,, PM_{calculado} = 5186,.

Ejemplo intermedio 543a

4-{8-[(azetidin-3-ilmetil)amino]-6-(2,3-difluorofenoxi)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida

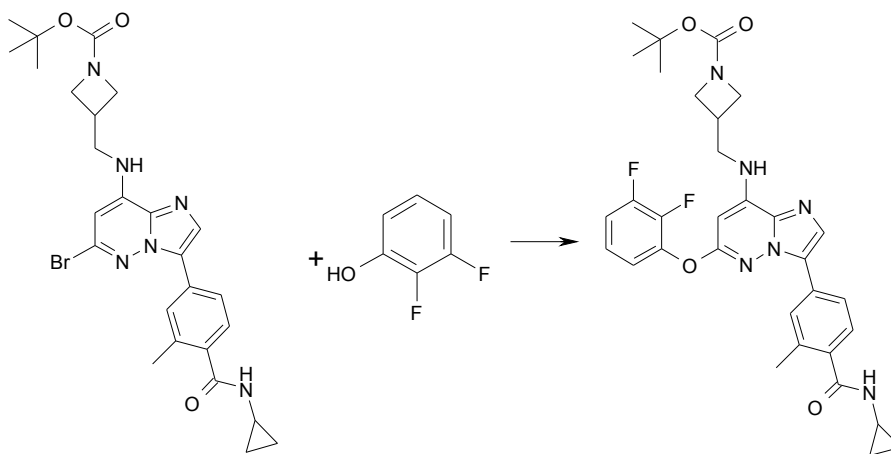


Se transformaron 120 mg (200 μ mol) de 3-[(3-[4-(ciclopropilcarbamoyl)-3-metilfenil]-6-(2,3-difluorofenoxi)imidazo[1,2-b]piridazin-8-il)amino)metil]azetidin-1-carboxilato de *tert*-butilo, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 543b, de manera análoga al Ejemplo intermedio 542a para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 13 mg (13 %) del compuesto del título.

UPLC-MS: TR = 09,2, PM_{encontrado} = 5055, PM_{calculado} = 5045, $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6), δ [ppm] = 04,4-05,0 (2H), 06,0-06,8 (2H), 21,1 (3H), 27,2-28,1 (1H), 30,8-31,8 (1H), 35,9 (2H), 36,6-37,4 (2H), 39,1 (2H), 62,6 (1H), 67,4 (2H), 69,3 (1H), 71,4 (1H), 72,6-73,4 (1H), 74,3 (1H), 75,9 (1H), 76,7 (1H), 79,4 (1H), 79,9 (1H), 82,1 (1H)

Ejemplo intermedio 543b

3-[(3-[4-(ciclopropilcarbamoyl)-3-metilfenil]-6-(2,3-difluorofenoxi)imidazo[1,2-b]piridazin-8-il)amino)metil]azetidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

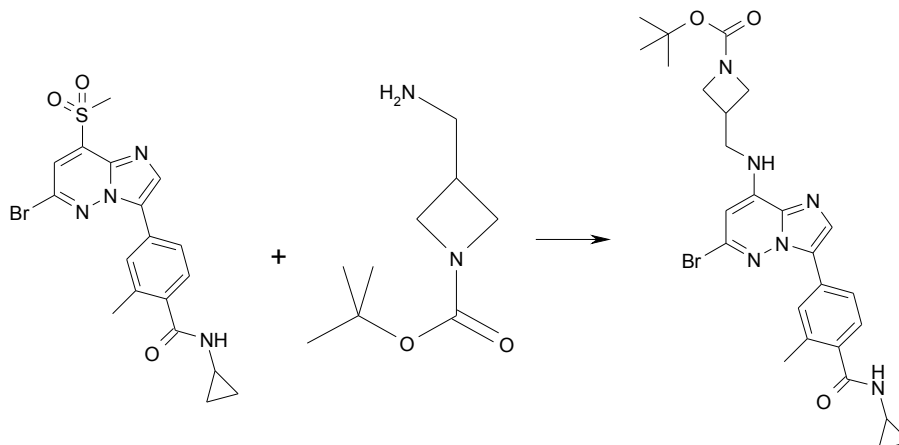


Se transformaron 195 mg (200 μ mol) de 3-[(6-bromo-3-[4-(ciclopropilcarbamoyl)-3-metilfenil]imidazo[1,2-b]piridazin-8-il)amino)metil]azetidin-1-carboxilato de *tert*-butilo, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 543c, de manera análoga al Ejemplo 51 usando 2,3-difluorofenol y el producto se usó sin someterse a tratamiento posterior en la siguiente etapa.

UPLC-MS: TR = 01,37, PM_{encontrado} = 6057, PM_{calculado} = 6057,.

Ejemplo intermedio 543c

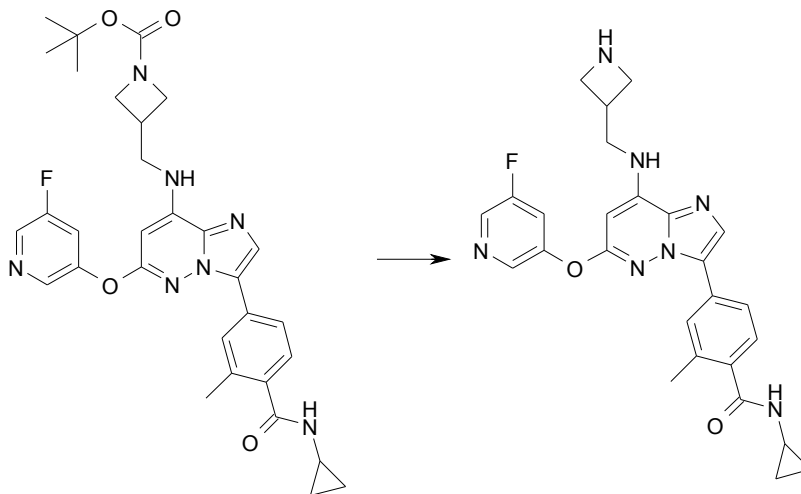
3-[(6-bromo-3-[4-(ciclopropilcarbamoil)-3-metilfenil]imidazo[1,2-b]piridazin-8-il)amino)metil]azetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



- 5 Se transformaron 1348 mg (3 mmol) de 4-[6-bromo-8-(metilsulfonil)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 516a, de manera análoga al Ejemplo 516 para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 1,67 g (100 %) del compuesto del título.
UPLC-MS: TR = 12,8, PM_{encontrado} = 5565,, PM_{calculado} = 5555,

Ejemplo de referencia 544

- 10 **4-{8-[(azetidin-3-ilmetil)amino]-6-[(5-fluoropiridin-3-il)oxi]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida**

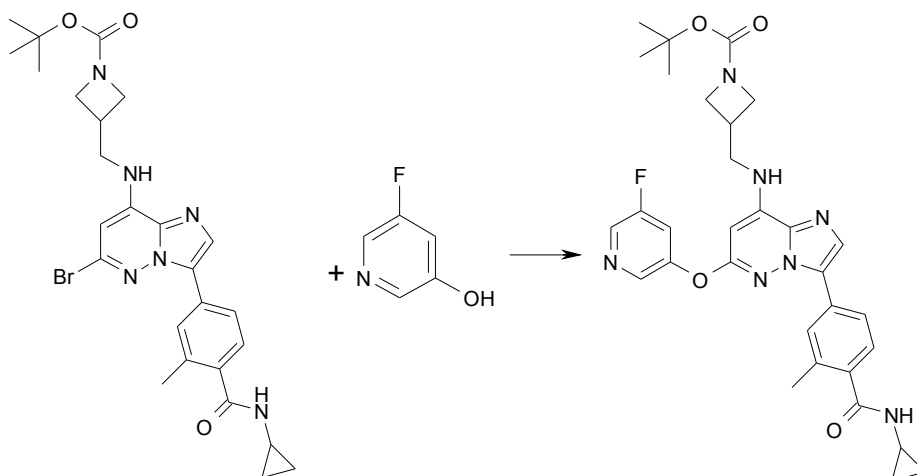


- 15 Se transformaron 5 mg (8 μ mol) de 3-[(3-[4-(ciclopropilcarbamoil)-3-metilfenil]-6-[(5-fluoropiridin-3-il)oxi]imidazo[1,2-b]piridazin-8-il)amino)metil]azetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 544a, de manera análoga al Ejemplo intermedio 542a para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 3,7 mg (99 %) del compuesto del título.
TR = 08,0, PM_{encontrado} = 4885,, PM_{calculado} = 4875,. ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm] = 04,3-05,1 (2H), 05,9-06,9 (2H), 21,5 (3H), 27,7 (1H), 31,7 (1H), 35,9 (2H), 37,3-38,5 (2H), 39,2-40,4 (2H), 62,1-62,6 (1H), 71,7 (1H), 76,4 (1H), 77,0 (1H), 77,3 (1H), 79,2-80,1 (2H), 82,0 (1 H), 83,3 (1 H), 83,9 (1 H), 85,5 (1 H).

20

Ejemplo intermedio 544a

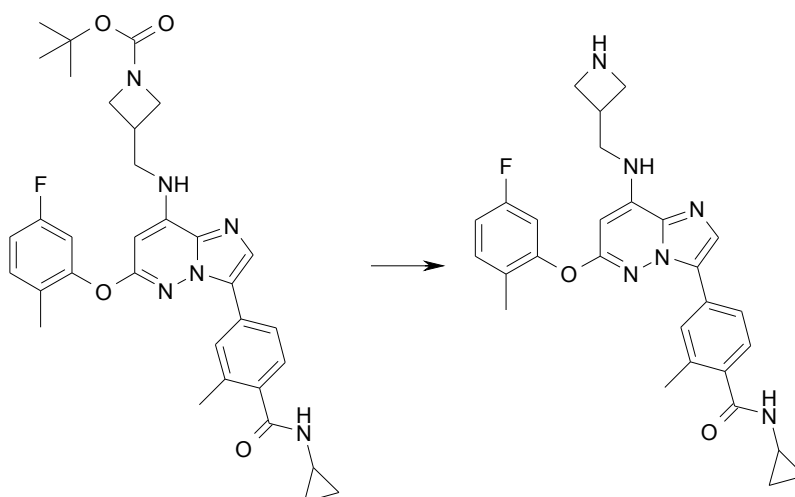
3-[(3-[4-(ciclopropilcarbamoil)-3-metilfenil]-6-[(5-fluoropiridin-3-il)oxi]imidazo[1,2-b]piridazin-8-il)amino)metil] azetidín-1-carboxilato de *terc*-butilo



- 5 Se transformaron 111 mg (200 μ mol) de 3-[(6-bromo-3-[4-(ciclopropilcarbamoil)-3-metilfenil]imidazo[1,2-b]piridazin-8-il)amino)metil]azetidín-1-carboxilato de *terc*-butilo, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 543c, de manera análoga al Ejemplo 51 usando 5-fluoropiridin-3-ol para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 5 mg (4 %) del compuesto del título.
UPLC-MS: TR = 12,5, PM_{encontrado} = 5887,, PM_{calculado} = 5877,.

10 Ejemplo 545

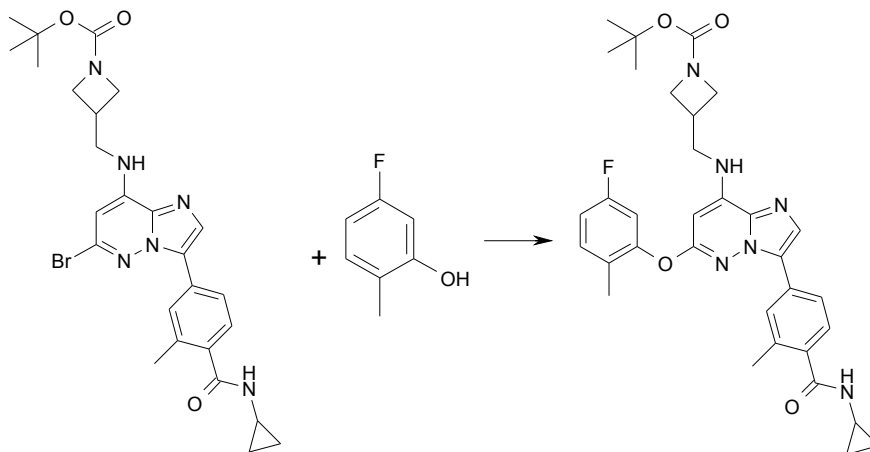
4-{8-[(azetidín-3-ilmetil)amino]-6-(5-fluoro-2-metilfenoxi)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida



- 15 Se transformaron 120 mg (200 μ mol) de 3-[(3-[4-(ciclopropilcarbamoil)-3-metilfenil]-6-(5-fluoro-2-metilfenoxi)imidazo[1,2-b]piridazin-8-il)amino)metil]azetidín-1-carboxilato de *terc*-butilo, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 545a, de manera análoga al Ejemplo intermedio 542a para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 13 mg (13 %) del compuesto del título.
UPLC-MS: TR = 09,4 PM_{encontrado} = 5016, PM_{calculado} = 5006,

Ejemplo intermedio 545a

3-[(3-[4-(ciclopropilcarbamoil)-3-metilfenil]-6-(5-fluoro-2-metilfenoxi)imidazo[1,2-b]piridazin-8-il)amino)metil] azetidín-1-carboxilato de *terc*-butilo

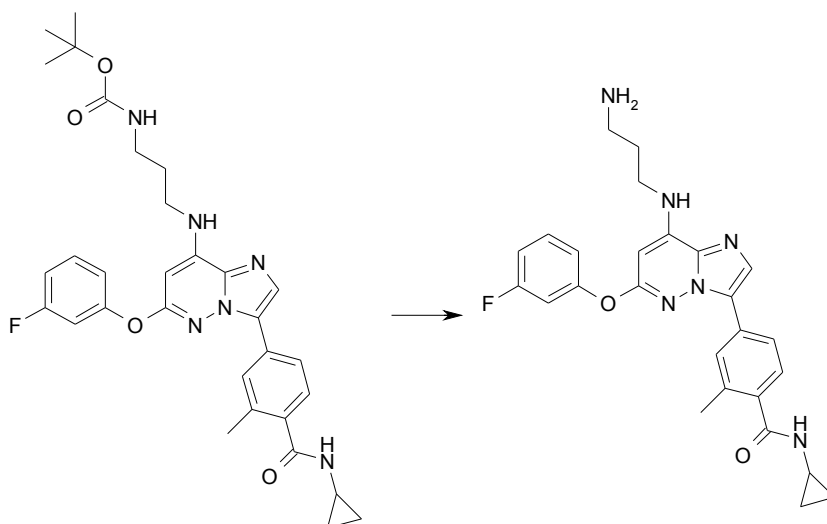


- 5 Se transformaron 111 mg (200 μ mol) de 3-[(6-bromo-3-[4-(ciclopropilcarbamoil)-3-metilfenil]imidazo[1,2-b]piridazin-8-il)amino)metil]azetidín-1-carboxilato de *terc*-butilo, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 543c, de manera análoga al Ejemplo 51 usando 2,3-difluorofenol y el producto se usó sin someterse a tratamiento posterior en la siguiente etapa.

UPLC-MS: TR = 01,43, PM_{encontrado} = 6017,, PM_{calculado} = 6007,.

10 Ejemplo 546

4-{8-[(3-aminopropil)amino]-6-(3-fluorofenoxi)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida

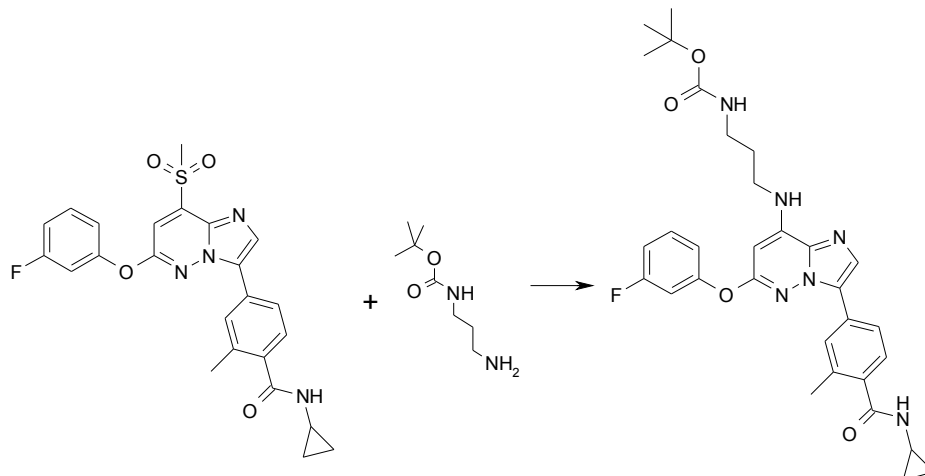


Se transformaron 23 mg (40 μ mol) de [3-({3-[4-(ciclopropilcarbamoil)-3-metilfenil]-6-(3-fluorofenoxi)imidazo[1,2-b]piridazin-8-il)amino)propil]carbamato de *terc*-butilo, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 542a para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 7 mg (36 %) del compuesto del título.

UPLC-MS: TR = 09,4, PM_{encontrado} = 4755,, PM_{calculado} = 4745,. ¹H-RMN (300 MHz,DMSO-d₆), δ [ppm]= 04,3-05,1 (2H), 05,9-06,8 (2H), 18,1-19,7 (2H), 21,4 (3H), 27,6 (1H), 28,7 (2H), 34,1 (2H), 61,4 (1H), 70,8-71,9 (4H), 71,9-72,8 (1H), 74,9 (1H), 76,0-77,3 (3H), 77,3-78,2 (2H), 79,3 (1H), 82,1 (1H)

Ejemplo intermedio 546a

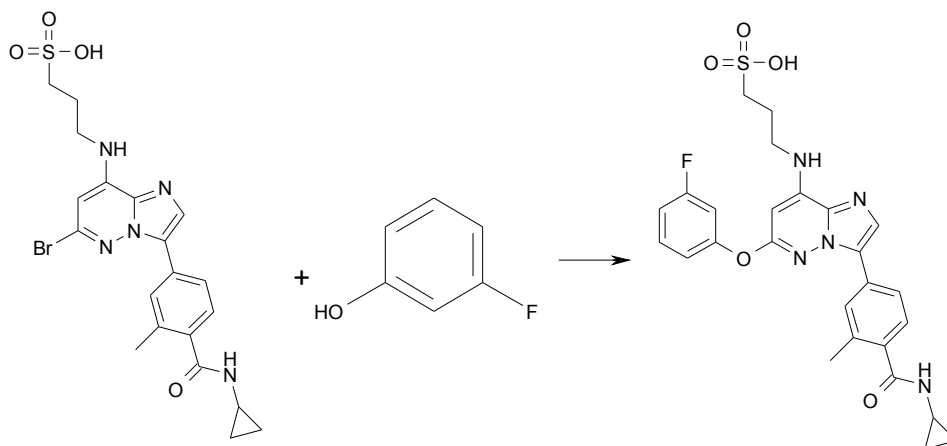
N-ciclopropil-4-{6-(3-fluorofenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida



- 5 Se transformaron 67 mg (140 μ mol) de N-ciclopropil-4-[6-(3-fluorofenoxi)-8-(metilsulfonyl)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 486a, de manera análoga al Ejemplo 486 para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 23 mg (29 %) del compuesto del título.
UPLC-MS: TR = 13,8, PM_{encontrado} = 5757,, PM_{calculado} = 5747,.

Ejemplo 547

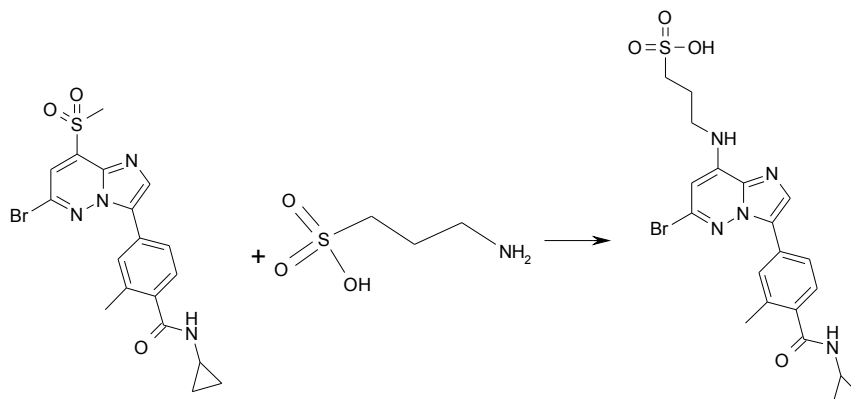
- 10 **ácido 3-({3-[4-(ciclopropilcarbamoil)-3-metilfenil]-6-(3-fluorofenoxi)imidazo[1,2-b]piridazin-8-il}amino) propan-1-sulfónico**



- 15 Se transformaron 101 mg (200 μ mol) de ácido 3-({6-bromo-3-[4-(ciclopropilcarbamoil)-3-metilfenil]imidazo[1,2-b]piridazin-8-il}amino)propan-1-sulfónico, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 547a, de manera análoga al Ejemplo 51 para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 12 mg (9 %) del compuesto del título.
UPLC-MS: TR = 09,8, PM_{encontrado} = 5406,, PM_{calculado} = 5396,. ¹H-RMN (300 MHz,DMSO-d₆), δ [ppm]= 04,0-05,4 (2H), 05,8-07,0 (2H), 18,1-19,9 (2H), 21,4 (3H), 24,9-26,2 (2H), 27,7 (1H), 34,6 (2H), 62,9 (1H), 71,1-72,1 (3H), 72,7 (1H), 74,2-75,5 (1H), 76,4 (2H), 77,4 (2H), 81,1 (1H), 82,2 (1H)

Ejemplo intermedio 547a

ácido 3-({6-bromo-3-[4-(ciclopropilcarbamoil)-3-metilfenil]imidazo[1,2-b]piridazin-8-il}amino)propan-1-sulfónico

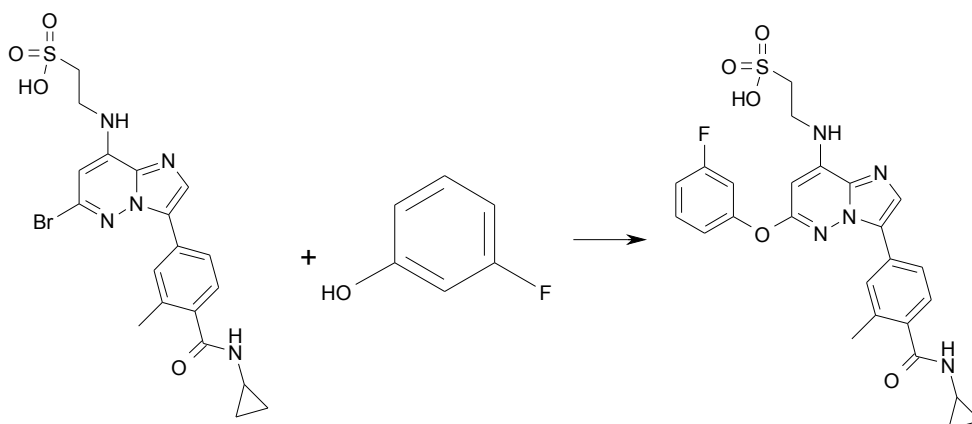


A una solución en agitación de 41 mg (300 μ mol) de ácido 3-aminopropan-1-sulfónico en 2 ml de DMSO se añadieron 24 mg (600 μ mol) de hidruro de sodio a temperatura ambiente. Después de 30 min, se añadieron 90 mg (200 μ mol) de 4-[6-bromo-8-(metilsulfonil)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 516b, para dar, después de agitar durante 2 h, el compuesto del título en bruto que se usó después de la evaporación del disolvente sin someterse a tratamiento posterior.

UPLC-MS: TR = 08,2, PM_{encontrado} = 5094,, PM_{calculado} = 5084,.

Ejemplo 548

ácido 2-({3-[4-(ciclopropilcarbamoil)-3-metilfenil]-6-(3-fluorofenoxi)imidazo[1,2-b]piridazin-8-il}amino)etansulfónico

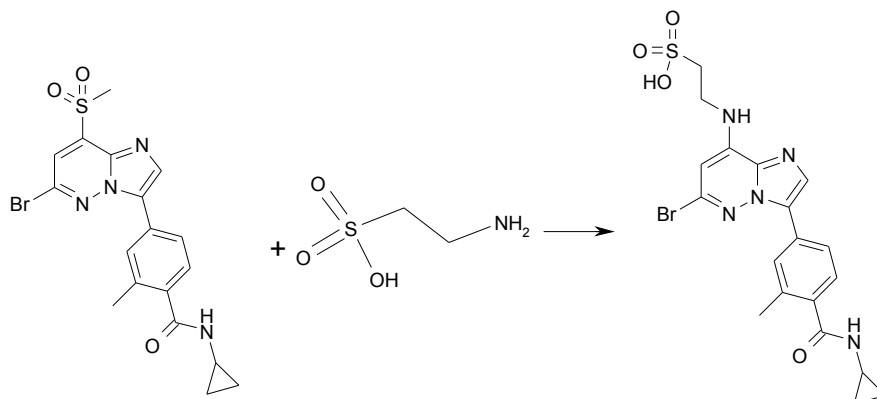


Se transformaron 99 mg (200 μ mol) de ácido 2-({6-bromo-3-[4-(ciclopropilcarbamoil)-3-metilfenil]imidazo[1,2-b]piridazin-8-il}amino)etansulfónico, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 548a, de manera análoga al Ejemplo 51 para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 9 mg (7 %) del compuesto del título.

UPLC-MS: TR = 09,7, PM_{encontrado} = 5266,, PM_{calculado} = 5256,. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm]= 04,4-05,4 (2H), 05,9-07,0 (2H), 21,4 (3H), 27,1-28,4 (3H), 35,9 (2H), 62,2 (1 H), 70,9-72,1 (4H), 72,7 (1 H), 74,9 (1 H), 76,1-76,7 (1 H), 77,3 (2H), 81,2 (1 H), 82,3 (1 H)

Ejemplo intermedio 548a

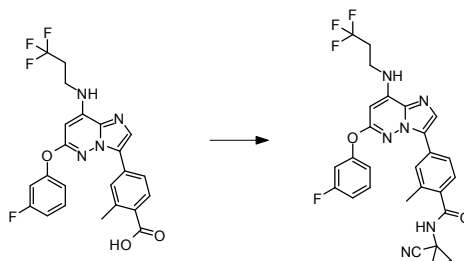
ácido 2-({6-bromo-3-[4-(ciclopropilcarbamoil)-3-metilfenil]imidazo[1,2-b]piridazin-8-il}amino)etansulfónico



Se transformaron 89 mg (200 μ mol) de 4-[6-bromo-8-(metilsulfonyl)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]-N-ciclopropil-2-metilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 516b, de manera análoga al Ejemplo 547a para dar el compuesto del título en bruto que se usó la siguiente etapa en la siguiente etapa sin purificación adicional. UPLC-MS: TR = 08,4, PM_{encontrado} = 4954,, PM_{calculado} = 4944,.

Ejemplo 549

N-(1-cianociclopropil)-4-{6-(3-fluorofenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida

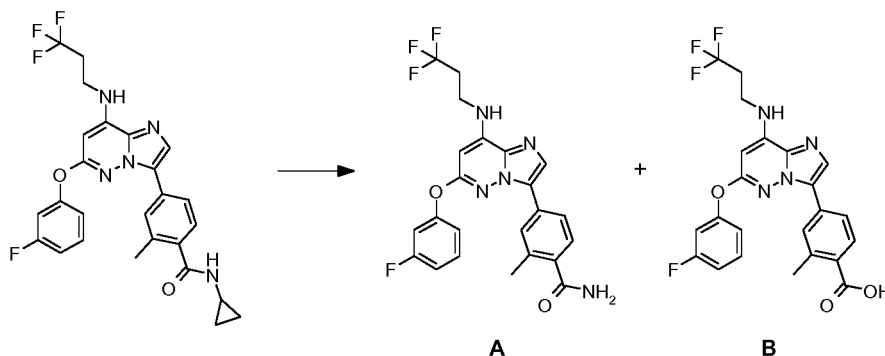


Se transformaron 10,5 mg (22 μ mol) de ácido 4-{6-(3-fluorofenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzoico, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 459a, de manera análoga al Ejemplo 459 usando cloruro de 1-cianociclopropanaminio para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 4,5 mg (36 %) del compuesto del título.

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ = 12,1 (2H), 15,0 (2H), 21,6 (3H), 26,1-27,6 (2H), 36,0 (2H), 61,4 (1H), 71,4 (2H), 72,5 (2H), 74,9 (1H), 76,6-77,6 (2H), 78,1 (1H), 79,7 (1H), 90,9 (1H) ppm.

Ejemplo de referencia 550

4-{6-(3-fluorofenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida (A) y ácido 4-{6-(3-fluorofenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzoico (B)



Una mezcla que comprende 50 mg (97 μ mol) de N-ciclopropil-4-{6-(3-fluorofenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida y 0,5 ml de ácido bromhídrico se calentó a 120°C

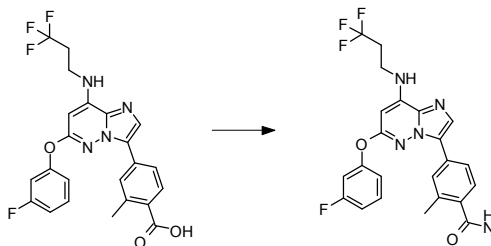
durante 10 minutos a irradiación por microondas. Se añadió agua, el precipitado se retiró por filtración y se purificó mediante cromatografía para dar 30,0 mg (62 %) de compuesto del título A y 4,1 mg (9 %) de compuesto del título B.

¹H-RMN (DMSO-d₆) de A: δ= 22,0 (3H), 26,8 (2H), 36,0 (2H), 61,3 (1 H), 71,3 (2H), 72,2-73,0 (3H), 74,8 (1H), 76,0-77,8 (4H), 79,3 (1H) ppm.

5 ¹H-RMN (DMSO-d₆) de B: δ= 23,5 (3H), 26,8 (2H), 35,9 (2H), 61,5 (1 H), 71,4 (2H), 72,6 (1H), 74,9 (1H), 76,4-77,7 (3H), 78,2 (1H), 79,9 (1H), 82,0 (1H) ppm.

Ejemplo de referencia 551

4-{6-(3-fluorofenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N,2-dimetilbenzamida

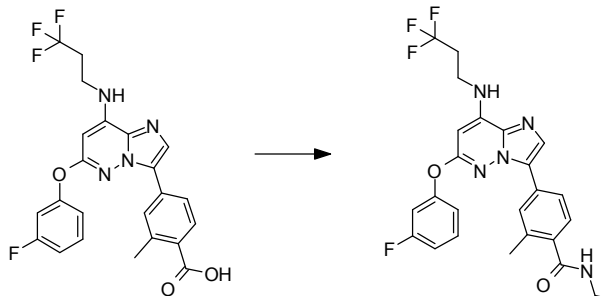


10 Una mezcla que comprende 30 mg (63 μmol) de ácido 4-{6-(3-fluorofenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzoico, que se preparó de acuerdo con el ejemplo 550, 2,94 mg de metanamina, 36,1 mg de hexafluorofosfato de N-[(dimetilamino)(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-iloxi)metilén]-N-metilmetanaminio, 11,6 mg de N,N-dimetilpiridin-4-amina y 1,5 ml de N,N-dimetilformamida se agitó a 23°C durante la noche. El disolvente se retiró y el residuo se purificó mediante cromatografía para dar 30,0 mg

15 (92 %) de compuesto del título.
¹H-RMN (DMSO-d₆): δ= 21,6 (3H), 24,9-27,6 (2H), 26,9 (3H), 36,0 (2H), 61,3 (1 H), 71,3 (2H), 72,0 (1H), 72,5 (1H), 74,8 (1H), 76,3-77,4 (2H), 77,6 (1H), 79,3 (1H), 80,8 (1H) ppm.

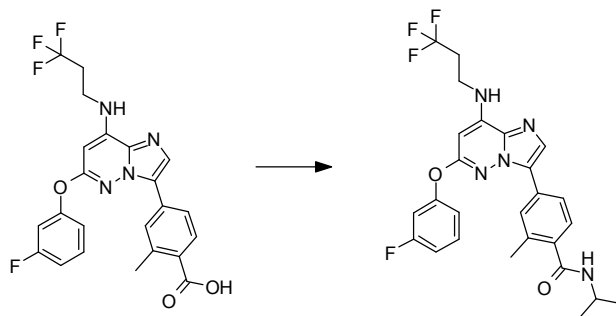
Ejemplo de referencia 552

N-etil-4-{6-(3-fluorofenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida



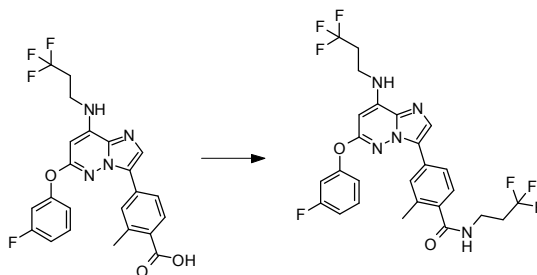
20 Se transformaron 30 mg (63 μmol) de ácido 4-{6-(3-fluorofenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzoico, que se preparó de acuerdo con el ejemplo 550, de manera análoga al Ejemplo 2 usando etanamina para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 29,7 mg (89 %) del compuesto del título.

25 ¹H-RMN (DMSO-d₆): δ= 10,6 (3H), 21,6 (3H), 26,8 (2H), 31,9 (2H), 36,0 (2H), 61,3 (1H), 71,3 (2H), 71,9 (1H), 72,5 (1H), 74,8 (1H), 76,4-77,4 (2H), 77,6 (1H), 79,3 (1 H), 81,5 (1 H) ppm.

Ejemplo de referencia 553**4-{6-(3-fluorofenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-isopropil-2-metilbenzamida**

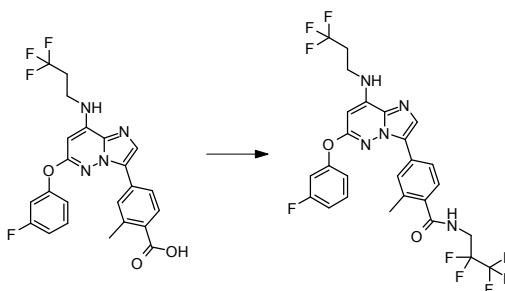
Se transformaron 30 mg (63 μ mol) de ácido 4-{6-(3-fluorofenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzoico, que se preparó de acuerdo con el ejemplo 550, de manera análoga al Ejemplo 2 usando propan-2-amina para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 13,4 mg (39 %) del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6): δ = 10,9 (6H), 21,4 (3H), 26,8 (2H), 36,0 (2H), 39,9 (1 H), 61,3 (1H), 70,8-71,9 (3H), 72,6 (1H), 74,8 (1H), 76,6 (1H), 77,2 (1H), 77,7 (1H), 79,2 (1 H), 80,3 (1 H) ppm.

Ejemplo de referencia 554**4-{6-(3-fluorofenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metil-N-(3,3,3-trifluoropropil)benzamida**

Se transformaron 11,8 mg (25 μ mol) de ácido 4-{6-(3-fluorofenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzoico, que se preparó de acuerdo con el ejemplo 550, de manera análoga al Ejemplo 2 usando 3,3,3-trifluoropropan-1-amina para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 12,0 mg (83 %) del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ = 23,4 (3H), 24,1-26,5 (4H), 36,9 (4H), 59,0 (1 H), 59,7 (2H), 69,4-70,8 (3H), 72,8 (1H), 73,9 (1H), 76,5 (1H), 77,5 (1H), 77,7 (1H) ppm.

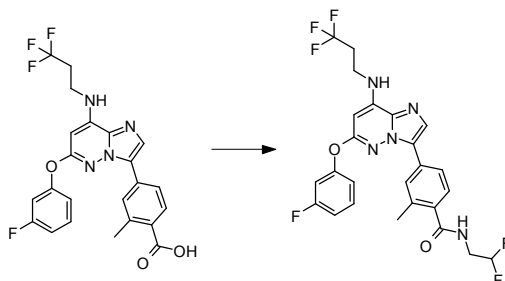
Ejemplo de referencia 555**4-{6-(3-fluorofenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metil-N-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)benzamida**

Se transformaron 11,8 mg (25 μ mol) de ácido 4-{6-(3-fluorofenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzoico, que se preparó de acuerdo con el ejemplo 550, de manera análoga al Ejemplo 552 usando 2,2,3,3,3-pentafluoropropan-1-amina para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 12,5 mg (82 %) del compuesto del título.

¹H-RMN (CDCl₃): δ= 23,4 (3H), 25,0-26,5 (2H), 36,9 (2H), 41,6 (2H), 59,1 (1H), 59,6 (2H), 69,3-70,8 (3H), 73,2 (1H), 74,0 (1H), 76,7 (1H), 77,6 (1H), 78,0 (1H) ppm.

Ejemplo de referencia 556

5 N-(2,2-difluoroetil)-4-{6-(3-fluorofenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida

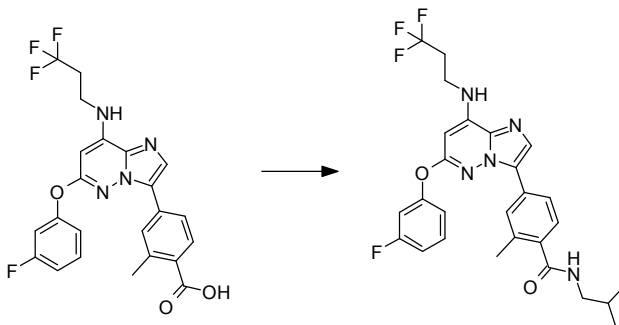


Se transformaron 11,8 mg (25 μmol) de ácido 4-{6-(3-fluorofenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzoico, que se preparó de acuerdo con el ejemplo 550, de manera análoga al Ejemplo 551 usando 2,2-difluoroetanamina para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 13,4 mg (93 %) del compuesto del título.

¹H-RMN (CDCl₃): δ= 23,5 (3H), 25,8 (2H), 36,9 (2H), 38,2 (2H), 59,0 (1 H), 59,3-60,2 (2H), 59,9 (1H) 69,5-70,8 (3H), 73,3 (1H), 74,0 (1H), 76,6 (1H), 77,6 (1H), 77,9 (1H) ppm.

Ejemplo de referencia 557

4-{6-(3-fluorofenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-isobutil-2-metilbenzamida

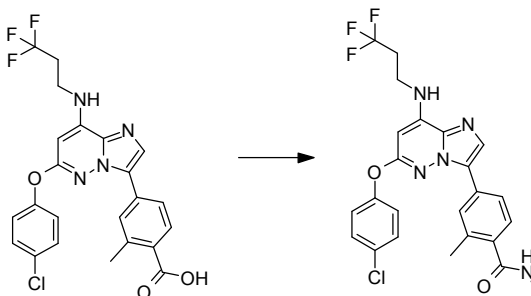


Se transformaron 11,8 mg (25 μmol) de ácido 4-{6-(3-fluorofenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzoico, que se preparó de acuerdo con el ejemplo 550, de manera análoga al Ejemplo 551 usando 2-metilpropan-1-amina para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 12,8 mg (96 %) del compuesto del título.

¹H-RMN (CDCl₃): δ= 09,9 (6H), 18,9 (1 H), 23,5 (3H), 25,8 (2H), 32,8 (2H), 36,8 (2H), 57,4 (1H), 58,9 (1H), 59,7 (1H), 69,2-70,8 (3H), 73,0 (1H), 73,9 (1H), 76,4 (1H), 77,4 (1H), 77,6 (1H) ppm.

Ejemplo de referencia 558

4-{6-(4-clorofenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N,2-dimetilbenzamida

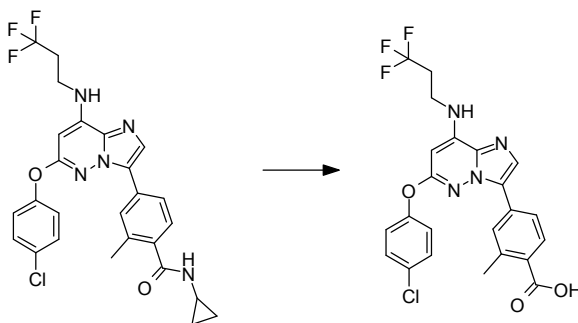


Se transformaron 25 mg (51 μ mol) de ácido 4-{6-(4-clorofenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzoico, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 558a, de manera análoga al Ejemplo 551 para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 11,1 mg (43 %) del compuesto del título.

^1H -RMN (DMSO- d_6): δ = 21,5 (3H), 26,1-27,5 (2H), 27,0 (3H), 36,0 (2H), 61,3 (1 H), 72,1 (1 H), 73,2 (2H), 75,1 (2H), 76,4 (1 H), 76,9 (1 H), 77,4 (1 H), 79,3 (1 H), 80,9 (1 H) ppm.

Ejemplo intermedio 558a

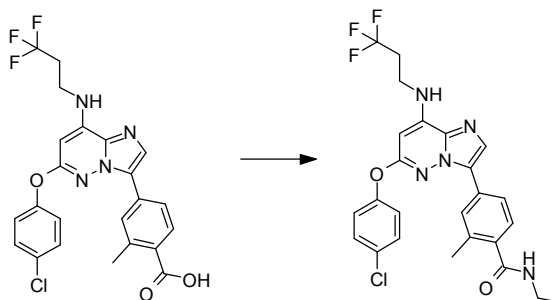
ácido 4-{6-(4-clorofenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzoico



Una mezcla que comprende 300 mg (566 μ mol) de 4-{6-(4-clorofenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida y 13,4 ml de ácido bromhídrico se calentó a 120°C durante 2,5 días. Se añadió agua, el precipitado se retiró por filtración para dar el compuesto del título en bruto que se usó sin purificación adicional.

Ejemplo de referencia 559

4-{6-(4-clorofenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-etil-2-metilbenzamida

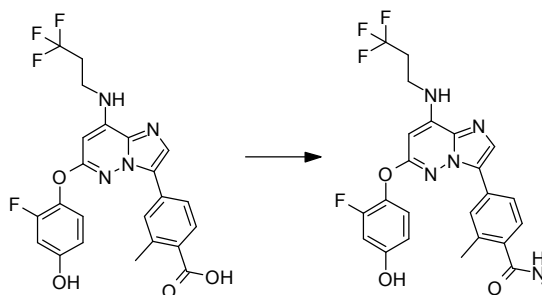


Se transformaron 25 mg (51 μ mol) de ácido 4-{6-(4-clorofenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzoico, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 558a, de manera análoga al Ejemplo 2 usando etanamina para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 10,4 mg (37 %) del compuesto del título.

^1H -RMN (DMSO- d_6): δ = 10,7 (3H), 21,4 (3H), 26,2-27,5 (2H), 32,0 (2H), 36,0 (2H), 61,3 (1H), 72,0 (1H), 73,2 (2H), 75,1 (2H), 76,4 (1H), 76,9 (1H), 77,4 (1H), 79,3 (1 H), 81,5 (1 H) ppm.

Ejemplo de referencia 560

4-{6-(2-fluoro-4-hidroxifenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N,2-dimetilbenzamida

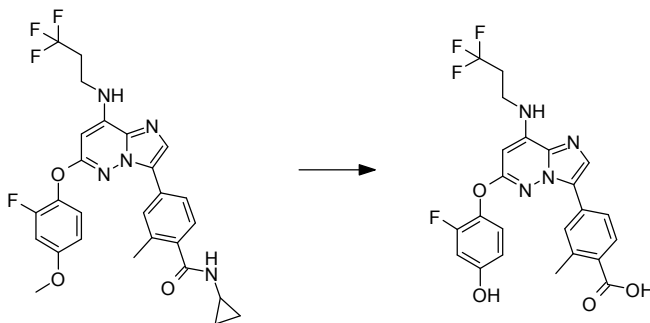


Se transformaron 12,8 mg (26 μ mol) de ácido 4-{6-(2-fluoro-4-hidroxifenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzoico, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 560a, de manera análoga al Ejemplo 551 para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 5,6 mg (43 %) del compuesto del título.

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ = 21,5 (3H), 26,1-27,9 (2H), 27,0 (3H), 36,0 (2H), 61,3 (1 H), 66,4 (1H), 67,3 (1H), 71,3-72,5 (2H), 75,8-77,0 (2H), 77,5 (1H), 79,3 (1H), 80,9 (1 H), 98,7 (1 H) ppm.

Ejemplo de referencia 560a

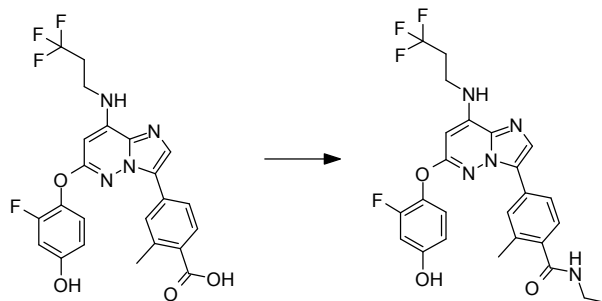
ácido 4-{6-(2-fluoro-4-hidroxifenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzoico



Se transformaron 75 mg (138 μ mol) de N-ciclopropil-4-{6-(2-fluoro-4-metoxifenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida, de manera análoga al Ejemplo intermedio 558a para dar después del tratamiento posterior 76,6 mg del compuesto del título con una pureza de 85 % que se usó sin purificación adicional.

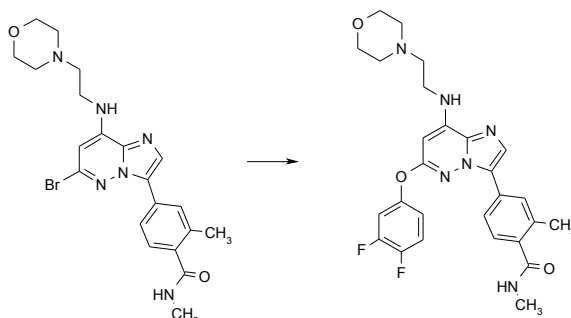
Ejemplo de referencia 561

N-etil-4-{6-(2-fluoro-4-hidroxifenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida



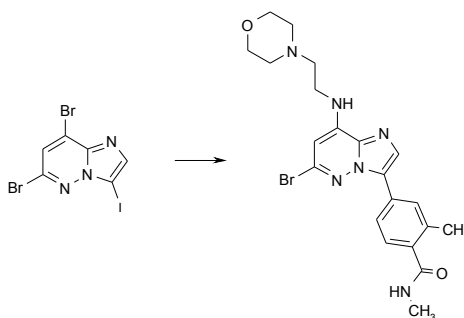
Se transformaron 12,8 mg (26 μ mol) de ácido 4-{6-(2-fluoro-4-hidroxifenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzoico, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 560a, de manera análoga al Ejemplo 551 usando etanamina para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 9,6 mg (713 %) del compuesto del título.

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ = 10,7 (3H), 21,5 (3H), 26,8 (2H), 32,0 (2H), 36,0 (2H), 61,3 (1H), 66,4 (1H), 67,4 (1H), 71,4-72,3 (2H), 76,0-77,0 (2H), 77,5 (1H), 79,2 (1H), 81,6 (1 H), 98,6 (1 H) ppm.

Ejemplo de referencia 562**4-[6-(3,4-difluorofenoxi)-8-[[2-(morfolin-4-il)etil]amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]-N,2-dimetilbenzamida**

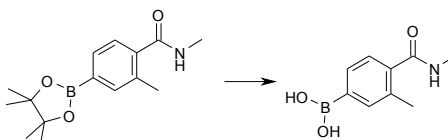
A una solución en agitación de 48 mg (1200 μ mol) de hidruro de sodio en 1,2 ml de DMSO, se le añadieron 156 mg (1200 μ mol) de 3,4-difluorofenol en una porción a temperatura ambiente. Después de 1 h, se añadieron 95 mg (200 μ mol) de 4-(6-bromo-8-[[2-(morfolin-4-il)etil]amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-N,2-dimetilbenzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 562a, en 1 ml de DMSO, y la mezcla se calentó durante 8 h a 140°C en un horno de microondas. Después del tratamiento posterior y la purificación se obtuvieron 7,42 mg (7 %) del compuesto del título.

UPLC-MS: TR = 08,2, PM_{encontrado} = 5235,, PM_{calculado} = 5225,. ¹H-RMN (300 MHz,DMSO-d₆), δ [ppm]= 21,6 (3H), 24,5-24,7 (3H), 25,9 (2H), 26,7-27,5 (4H), 34,4 (2H), 35,3-36,0 (4H), 60,7 (1H), 71,2-71,9 (1H), 72,2 (1H), 73,1 (1H), 74,7-76,0 (2H), 76,6 (1H), 77,4 (1 H), 79,1 (1 H), 80,9 (1 H).

Ejemplo intermedio 562a**4-(6-bromo-8-[[2-(morfolin-4-il)etil]amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-N,2-dimetilbenzamida**

A una solución en agitación de 2,01 g (5 mmol) de 6,8-dibromo-3-yodoimidazo[1,2-b]piridazina, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 96c en NMP (15 ml), se le añadieron 1,94 g (15 mmol) de DIPEA y 1,30 g (10 mmol) de 2-(morfolin-4-il)etanamina en una porción a temperatura ambiente. Después de calentar durante 2 h a 70°C, se añadieron 100 ml de DCM, y la mezcla se lavó con agua (3 x 100 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó para dar un sólido marrón que se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa. A una solución en agitación de los sólidos restantes en 20 ml de THF, se le añadieron 1,16 g (6 mmol) de ácido [3-metil-4-(metilcarbamoil)fenil]borónico, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 562b, 15 ml de solución acuosa de carbonato de potasio (15 mmol, 1M), 816 mg de Pd(dppf)Cl₂ (1 mmol) y la mezcla se calentó durante 41 h a 70°C, para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 2,35 g (99 %) del compuesto del título.

UPLC-MS: TR = 07,1, PM_{encontrado} = 4744,, PM_{calculado} = 4734,. ¹H-RMN (400 MHz,DMSO-d₆), δ [ppm]= 23,7 (3H), 24,2 (4H), 25,4 (2H), 27,3 (3H), 32,6 (2H), 34,9-35,9 (4H), 64,2 (1H), 74,0 (2H), 75,6-76,3 (1H), 78,6 (1H), 79,2 (1H), 79,6 (1H), 81,8 (1H)

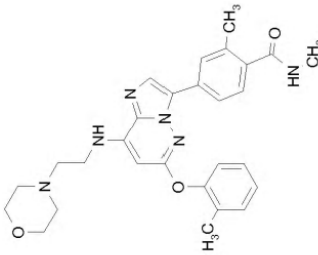
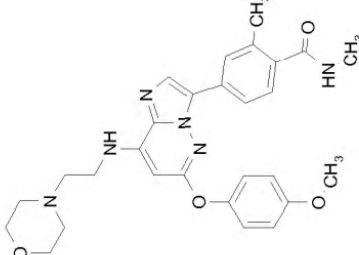
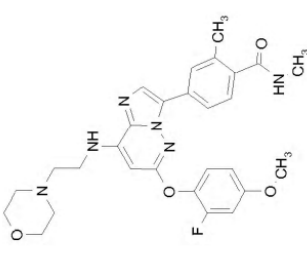
Ejemplo intermedio 562b**ácido [3-metil-4-(metilcarbamoil)fenil]borónico**

A una solución en agitación de 20,22 g (67 mmol) de N-ciclopropil-2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida en acetona (300 ml), se le añadieron 43,08 g (201 mmol) de periodato de sodio, 134 ml de acetato de amonio (134 mmol, 1M en agua) y la mezcla se agitó durante 3 h a temperatura ambiente y 2 h a 40°C. Se añadió HCl 4 N (32 ml) y la fase orgánica se retiró al vacío. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, y la fase orgánica se lavó con agua, se secó y se retiró al vacío para dar 14,59 g (94,2 %) del compuesto del título.

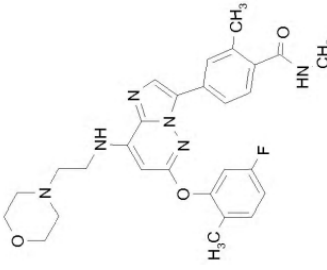
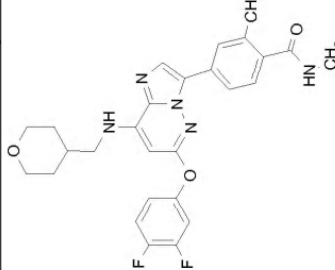
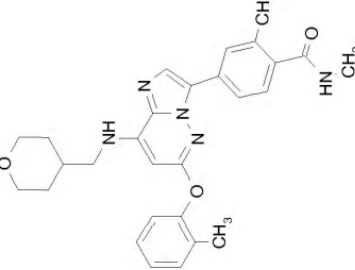
5 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm]= 04,4-05,2 (2H), 05,9-06,7 (2H), 22,6 (3H), 27,8 (1H), 71,8 (1 H), 75,3-76,1 (2H), 80,1 (2H), 81,9 (1 H).

Los siguientes ejemplos de compuestos se prepararon de manera análoga al procedimiento que se ha descrito para el ejemplo 562 usando el Ejemplo intermedio apropiado y el fenol apropiado [los datos de CL-EM como por ejemplo tiempo de retención (TA en min) o pico de masa observada se recogieron usando el Procedimiento CL-EM A salvo que se especifique lo contrario]:

10

Ejemplos de referencia	Estructura	Nombre	Datos analíticos
563		N,2-dimetil-4-[6-(2-metilfenoxi)-8-{[2-(morfolin-4-il)etil]amino}imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]benzamida	TR = 08,2 PM _{encontrado} = 5016, PM _{calculado} = 5006,
564		4-[6-(4-metoxifenoxi)-8-{[2-(morfolin-4-il)etil]amino}imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]-N,2-dimetilbenzamida	TR = 07,8 PM _{encontrado} = 5176, PM _{calculado} = 5166,
565		4-[6-(2-fluoro-4-metoxifenoxi)-8-{[2-(morfolin-4-il)etil]amino}imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]-N,2-dimetilbenzamida	TR = 08,0 PM _{encontrado} = 5356, PM _{calculado} = 5346,

(continuación)

Ejemplos de referencia	Estructura	Nombre	Datos analíticos
566		4-[6-(5-fluoro-2-metilfenoxi)-8-[(2-(morfolin-4-il)etil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]-N,2-dimetilbenzamida	TR = 08,4 PM _{encontrado} = 5196, PM _{calculado} = 5186,
567		4-[6-(3,4-difluorofenoxi)-8-[(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil]amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]-N,2-dimetilbenzamida	TR = 12,2 PM _{encontrado} = 5085, PM _{calculado} = 5075,
568		N,2-dimetil-4-[6-(2-metilfenoxi)-8-[(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil]amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]benzamida	TR = 12,2 PM _{encontrado} = 4866, PM _{calculado} = 4856, ¹ H-RMN (300 MHz, DMSO-d ₆), δ [ppm] = 11,4-13,2 (2H), 16,3 (2H), 18,6-20,3 (1H), 25,0 (6H), 26,8 (3H), 32,2 (4H), 38,3 (2H), 60,8 (1H), 71,3 (1H), 71,5-72,3 (2H), 72,3-72,8 (1H), 73,3 (1H), 75,7-76,5 (2H), 76,9 (1H), 78,9 (1H), 80,5 (1H)

(continuación)

Ejemplos de referencia	Estructura	Nombre	Datos analíticos
569		4-{6-(3-fluorofenoxi)-8-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilm etil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N,2-dimetilbenzamida	TR = 12,0 PM _{encontrado} = 4905, PM _{calculado} = 4895,
570		4-{6-(4-metoxifenoxi)-8-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilm etil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N,2-dimetilbenzamida	TR = 11,6 PM _{encontrado} = 5026, PM _{calculado} = 5016,
571		4-{6-(2-fluoro-4-metoxifenoxi)-8-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilm etil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N,2-dimetilbenzamida	TR = 11,9 PM _{encontrado} = 5206, PM _{calculado} = 5196,

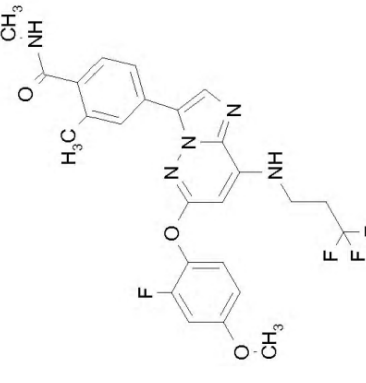
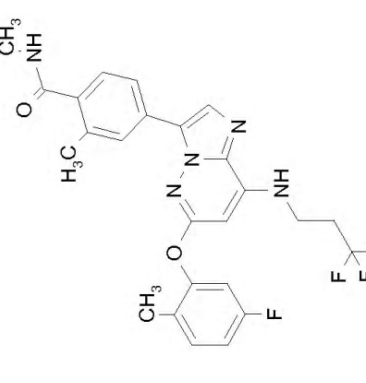
(continuación)

Ejemplos de referencia	Estructura	Nombre	Datos analíticos
572		4-{{6-(5-fluoro-2-metilfenoxi)-8-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]imidazol[1,2-b]piridazin-3-il}}-N,2-dimetilbenzamida	TR = 12,4 PM _{encontrado} = 5046, PM _{calculado} = 5036,
573		4-{{6-(3-fluoro-4-metoxifenoxi)-8-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]imidazol[1,2-b]piridazin-3-il}}-N,2-dimetilbenzamida	TR = 11,7 PM _{encontrado} = 5206, PM _{calculado} = 5196,

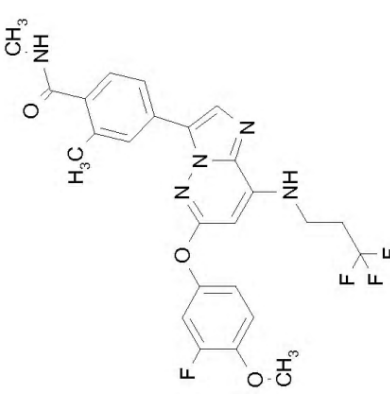
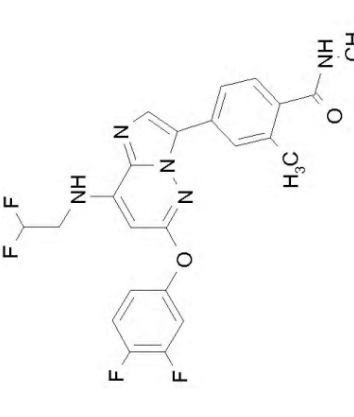
(continuación)

Ejemplos de referencia	Estructura	Nombre	Datos analíticos
574		4-((6-(3,4-difluorophenoxy)-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)-N,2-dimetilbenzamida	TR = 12,9 PM _{encontrado} = 5064, PM _{calculado} = 5054,
575		4-((6-(3-fluorophenoxy)-8-[(3,3,3-trifluoropropyl)amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)-N,2-dimetilbenzamida	TR = 12,9 PM _{encontrado} = 4885, PM _{calculado} = 4875, ¹ H-RMN (300 MHz, DMSO-d ₆), δ [ppm]= 21,6 (3H), 25,9-27,6 (5H), 35,4-36,6 (2H), 61,3 (1H), 71,3 (2H), 72,0 (1H), 72,5 (1H), 74,3-75,3 (1H), 76,4-77,4 (2H), 77,6 (1H), 79,3 (1H), 80,8 (1H)

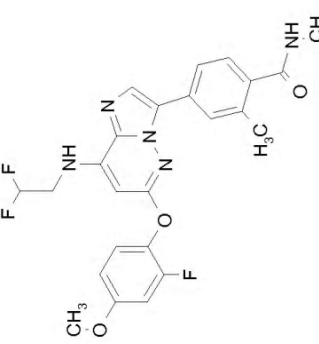
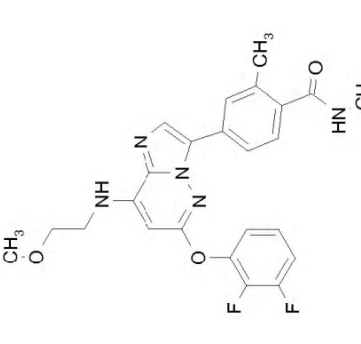
(continuación)

Ejemplos de referencia	Estructura	Nombre	Datos analíticos
576		4-{{6-(2-fluoro-4-metoxifenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N,2-dimetilbenzamida	TR = 12,6 PM _{encontrado} = 5185, PM _{calculado} = 5175,
577		4-{{6-(5-fluoro-2-metilfenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N,2-dimetilbenzamida	TR = 13,2 PM _{encontrado} = 5025, PM _{calculado} = 5015,

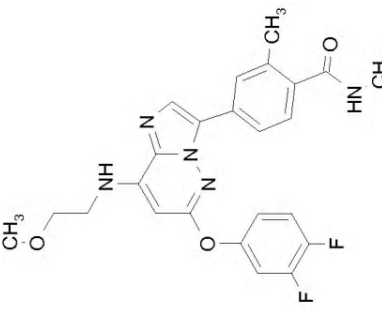
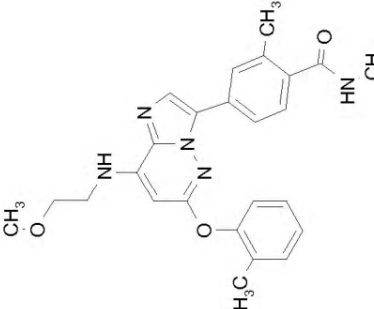
(continuación)

Ejemplos de referencia	Estructura	Nombre	Datos analíticos
578		4-{{6-[(3-fluoro-4-metoxifenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]-N,2-dimetilbenzamida	TR = 12,5 PM _{encontrado} = 5185, PM _{calculado} = 5175,
579		4-{{8-[(2,2-difluoroetil)amino]-6-(3,4-difluorofenoxi)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]-N,2-dimetilbenzamida	TR = 11,7 PM _{encontrado} = 4744, PM _{calculado} = 4734,

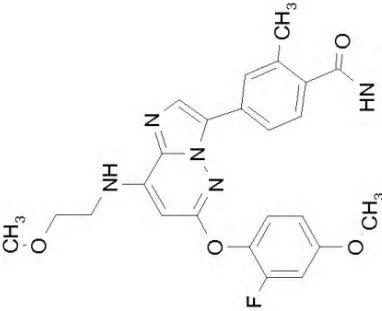
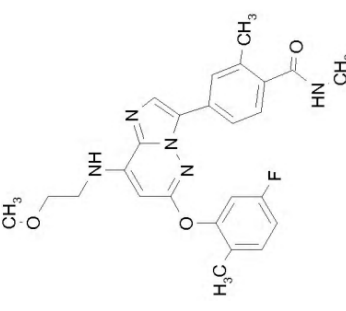
(continuación)

Ejemplos de referencia	Estructura	Nombre	Datos analíticos
580		4-{8-[(2,2-difluoroetil)amino]-6-(2-fluoro-4-metoxifenoxi)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N,2-dimetilbenzamida	TR = 11,6 PM _{encontrado} = 4865, PM _{calculado} = 4855, ¹ H-RMN (300 MHz, DMSO-d ₆), δ [ppm]= 21,0 (3H), 27,0 (3H), 37,8 (3H), 38,6 (3H), 62,3 (1H), 63,2 (1H), 68,4 (1H), 70,5 (1H), 71,9 (1H), 73,4 (1H), 76,2 (1H), 77,0-77,9 (1H), 79,7 (1H), 80,8 (1H)
581		4-{6-(2,3-difluorofenoxi)-8-[(2-metoxietil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N,2-dimetilbenzamida	TR = 11,7 PM _{encontrado} = 4685, PM _{calculado} = 4675,

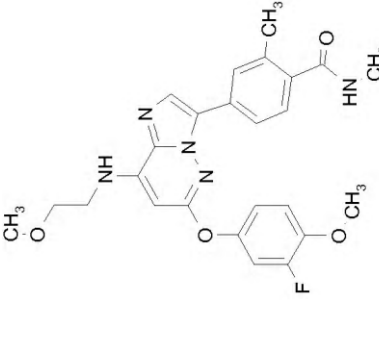
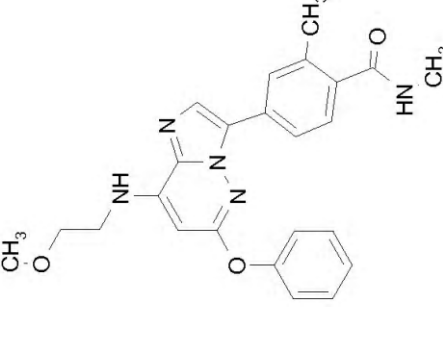
(continuación)

Ejemplos de referencia	Estructura	Nombre	Datos analíticos
582		4-{6-(3,4-difluorofenoxi)-8-[(2-metoxietil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N,N,2-dimetilbenzamida	TR = 11,8 PM_{encontrado} = 4685, PM_{calculado} = 4675, ¹H-RMN (400 MHz,DMSO-d₆), δ [ppm]= 21,6 (3H), 27,0 (3H), 32,7 (3H), 35,2 (2H), 35,4-35,9 (2H), 61,0 (1H), 71,3-71,9 (1H), 72,2 (1H), 74,5 (1H), 75,0-76,0 (2H), 76,6 (1H), 77,5 (1H), 79,2 (1H), 80,9 (1H)
583		4-{8-[(2-metoxietil)amino]-6-(2-metilfenoxi)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N,N,2-dimetilbenzamida	TR = 11,8 PM_{encontrado} = 4465, PM_{calculado} = 4455,

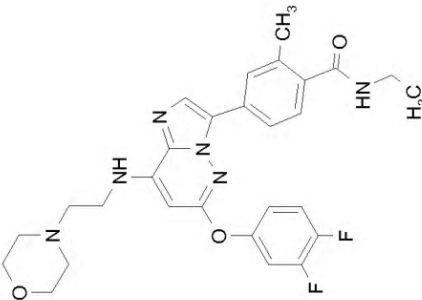
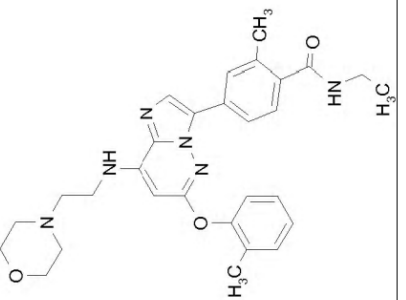
(continuación)

Ejemplos de referencia	Estructura	Nombre	Datos analíticos
584		4-{{6-(2-fluoro-4-metoxifenoxi)-8-[(2-metoxietil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N,2-dimetilbenzamida	TR = 11,5 PM_{encontrado} = 4805, PM_{calculado} = 4795,
585		4-{{6-(5-fluoro-2-metilfenoxi)-8-[(2-metoxietil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N,2-dimetilbenzamida	TR = 12,0 PM_{encontrado} = 4645, PM_{calculado} = 4635,

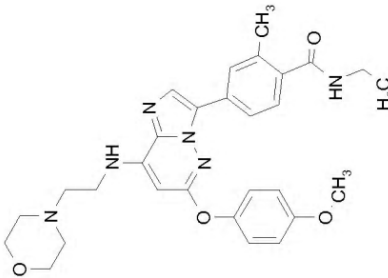
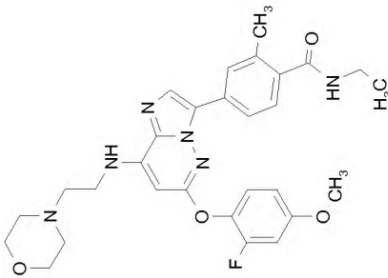
(continuación)

Ejemplos de referencia	Estructura	Nombre	Datos analíticos
586		4-{6-(3-fluoro-4-metoxifenoxi)-8-[(2-metoxietil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N,N,2-dimetilbenzamida	TR = 11,3 PM _{encontrado} = 4805, PM _{calculado} = 4795,
587		4-{8-[(2-metoxietil)amino]-6-fenoximidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N,N,2-dimetilbenzamida	TR = 11,4 PM _{encontrado} = 4325, PM _{calculado} = 4315, ¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆), δ [ppm] = 21,4 (3H), 26,9 (3H), 31,7-32,9 (3H), 35,1 (2H), 35,3-35,9 (2H), 60,8 (1H), 71,8 (1H), 72,4-72,9 (3H), 73,8 (1H), 74,1-74,8 (2H), 76,7 (1H), 77,5 (1H), 79,1 (1H), 80,9 (1H)

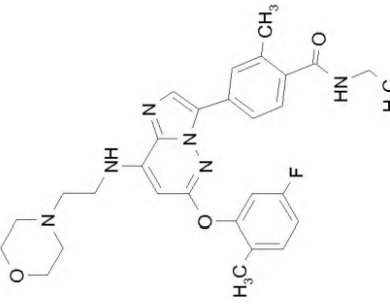
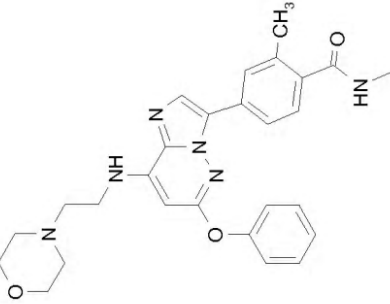
(continuación)

Ejemplos de referencia	Estructura	Nombre	Datos analíticos
588		4-[6-(3,4-difluorofenoxi)-8-{[2-(morfolin-4-il)etil]amino}imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]-N-etil-2-metilbenzamida	TR = 08,8 PM_{encontrado} = 5376, PM_{calculado} = 5366,
589		N-etil-2-metil-4-[6-(2-metilfenoxi)-8-{[2-(morfolin-4-il)etil]amino}imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]benzamida	TR = 08,8 PM_{encontrado} = 5156, PM_{calculado} = 5146,

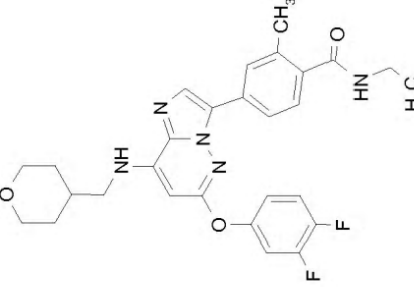
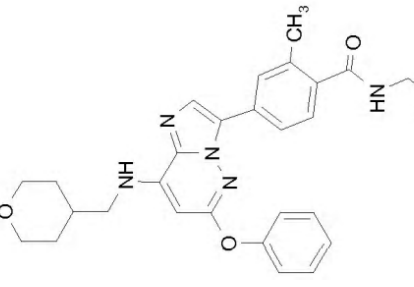
(continuación)

Ejemplos de referencia	Estructura	Nombre	Datos analíticos
590		N-etil-4-[6-(4-metoxifenoxi)-8-([2-(morfolin-4-il)etil]amino)imidazol[1,2-b]piridazin-3-il]-2-metilbenzamida	TR = 08,3 PM _{encontrado} = 5316, PM _{calculado} = 5306,
591		N-etil-4-[6-(2-fluoro-4-metoxifenoxi)-8-([2-(morfolin-4-il)etil]amino)imidazol[1,2-b]piridazin-3-il]-2-metilbenzamida	TR = 08,6 PM _{encontrado} = 5496, PM _{calculado} = 5486, ¹ H-RMN (300 MHz DMSO-d ₆), δ [ppm]= 10,6 (3H), 21,0 (3H), 24,2 (4H), 25,9 (2H), 31,4-32,4 (2H), 34,4 (2H), 35,3-35,9 (4H), 37,7 (3H), 61,0 (1H), 65,4 (1H), 66,7-68,8 (1H), 70,5 (1H), 71,7 (1H), 72,5-73,2 (1H), 76,2 (1H), 77,2 (1H), 79,2 (1H), 81,6 (1H)

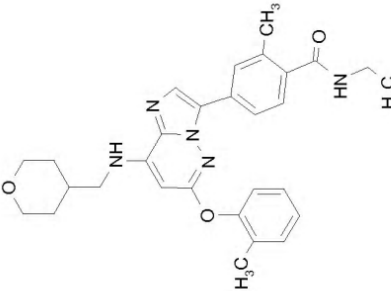
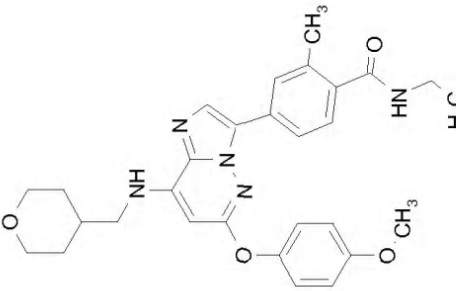
(continuación)

Ejemplos de referencia	Estructura	Nombre	Datos analíticos
592		N-etil-4-[6-(5-fluoro-2-metilfenoxi)-8-[[2-(morfolin-4-il)etil]amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]-2-metilbenzamida	TR = 08,9 PM _{encontrado} = 5336, PM _{calculado} = 5326,
593		N-etil-2-metil-4-(8-[[2-(morfolin-4-il)etil]amino]-6-fenoxiimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)benzamida	TR = 08,9 PM _{encontrado} = 5016, PM _{calculado} = 5006, ¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆), δ [ppm] = 10,6 (3H), 21,4 (3H), 25,9 (2H), 31,9 (4H), 34,3 (3H), 35,6 (5H), 60,5 (1H), 71,7 (1H), 72,6 (5H), 74,1-75,0 (2H), 76,6 (1H), 77,5 (1H), 79,0 (1H), 81,3 (2H)

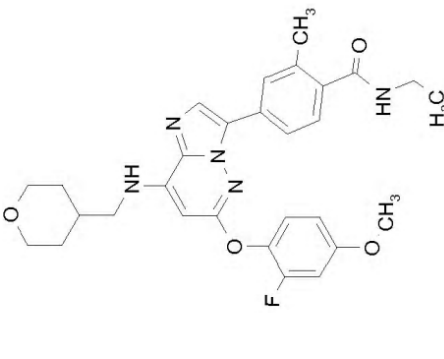
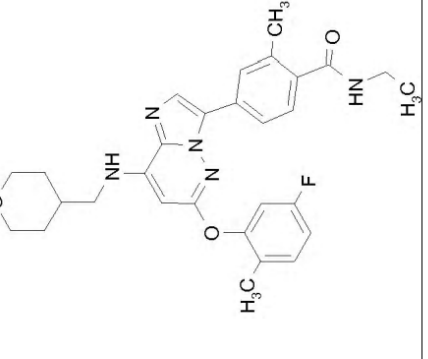
(continuación)

Ejemplos de referencia	Estructura	Nombre	Datos analíticos
594		4-{6-(3,4-difluorofenoxi)-8-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]imidazol[1,2-b]piridazin-3-il}-N-etil-2-metilbenzamida	TR = 12,8 PM_{encontrado} = 5226, PM_{calculado} = 5216, ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm] = 10,7 (3H), 11,4-13,2 (2H), 16,2 (2H), 18,6-20,1 (1H), 21,6 (3H), 31,4-32,5 (6H), 38,3 (2H), 60,9 (1H), 71,1-72,3 (2H), 74,6-76,0 (2H), 76,1-76,8 (1H), 76,8-77,7 (2H), 79,0 (1H), 81,5 (1H)
595		N-etil-2-metil-4-{6-fenoxi-8-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]imidazol[1,2-b]piridazin-3-il}benzamida	TR = 12,6 PM_{encontrado} = 4866, PM_{calculado} = 4856, ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm] = 10,6 (3H), 11,5-12,9 (4H), 16,2 (2H), 18,9-20,0 (1H), 21,3 (3H), 31,5-32,9 (4H), 38,3 (2H), 60,7 (1H), 71,6 (1H), 72,7 (3H), 74,1-74,8 (2H), 76,2-76,8 (2H), 77,5 (1H), 79,0 (1H), 81,0-81,8 (1H)

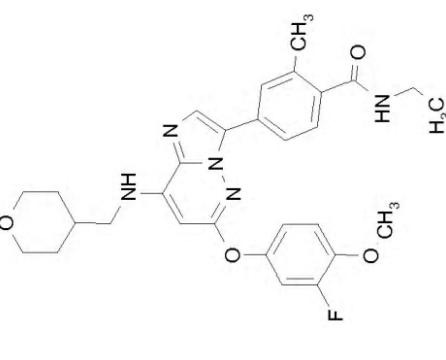
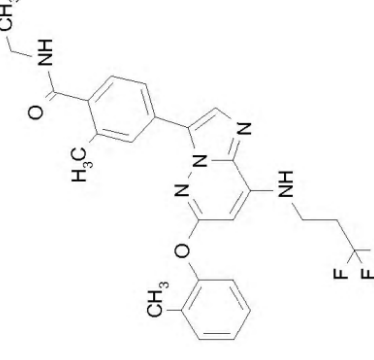
(continuación)

Ejemplos de referencia	Estructura	Nombre	Datos analíticos
596		N-etil-2-metil-4-{6-(2-metilfenoxi)-8-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}benzamida	TR = 12,9 $PM_{\text{encontrado}} = 5006$, $PM_{\text{calculado}} = 4996$,
597		N-etil-4-{6-(4-metoxifenoxi)-8-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida	TR = 12,2 $PM_{\text{encontrado}} = 5166$, $PM_{\text{calculado}} = 5156$,

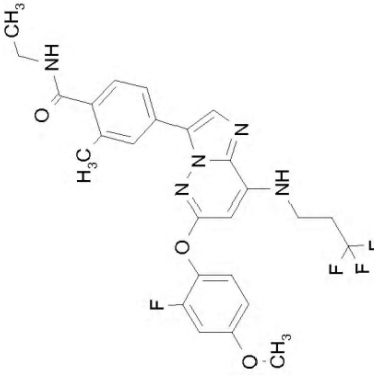
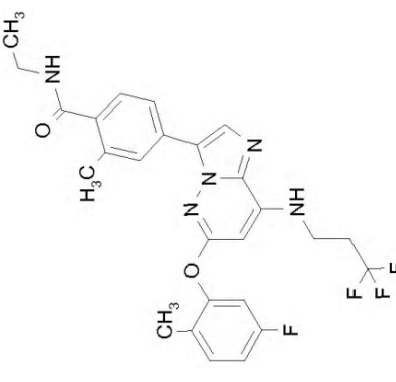
(continuación)

Ejemplos de referencia	Estructura	Nombre	Datos analíticos
598		N-etil-4-((6-(2-fluoro-4-metoxifenoxi)-8-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-2-metilbenzamida	TR = 12,4 PM_{encontrado} = 5346, PM_{calculado} = 5336,
599		N-etil-4-((6-(5-fluoro-2-metilfenoxi)-8-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-2-metilbenzamida	TR = 13,1 PM_{encontrado} = 5186, PM_{calculado} = 5176,

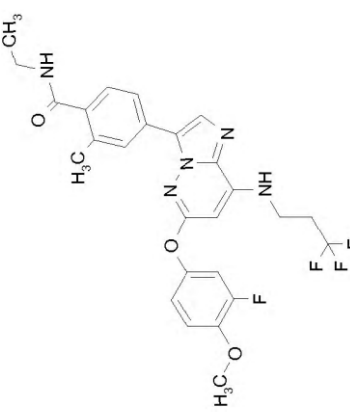
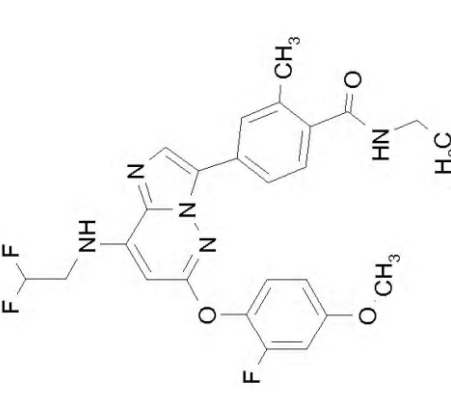
(continuación)

Ejemplos de referencia	Estructura	Nombre	Datos analíticos
600		N-etil-4-{6-(3-fluoro-4-metoxifenoxi)-8-[(tetrahidro-2H-pirán-4-ilmetil)amino]imidazol[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida	TR = 12,5 PM_{encontrado} = 5346, PM_{calculado} = 5336, ¹H-RMN (400 MHz,DMSO-d₆), δ [ppm]= 10,7 (3H), 11,5-12,9 (2H), 16,2 (2H), 19,4 (1H), 21,3 (3H), 31,5-32,6 (6H), 37,8-38,3 (2H), 38,4 (3H), 60,5 (1H), 70,3-70,9 (1H), 71,6-72,5 (2H), 73,0 (1 H), 76,2-76,9 (2H), 77,8 (1H), 79,0 (1H), 81,5 (1H)
601		N-etil-2-metil-4-{6-(2-metilfenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazol[1,2-b]piridazin-3-il}benzamida	TR = 13,6 PM_{encontrado} = 4985, PM_{calculado} = 4975,

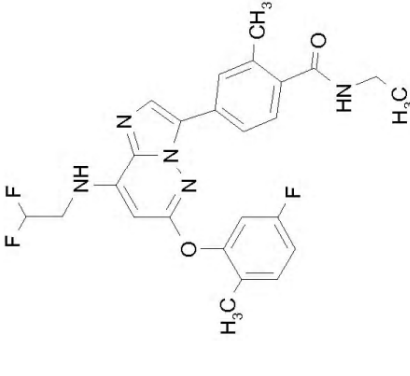
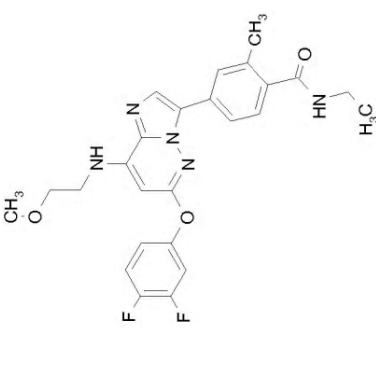
(continuación)

Ejemplos de referencia	Estructura	Nombre	Datos analíticos
602		N-etil-4-{6-[(2-fluoro-4-metoxifenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]-2-metilbenzamida	TR = 13,1 TR = 13,1 PM _{encontrado} = 5325, PM _{calculado} = 5315, ¹ H-RMN (300 MHz, DMSO-d ₆), δ [ppm] = 10,6 (3H), 21,0 (3H), 26,9 (2H), 31,3-32,4 (2H), 36,1 (2H), 37,7 (3H), 61,6 (1H), 68,4 (1H), 70,6 (1H), 71,7 (1H), 73,4 (1H), 75,8-76,5 (1H), 76,8 (1H), 77,2 (1H), 79,3 (1H), 81,5 (1H)
603		N-etil-4-{6-[(5-fluoro-2-metilfenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]-2-metilbenzamida	TR = 13,7 PM _{encontrado} = 5165, PM _{calculado} = 5155,

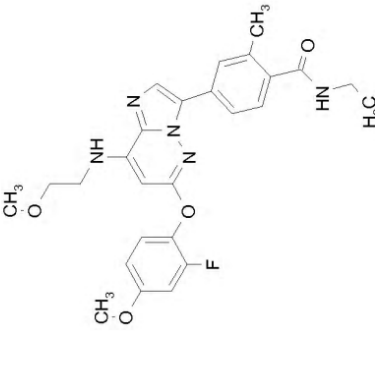
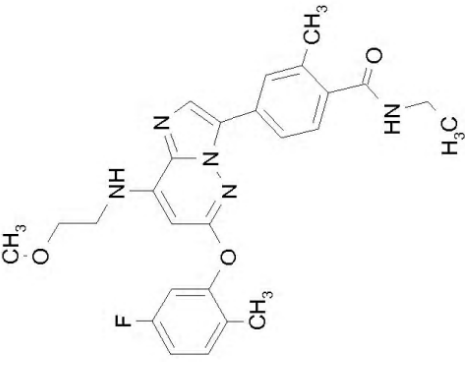
(continuación)

Ejemplos de referencia	Estructura	Nombre	Datos analíticos
604		N-etil-4-{6-[(3-fluoro-4-metoxifenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]-2-metilbenzamida	TR = 13,2 PM_{encontrado} = 5325, PM_{calculado} = 5315, ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm] = 10,7 (3H), 21,3 (3H), 26,1-27,4 (2H), 32,0 (2H), 35,9 (2H), 38,4 (3H), 60,9 (1H), 70,4-70,9 (1H), 71,7-72,0 (1H), 72,0-72,5 (1H), 73,1 (1H), 76,3-76,8 (2H), 77,8 (1H), 79,3 (1H), 81,5 (1H)
605		4-{8-[(2,2-difluoroetil)amino]-6-(2-fluoro-4-metoxifenoxi)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]-N-etil-2-metilbenzamida	TR = 12,2 PM_{encontrado} = 5005, PM_{calculado} = 4995, ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm] = 10,6 (3H), 21,0 (3H), 31,9 (2H), 37,7 (2H), 38,6 (1H), 63,2 (1H), 68,4 (1H), 70,6 (1H), 71,7 (1H), 73,4 (1H), 75,9-76,5 (1H), 76,9-77,9 (2H), 79,6 (1H), 81,5 (1H)

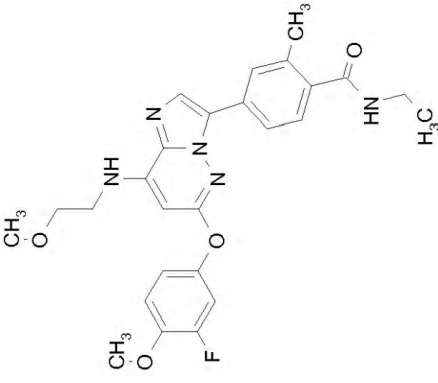
(continuación)

Ejemplos de referencia	Estructura	Nombre	Datos analíticos
606		4-{8-[(2,2-difluoroetil)amino]-6-(5-fluoro-2-metilfenoxi)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-etil-2-metilbenzamida	TR = 12,8 PM _{encontrado} = 4845, PM _{calculado} = 4835,
607		4-{6-(3,4-difluorofenoxi)-8-[(2-metoxietil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-etil-2-metilbenzamida	TR = 12,4 PM _{encontrado} = 4825, PM _{calculado} = 4815,

(continuación)

Ejemplos de referencia	Estructura	Nombre	Datos analíticos
608		N-etil-4-{6-(2-fluoro-4-metoxifenoxi)-8-[(2-metoxietil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida	TR = 12,1 PM _{encontrado} = 4945, PM _{calculado} = 4935,
609		N-etil-4-{6-(5-fluoro-2-metilfenoxi)-8-[(2-metoxietil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida	TR = 12,7 PM _{encontrado} = 4785, PM _{calculado} = 4775, ¹ H-RMN (300 MHz, DMSO-d ₆), δ [ppm] = 10,6 (3H), 21,1 (3H), 21,2 (3H), 31,9 (4H), 34,6-36,1 (5H), 61,2 (1H), 70,6 (1H), 71,2-72,1 (2H), 73,2-74,4 (2H), 76,2 (1H), 77,1 (1H), 79,1 (1H), 81,4 (1H)

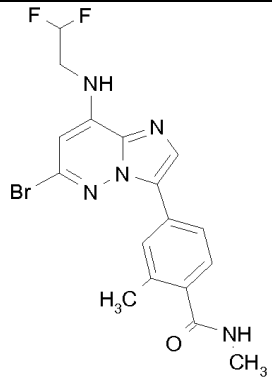
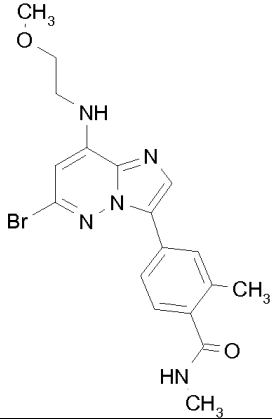
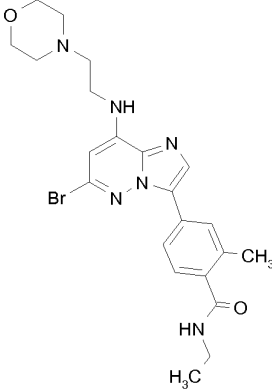
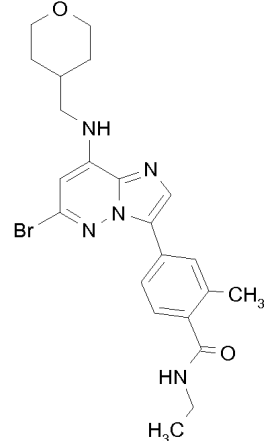
(continuación)

Ejemplos de referencia	Estructura	Nombre	Datos analíticos
610		N-etil-4-{6-(3-fluoro-4-metoxifenoxi)-8-[(2-metoxietil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida	TR = 11,9 PM _{encontrado} = 4945, PM _{calculado} = 4935,

Los siguientes Ejemplos intermedios se prepararon de manera análoga al procedimiento que se ha descrito para el ejemplo 562a usando la amina apropiada y el ácido borónico apropiado [los datos de CL-EM como por ejemplo tiempo de retención (TA en min) o pico de masa observada se recogieron usando el Procedimiento CL-EM A salvo que se especifique lo contrario]:

Ejemplos intermedios	Estructura	Nombre	Datos analíticos
562a		4-(6-bromo-8-([2-(morfolin-4-il)etil]amino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-N,2-dimetilbenzamida	TR = 07,1 PM _{encontrado} = 4744, PM _{calculado} = 4734, ¹ H-RMN (300 MHz,DMSO-d ₆), δ [ppm]= 23,7 (3H), 24,2 (4H), 25,4 (2H), 27,3 (3H), 32,6 (2H), 34,9-35,9 (4H), 64,2 (1H), 74,0 (2H), 75,6-76,3 (1H), 78,6 (1H), 79,2 (1H), 79,6 (1H), 81,8 (1H)
567a		4-(6-bromo-8-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)amino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-N,2-dimetilbenzamida	TR = 10,9 PM _{encontrado} = 4594, PM _{calculado} = 4584, ¹ H-RMN (300 MHz,DMSO-d ₆), δ [ppm]= 11,1-13,1 (2H), 15,9 (2H), 18,3-19,8 (1H), 23,7 (3H), 26,9-27,8 (3H), 31,5-32,7 (4H), 38,1 (2H), 64,2 (1H), 74,0 (1H), 78,6 (1H), 78,9-80,0 (3H), 81,8 (1H)
574a		4-(6-bromo-8-((3,3,3-trifluoropropil)amino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-N,2-dimetilbenzamida	TR = 11,8 PM _{encontrado} = 4573, PM _{calculado} = 4563, ¹ H-RMN (400 MHz,DMSO-d ₆), δ [ppm]= 23,7 (3H), 25,9-27,1 (2H), 27,3 (3H), 35,9 (2H), 64,6 (1H), 74,1 (1H), 78,6 (1H), 78,9-79,6 (2H), 79,7 (1H), 81,7 (1H)

(continuación)

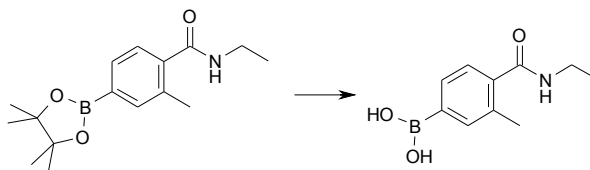
Ejemplos intermedios	Estructura	Nombre	Datos analíticos
579a		4-{6-bromo-8-[(2,2-difluoroetil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N,2-dimetilbenzamida	TR = 10,3 PM _{encontrado} = 4253, PM _{calculado} = 4243, ¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆), δ [ppm]= 23,7 (3H), 27,3 (3H), 32,5 (1H), 38,5 (2H), 66,2 (1 H), 74,1 (1 H), 78,7 (1H), 79,2 (1 H), 79,7-80,3 (2H), 81,7 (1 H)
581a		4-{6-bromo-8-[(2-metoxietil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N,2-dimetilbenzamida	TR = 10,2 PM _{encontrado} = 4193, PM _{calculado} = 4183, ¹ H-RMN (300 MHz, DMSO-d ₆), δ [ppm]= 23,7 (3H), 27,3 (3H), 32,5 (3H), 35,3 (4H), 64,2 (1H), 74,1 (1H), 77,1 (1H), 78,6 (1 H), 78,9-79,4 (1H), 79,5 (1H), 81,6 (1H)
588a		4-{6-bromo-8-[(2-(morfolin-4-il)etil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-etil-2-metilbenzamida	TR = 07,5 PM _{encontrado} = 4884, PM _{calculado} = 4874, ¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆), δ [ppm]= 10,6-11,2 (3H), 23,7 (3H), 24,2 (4H), 25,6 (2H), 31,8-32,6 (2H), 34,3 (2H), 35,2-35,8 (4H), 64,1 (1H), 73,9 (1H), 75,7 (1H), 78,5 (1H), 79,1 (1H), 79,5 (1H), 82,2 (1H)
594a		4-{6-bromo-8-[(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-etil-2-metilbenzamida	TR = 11,17 PM _{encontrado} = 4734, PM _{calculado} = 4724, ¹ H-RMN (300 MHz, DMSO-d ₆), δ [ppm]= 10,5-11,2 (3H), 11,3- 13,1 (2H), 15,9 (2H), 18,9 (1H), 23,7 (3H), 31,6-32,5 (6H), 38,1 (2H), 64,2 (1H), 73,9 (1H), 78,5 (1 H), 78,8- 79,8 (3H), 82,2 (1 H)

(continuación)

Ejemplos intermedios	Estructura	Nombre	Datos analíticos
601a		4-{6-bromo-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-etil-2-metilbenzamida	TR = 12,5 PM _{encontrado} = 4713, PM _{calculado} = 4703, ¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆), δ [ppm]= 10,9 (3H), 23,7 (3H), 26,6 (2H), 31,8-32,6 (2H), 35,9 (2H), 64,6 (1 H), 74,0 (1H), 78,5 (1 H), 78,9-79,6 (2H), 79,6 (1 H), 82,3 (1 H)
605a		4-{6-bromo-8-[(2,2-difluoroetil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-etil-2-metilbenzamida	TR = 11,0 PM _{encontrado} = 4393, PM _{calculado} = 4383, ¹ H-RMN (300 MHz, DMSO-d ₆), δ [ppm]= 10,9 (3H), 23,7 (3H), 31,8-32,6 (3H), 38,6 (2H), 66,1 (1 H), 74,0 (1 H), 78,6 (1 H), 78,9-79,5 (1H), 79,9 (2H), 82,3 (1 H)
607a		4-{6-bromo-8-[(2-metoxietil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-etil-2-metilbenzamida	TR = 10,9 PM _{encontrado} = 4333, PM _{calculado} = 4323, ¹ H-RMN (300 MHz, DMSO-d ₆), δ [ppm]= 10,9 (3H), 23,7 (3H), 31,8-32,7 (4H), 34,3-35,9 (5H), 64,3 (1H), 73,9 (2H), 77,5 (1H), 78,6 (1H), 79,2 (1H), 79,5 (1H), 82,4 (1H)

Ejemplo intermedio 582b

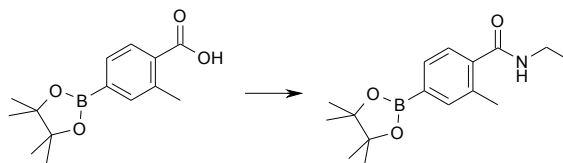
ácido [4-(etilcarbamoil)-3-metilfenil]borónico



- 5 Se transformaron 17,72 g (61,27 mmol) de N-etil-2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida, que se preparó de acuerdo con el Ejemplo intermedio 582c, de manera análoga al Ejemplo intermedio 562b para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 8,75 g (70 %) del compuesto del título.

Ejemplo intermedio 582c

N-etil-2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida



A una solución en agitación de 15 g (57 mmol) de ácido 2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoico en NMP (20 ml), se añadieron 85,84 ml de (171,68 mmol) de etilamina y 72,8 ml de 2,4,6-trióxido de 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrisfosfinano (114,45 mmol, 2M en THF) y la mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 16,00 g (96,7 %) del compuesto del título.

Composiciones farmacéuticas de los compuestos de la invención

Esta invención también se relaciona con composiciones farmacéuticas que contienen uno o más de los compuestos de la presente invención. Estas composiciones pueden utilizarse para obtener un efecto farmacológico deseado por administración a un paciente que las necesita. Un paciente, para el propósito de esta invención, es un mamífero, incluyendo un ser humano, que necesita de tratamiento para una afección o enfermedad particular. Por ello, la presente invención incluye composiciones farmacéuticas que se componen de un vehículo farmacéuticamente aceptable y una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto o una sal del mismo, de la presente invención. Un vehículo farmacéuticamente aceptable es preferentemente un vehículo que es relativamente no tóxico e inócuo para un paciente a concentraciones consistentes con la actividad eficaz del principio activo, de modo que los efectos colaterales que pueden adjudicarse al vehículo no perjudican los efectos beneficiosos del principio activo. Una cantidad eficaz para el uso farmacéutico del compuesto es preferentemente una cantidad que produce un resultado o ejerce una influencia sobre la afección particular a tratar. Los compuestos de la presente invención pueden administrarse con vehículos farmacéuticamente aceptables bien conocidos en la técnica, usando cualquier forma de dosificación convencional efectiva, incluyendo preparaciones de liberación inmediata, lenta y demorada, de administración oral, parenteral, tópica, nasal, oftálmica, óptica, sublingual, rectal, vaginal y semejantes.

Para administración oral, pueden formularse los compuestos en preparaciones sólidas o líquidas, tales como cápsulas, píldoras, comprimidos, pastillas, grageas, líquidos fundidos, polvos, soluciones, suspensiones o emulsiones, y pueden prepararse de acuerdo con procedimientos conocidos en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas. Las formas de dosificación sólidas pueden comprender una cápsula, que puede ser del tipo de las cápsulas de gelatina convencionales, duras o blandas, sin cáscara, que contienen, por ejemplo, agentes tensioactivos, lubricantes y rellenos inertes, tales como lactosa, sacarosa, fosfato de calcio y almidón de maíz.

En otra realización, pueden colocarse los compuestos de esta invención en comprimidos con bases para comprimidos convencionales, tales como lactosa, sacarosa y almidón de maíz, en combinación con aglutinantes, tales como acacia, almidón de maíz o gelatina, agentes desintegradores dirigidos a contribuir a la degradación y la disolución de el comprimido una vez administrado, tal como almidón de papa, ácido algínico, almidón de maíz y goma guar, goma tragacanto, acacia, lubricantes dirigidos a mejorar el flujo de granulación del comprimido y a evitar la adhesión del material del comprimido a las superficies de los colorantes del comprimido y los envases, por ejemplo, talco, ácido esteárico o estearato de magnesio, calcio o cinc, tinturas, agentes colorantes y agentes saborizantes, tales como menta salvaje, aceite de té del Canadá o sabor a cereza, dirigidos a mejorar las cualidades estéticas de los comprimidos y tornarlos más aceptables para el paciente. Los excipientes adecuados para usar en formas líquidas de dosificación oral incluyen fosfato de dicalcio y diluyentes, tales como agua y alcoholes, por ejemplo, etanol, alcohol bencílico y polietilén alcoholes, con o sin la adición de un agente tensioactivo, un agente de suspensión o un agente emulsificante farmacéuticamente aceptable. Puede contener diversos materiales adicionales, tales como recubrimientos o para modificar la forma física de la unidad de dosificación. Por ejemplo, pueden recubrirse comprimidos, píldoras o cápsulas con shellac, azúcar o ambos.

Los polvos dispersables y los gránulos son adecuados para la preparación de una suspensión acuosa. Proporcionan el principio activo en combinación con un agente dispersante o humectante, un agente de suspensión y uno o más conservantes. Los ejemplos de agentes dispersantes o humectantes y de suspensión adecuados se ejemplifican mediante los que ya se han mencionado anteriormente. También pueden presentarse excipientes adicionales, por ejemplo, aquellos agentes edulcorantes, saborizantes y colorantes desvelados previamente.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención también pueden estar en la forma de emulsiones de aceite en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal, tal como parafina líquida o una mezcla de aceites vegetales. Los agentes emulsionantes adecuados pueden ser (1) gomas de origen natural, tales como goma acacia y goma tragacanto, (2) fosfátidos de origen natural, tales como soja y lecitina, (3) ésteres o ésteres parciales obtenidos a partir de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo, monooleato de sorbitano, (4) productos de la

condensación de dichos ésteres parciales con óxido de etileno, por ejemplo, monooleato de polioxietilen sorbitano. Las emulsiones también pueden contener agentes edulcorantes y saborizantes.

Pueden formularse suspensiones oleosas suspendiendo el principio activo en un aceite vegetal, tal como, por ejemplo, aceite de araquís, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o en un aceite mineral, tal como parafina líquida. Las suspensiones oleosas pueden contener un agente espesante, tal como, por ejemplo, cera de abeja, parafina dura o alcohol cetílico. Las suspensiones pueden contener uno o más conservantes, por ejemplo, p-hidroxibenzoato de etilo o *n*-propilo; uno o más agentes colorantes; uno o más agentes saborizantes; y uno o más agentes saborizantes, tales como sacarosa o sacarina.

Pueden formularse jarabes y elixires con agentes edulcorantes, por ejemplo, glicerol, propilenglicol, sorbitol o sacarosa. Dichas formulaciones pueden contener un demulcente y un preservador, tal como metil y propil paraben, y agentes saborizantes y colorantes.

Los compuestos de esta invención también pueden administrarse por vía parenteral, es decir, por vía subcutánea, intravenosa, intraocular, intrasnovial, intramuscular o interperitoneal, como dosificaciones inyectables del compuesto, preferentemente en un diluyente aceptable para el uso fisiológico, con un vehículo farmacéutico que puede ser un líquido estéril o una mezcla de líquidos, tales como agua, solución salina, dextrosa acuosa y soluciones de azúcares relacionados, un alcohol, tal como etanol, isopropanol o alcohol hexadecílico, glicoles, tal como propilenglicol o polietilenglicol, cetales de glicerol, tales como 2,2-dimetil-1,1-dioxolan-4-metanol, éteres, tales como poli(etilenglicol) 400, un aceite, un ácido graso, un éster de ácido graso, un glicérido de ácido graso o un glicérido acetilado de ácido graso, con o sin la adición de un agente tensioactivo farmacéuticamente aceptable, tal como un jabón o un detergente, un agente de suspensión, tal como pectina, carbómeros, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa o carboximetilcelulosa, o un agente emulsionantes, y otros coadyuvantes farmacéuticos.

Los ejemplos de aceites que pueden usarse en las formulaciones parenterales de esta invención son los aceites de petróleo de origen animal, vegetal o sintético, por ejemplo, aceite de maní, aceite de soja, aceite de sésamo, aceite de semilla de algodón, aceite de maíz, aceite de oliva, aceite de vaselina y aceite mineral. Los ácidos grasos adecuados incluyen ácido oleico, ácido esteárico, ácido isoesteárico y ácido mirístico. Los ésteres de ácidos grasos adecuados son, por ejemplo, oleato de etilo y miristato de isopropilo. Los jabones adecuados incluyen sales de ácidos grasos con metales alcalinos, amonio y trietanolamina, los detergentes adecuados incluyen detergentes catiónicos, por ejemplo, haluros de dimetil dialquil amonio, haluros de alquil piridinio y acetatos de alquilamina; detergentes aniónicos, por ejemplo, sulfonatos y sulfosuccinatos de alquilo, arilo y olefina, sulfatos de alquilo, olefina, éter y monoglicéridos; detergentes no iónicos, por ejemplo, óxidos de aminas grasas, alcanolamidas de ácidos grasos, y poli(oxietilen-oxipropileno), o copolímeros de óxido de etileno y óxido de propileno; y detergentes anfotéricos, por ejemplo, alquil-beta-aminopropionatos, y sales de amonio cuaternario de 2-alquilimidazolina, así como mezclas.

Las composiciones parenterales de esta invención normalmente contendrán entre aproximadamente 0,5 % a aproximadamente 25 % en peso de principio activo en solución. También pueden usarse ventajosamente conservantes y amortiguadores. Con el fin de minimizar o eliminar la irritación en el sitio de inyección, dichas composiciones pueden contener un agente tensioactivo no iónico que tenga un balance hidrófilo-lipófilo (HLB) preferentemente de entre aproximadamente 12 a aproximadamente 17. La cantidad de agente tensioactivo en dicha formulación preferentemente varía entre aproximadamente 5 % a aproximadamente 15 % en peso. El agente tensioactivo puede ser un único componente con el HLB indicado previamente, o puede ser una mezcla de dos o más componentes con el HLB deseado.

Los agentes tensioactivos ilustrativos usados en las formulaciones parenterales son aquellos de la clase de los ésteres de ácidos grasos de polioxietilen sorbitano, por ejemplo, monooleato de sorbitano, y los aductos de alto peso molecular de óxido de etileno con a una base hidrofóbica, formados por la condensación de óxido de propileno con propilenglicol.

Las composiciones farmacéuticas pueden tomar la forma de suspensiones acuosas estériles inyectables. Dichas suspensiones pueden formularse de acuerdo con procedimientos conocidos, usando agentes dispersantes o humectantes, y agentes de suspensión adecuados, tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxipropilmetil-celulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma tragacanto y goma acacia; agentes dispersantes o humectantes, que pueden ser un fosfáido de ocurrencia natural, tal como la lecitina, un producto de condensación de un óxido de alquilen con un ácido graso, por ejemplo, estearato de polioxietileno, un producto de condensación de un óxido de etileno con un alcohol alifático de cadena larga, por ejemplo, heptadeca-etilenoxietanol, un producto de condensación de un óxido de etileno con un éster parcial derivado de un ácido graso y un hexitol, tal como monooleato de polioxietilen sorbitol, o un producto de condensación de un óxido de etileno con un éster parcial derivado de un ácido graso y un anhídrido de hexitol, por ejemplo, monooleato de polioxietilen sorbitano.

La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o una suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico aceptable para el uso parenteral. Los diluyentes y los disolventes que pueden emplearse son, por ejemplo, agua, solución de Ringer, soluciones isotónicas de cloruro de sodio y soluciones isotónicas de glucosa.

Además, pueden emplearse comúnmente aceites fijos estériles como disolventes o medios de suspensión. Con este propósito, puede emplearse cualquier aceite blando fijo, incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Además, pueden usarse ácidos grasos, tales como ácido oleico, en la preparación de soluciones inyectables.

- 5 También puede administrarse una composición de la invención, en la forma de supositorios, para la administración rectal del fármaco. Pueden prepararse estas composiciones mezclando el fármaco con un excipiente no irritante adecuado, que sea sólido a temperaturas ordinarias, pero líquido a la temperatura del recto, y, de este modo, se funda en el recto para liberar el fármaco. Dichos materiales son, por ejemplo, manteca de cacao y polietilenglicol.

- 10 Otra formulación empleada en los procedimientos de la presente invención utiliza dispositivos de administración transdérmica ("parches"). Pueden usarse dichos parches transdérmicos para proporcionar una infusión continua o discontinua de los compuestos de la presente invención en cantidades controladas. La construcción y el uso de parches transdérmicos para la administración de agentes farmacéuticos es bien conocida en la técnica (véase, por ejemplo, la Patente de los Estados Unidos N.º 5023252, publicada el 11 de Junio de 1991, incorporada en la presente documentación a modo de referencia). Pueden construirse dichos parches para lograr una administración continua, pulsátil o basada en la demanda de los agentes farmacéuticos.

- 15 Las formulaciones de liberación controlada para administración parenteral incluyen formulaciones liposomales, formulaciones de microesferas poliméricas y formulaciones de geles poliméricos, que son conocidas en la técnica.

- 20 Puede ser deseable o necesario introducir la composición farmacéutica en el paciente mediante un dispositivo de administración mecánica. La construcción y el uso de dispositivos de administración mecánica para la administración de agentes farmacéuticos son bien conocidos en la técnica. Las técnicas directas, por ejemplo, para administrar un fármaco directamente al cerebro, comprenden comúnmente la colocación de un catéter de administración del fármaco en el sistema ventricular del paciente para superar la barrera hematoencefálica. Se describe uno de estos sistemas de administración por implantación, usado para transportar los agentes a regiones anatómicas específicas en el cuerpo, en la Patente de los Estados Unidos N.º 5011472, publicada el 30 de Abril de 1991.

- 25 Las composiciones de la invención también pueden contener otros ingredientes de composición convencionales farmacéuticamente aceptables, generalmente conocidos como vehículos o diluyentes, según sea necesario o se lo desee. Pueden usarse procedimientos convencionales para preparar dichas composiciones en formas de dosificación apropiadas. Dichos ingredientes y procedimientos incluyen aquellos que se describen en las siguientes referencias, cada una de las cuales se incorpora en la presente documentación a modo de referencia: Powell, M.F. *et al.*, "Compendium of Excipients for Parenteral Formulations" *PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology* 1998, 52(5), 238-311; Strickley, R.G. "Parenteral Formulations of Small Molecule Therapeutics Marketed in the United States (1999)-Part-1" *PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology* 1999, 53(6), 324-349; y Nema, S. *et al.*, "Excipients and Their Use in Injectable Products" *PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology* 1997, 51(4), 166-171.

- 35 Los ingredientes farmacéuticos de uso común que pueden emplearse, según sea apropiado, para formular la composición destinada a una ruta de administración determinada, incluyen:

agentes acidificantes (los ejemplos incluyen, sin limitaciones, ácido acético, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido clorhídrico, ácido nítrico);

- 40 **agentes alcalinizantes** (los ejemplos incluyen, sin limitaciones, soluciones de amonio, carbonato de amonio, dietanolamina, monoetanolamina, hidróxido de potasio, borato de sodio, carbonato de sodio, hidróxido de sodio, trietanolamina, trolamina);

adsorbentes (los ejemplos incluyen, sin limitaciones, celulosa en polvo y carbón activado);

propelentes de aerosol (los ejemplos incluyen, sin limitaciones, dióxido de carbono, CCl₂F₂, F₂CIC-CCIF₂ y CClF₃);

agentes de desplazamiento aéreo (los ejemplos incluyen, sin limitaciones, nitrógeno y argón);

- 45 **conservantes antifúngicos** (los ejemplos incluyen, sin limitaciones, ácido benzoico, butilparaben, etilparaben, metilparaben, propilparaben, benzoato de sodio);

conservantes antimicrobianos (los ejemplos incluyen, sin limitaciones, cloruro de benzalconio, cloruro de benzetonio, alcohol bencílico, cloruro de cetilpiridinio, clorobutanol, fenol, alcohol feniletílico, nitrato fenilmercúrico y timerosal);

- 50 **antioxidantes** (los ejemplos incluyen, sin limitaciones, ácido ascórbico, palmitato de ascorbilo, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, ácido hipofosforoso, monotioglicerol, galato de propilo, ascorbato de sodio, bisulfito de sodio, sulfoxilato de formaldehído de sodio, metabisulfito de sodio);

materiales aglutinantes (los ejemplos incluyen, sin limitaciones, polímeros de bloque, goma natural y sintética, poliácrlatos, poliuretanos, siliconas, polisiloxanos y copolímeros de estireno-butadieno);

- agentes amortiguadores** (los ejemplos incluyen, sin limitaciones, metafosfato de potasio, fosfato de dipotasio, acetato de sodio, citrato de sodio anhidro y citrato de dihidrato de sodio);
- 5 **agentes de transporte** (los ejemplos incluyen, sin limitaciones, jarabe de acacia, jarabe aromático, elixir aromático, jarabe de cereza, jarabe de cacao, jarabe de naranja, jarabe, aceite de maíz, aceite mineral, aceite de maní, aceite de sésamo, inyecciones bacteriostáticas de cloruro de sodio y agua bacteriostática para inyección);
- agentes quelantes** (los ejemplos incluyen, sin limitaciones, edetato disódico y ácido edético);
- colorantes** (los ejemplos incluyen, sin limitaciones, FD&C Rojo N° 3, FD&C Rojo N° 20, FD&C Yellow N° 6, FD&C Azul N° 2, D&C Verde N° 5, D&C Orange N° 5, D&C Rojo N° 8, caramelo y óxido férrico rojo);
- agentes clarificantes** (los ejemplos incluyen, sin limitaciones, bentonita);
- 10 **agentes emulsionantes** (los ejemplos incluyen, sin limitaciones, acacia, cetomacrogol, alcohol cetílico, monoestearato de glicerilo, lecitina, monooleato de sorbitano, monostearato de polioxietileno 50);
- agentes de encapsulamiento** (los ejemplos incluyen, sin limitaciones, gelatina y acetato de ftalato de celulosa);
- saborizantes** (los ejemplos incluyen, sin limitaciones, aceite de anís, aceite de canela, cacao, mentol, aceite de naranja, aceite de menta salvaje y vainillina);
- 15 **humectantes** (los ejemplos incluyen, sin limitaciones, glicerol, propilenglicol y sorbitol);
- agentes levigantes** (los ejemplos incluyen, sin limitaciones, aceite mineral y glicerina);
- aceites (los ejemplos incluyen, sin limitaciones, aceite de araquís, aceite mineral, aceite de oliva, aceite de maní, aceite de sésamo y aceite vegetal);
- 20 **bases de pomadas** (los ejemplos incluyen, sin limitaciones, lanolina, pomadas hidrofílicos, pomadas de polietilenglicol, vaselina, vaselina hidrofílica, pomada blanca, pomada amarilla y pomada de agua de rosa);
- potenciadores de la penetración (administración transdérmica)** (los ejemplos incluyen, sin limitaciones, alcoholes monohidroxilados o polihidroxilados, alcoholes mono o polivalentes, alcoholes grasos saturados o no saturados, ésteres grasos saturados o no saturados, ácidos dicarboxílicos saturados o no saturados, aceites esenciales, derivados de fosfatidilo, cefalina, terpenos, amidas, éteres, cetonas y ureas);
- 25 **plastificadores** (los ejemplos incluyen, sin limitaciones, ftalato de dietilo y glicerol);
- disolventes (los ejemplos incluyen, sin limitaciones, etanol, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, glicerol, isopropanol, aceite mineral, ácido oleico, aceite de maní, agua purificada, agua para inyección, agua estéril para inyección y agua estéril para irrigación);
- 30 **agentes endurecedores** (los ejemplos incluyen, sin limitaciones, alcohol cetílico, ceras de ésteres cetílicos, cera microcristalina, parafina, alcohol estearílico, cera blanca y cera amarilla);
- bases para supositorios** (los ejemplos incluyen, sin limitaciones, manteca de cacao y polietilenglicoles (mezclas));
- tensioactivos** (los ejemplos incluyen, sin limitaciones, cloruro de benzalconio, nonoxinol 10, oxtoxinol 9, polisorbato 80, lauril sulfato de sodio y mono-palmitato de sorbitano);
- 35 **agentes de suspensión** (los ejemplos incluyen, sin limitaciones, agar, bentonita, carbómeros, carboximetilcelulosa de sodio, hidroxietil celulosa, hidroxipropil celulosa, hidroxipropil metilcelulosa, kaolina, metilcelulosa, tragacanto y goma veegum);
- agentes edulcorantes (los ejemplos incluyen, sin limitaciones, aspartame, dextrosa, glicerol, manitol, propilenglicol, sacarina de sodio, sorbitol y sacarosa);
- 40 **anti-adherentes para comprimidos** (los ejemplos incluyen, sin limitaciones, estearato de magnesio y talco);
- aglutinantes para comprimidos** (los ejemplos incluyen, sin limitaciones, acacia, ácido algínico, carboximetilcelulosa de sodio, azúcar compresible, etilcelulosa, gelatina, glucosa líquida, metilcelulosa, polivinil pirrolidona no reticulada y almidón pregelificado);
- 45 **diluyentes para comprimidos y cápsulas** (los ejemplos incluyen, sin limitaciones, fosfato de calcio dibásico, kaolina, lactosa, manitol, celulosa microcristalina, celulosa en polvo, carbonato de calcio precipitado, carbonato de sodio, fosfato de sodio, sorbitol y almidón);

- agentes de recubrimiento para comprimidos** (los ejemplos incluyen, sin limitaciones, glucosa líquida, hidroxietil celulosa, hidroxipropil celulosa, hidroxipropil metilcelulosa, metilcelulosa, etilcelulosa, acetato de ftalato de celulosa y shellac);
- 5 **excipientes para la compresión directa de comprimidos** (los ejemplos incluyen, sin limitaciones, fosfato de calcio dibásico);
- desintegradores para comprimidos** (los ejemplos incluyen, sin limitaciones, ácido algínico, carboximetilcelulosa de calcio, celulosa microcristalina, poliacrilina de potasio, polivinilpirrolidona reticulada, alginato de sodio, glicolato de almidón de sodio y almidón);
- deslizantes para comprimidos** (los ejemplos incluyen, sin limitaciones, sílice coloidal, almidón de maíz y talco);
- 10 **lubricantes para comprimidos** (los ejemplos incluyen, sin limitaciones, estearato de calcio, estearato de magnesio, aceite mineral, ácido esteárico y estearato de cinc);
- opacantes para comprimidos/cápsulas** (los ejemplos incluyen, sin limitaciones, dióxido de titanio);
- agentes de acabado de comprimidos** (los ejemplos incluyen, sin limitaciones, cera de carnuba y cera blanca);
- agentes espesantes** (los ejemplos incluyen, sin limitaciones, cera de abeja, alcohol cetílico y parafina);
- 15 **agentes para proporcionar tonicidad** (los ejemplos incluyen, sin limitaciones, dextrosa y cloruro de sodio);
- agentes para incrementar la viscosidad** (los ejemplos incluyen, sin limitaciones, ácido algínico, bentonita, carbómeros, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, polivinil pirrolidona, alginato de sodio y tragacanto); y
- agentes humectantes** (los ejemplos incluyen, sin limitaciones, heptadecaetilen oxietanol, lecitinas, monooleato de sorbitol, monooleato de polioxietilen sorbitol, y estearato de polioxietileno).
- 20 Pueden ilustrarse las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención como se indica a continuación:
- Solución estéril IV: Puede prepararse una solución de 5 mg/ml del compuesto deseado de esta invención usando agua estéril para inyección, y puede ajustarse el pH según sea necesario. La solución se diluye para la administración a 1 – 2 mg/ml con dextrosa estéril 5 % y se administra como una infusión IV sobre un período de
- 25 60 minutos aproximadamente.
- Polvo liofilizado para una administración IV: Se puede preparar una preparación estéril con (i) 100 - 1000 mg del compuesto deseado de esta invención como un polvo liofilizado, (ii) citrato de sodio 32- 327 mg/ml, y (iii) 300 – 3000 mg de Dextran 40. La formulación se reconstituye con salina o dextrosa 5 % estéril, inyectable hasta una concentración de entre 10 y 20 mg/ml, que se diluye aún más con salina o dextrosa 5 % hasta 0,2 – 0,4 mg/ml, y
- 30 luego es administrada ya sea como un bolo IV o por infusión IV sobre un período de 15 – 60 minutos.
- Suspensión intramuscular: Puede prepararse la siguiente solución o suspensión para inyección intramuscular:
- 50 mg/ml del compuesto insoluble en agua deseado de esta invención
- 5 mg/ml de carboximetilcelulosa de sodio
- 4 mg/ml de TWEEN 80
- 35 9 mg/ml de cloruro de sodio
- 9 mg/ml de alcohol bencílico
- Cápsulas con recubrimiento duro: Se prepara una gran cantidad de cápsulas rellenando cápsulas de gelatina convencionales de dos piezas con 100 mg de principio activo en polvo, 150 mg de lactosa, 50 mg de celulosa y 6 mg de estearato de magnesio cada una.
- 40 Cápsulas de gelatina blanda: Se prepara una mezcla de principio activo en un aceite digerible, tal como aceite de soja, aceite de semilla de algodón o aceite de oliva, y se la inyecta por medio de una bomba de desplazamiento positivo en gelatina fundida, de modo de formar cápsulas de gelatina blandas que contienen 100 mg de principio activo. Las cápsulas se lavan y secan. Puede disolverse el principio activo en una mezcla de polietilenglicol, glicerina y sorbitol para preparar una mezcla medicinal miscible con agua.
- 45 Comprimidos: Se prepara una gran cantidad de comprimidos empleando procedimientos convencionales, de modo que la unidad de dosificación comprende 100 mg de principio activo, 0,2 mg de dióxido de silicio coloidal, 5 mg de estearato de magnesio, 275 mg de celulosa microcristalina, 11 mg de almidón y 98,8 mg de lactosa. Pueden aplicarse recubrimientos acuosos y no acuosos apropiados para incrementar la palatabilidad, mejorar la

elegancia y la estabilidad o demorar la absorción.

Comprimidos/cápsulas de liberación inmediata: Son formas de dosificación sólidas orales elaboradas mediante procedimientos convencionales y novedosos. Estas unidades se toman por vía oral sin agua para una disolución y una administración inmediata de la medicación. Se mezcla el principio activo en un líquido que contiene un ingrediente, tal como azúcar, gelatina, pectina y edulcorantes. Estos líquidos se solidifican en comprimidos o cápsulas sólidas mediante técnicas de secado por congelamiento y extracción en estado sólido. Los compuestos de fármaco pueden comprimirse con azúcares y polímeros viscoelásticos y termoelásticos para producir matrices porosas de liberación inmediata que no requieren de agua.

Terapias de combinación

- 10 Los compuestos de esta invención pueden administrarse como el único agente farmacéutico o en combinación con uno o más agentes farmacéuticos adicionales, donde la combinación no posee efectos adversos inaceptables. La presente invención también se relaciona con estas combinaciones. Por ejemplo, pueden combinarse los compuestos de esta invención con agentes anti-hiperproliferativos conocidos o con agentes para tratar otras indicaciones, y semejantes, así como con mezclas y combinaciones de éstos. Otros agentes que se pueden indicar incluyen, pero
- 15 en un sentido no limitativo, agentes anti-angiogénicos, inhibidores mitóticos, agentes alquilantes, antimetabolitos, antibióticos intercaladores de ADN, inhibidores de factores de crecimiento, inhibidores del ciclo celular, inhibidores de enzimas, inhibidores de topoisomerasa, modificadores de la respuesta biológica o antihormonas.

El agente farmacéutico adicional puede ser afinitor, aldesleuquina, ácido alendróico, alfaferona, alitretinoína, alopurinol, aloprim, aloxi, altretamina, aminoglutetimida, amifostina, amrubicina, amsacrina, anastrozol, anzmet, aranesp, arglabina, trióxido de arsénico, aromasina, 5-azacitidina, azatioprina, BCG o *tice* BCG, bestatina, acetato de betametasona, fosfato de betametasona sódica, bexaroteno, sulfato de bleomicina, broxuridina, bortezomib, busulfán, calcitonina, campat, capecitabina, carboplatino, casodex, cefesona, celmoleuquina, cerubidina, clorambucilo, cisplatino, cladribina, cladribina, ácido clodróico, ciclofosfamida, citarabina, dacarbazina, dactinomicina, DaunoXome, decadrón, fosfato de decadrón, delestrogénico, denileuquina difitox, depo-medrol, desloreline, dexrazoxano, dietilestilbestrol, diflucan, docetaxel, doxifluridina, doxorubicina, dronabinol, DW-166HC, eligard, elitek, ellence, emend, epirubicina, epoetina alfa, epógeno, eptaplato, ergamisol, estrace, estradiol, fosfato de estramustina sódica, etinilestradiol, etiol, ácido etidróico, etopofos, etopósido, fadrozol, farstón, filgrastim, finasteride, fligastim, floxuridina, fluconazol, fludarabina, monofosfato de 5-fluorodeoxiuridina, 5-fluorouracilo (5-FU), fluoximesterona, flutamida, formestane, fosteabine, fotemustina, fulvestrant, gammagard, gemcitabine, gemtuzumab, gleevec, gliadel, goserelina, granisetron HCl, histrelina, hicantina, hidrocortona, eritro-hidroxi noniladenina, hidroxiurea, ibritumomab tiuxetan, idarubicina, ifosfamida, interferón alfa, interferón-alfa 2, interferón alfa-2A, interferón alfa-2B, interferón alfa-n1, interferón alfa-n3, interferón beta, interferón gamma-1a, interleuquina-2, intrón A, iressa, irinotecan, kitriol, lapatinib, sulfato de lentinan, letrozol, leucovorina, leuprolida, acetato de leuprolida, levamisol, sal de calcio del ácido levofolínico, levotroide, levoxilo, lomustine, lonidamina, marinol, mecloretamina, mecobalamina, acetato de medroxi progesterona, acetato de megestrol, melfalán, menest, 6-mercaptopurina, Mesna, metotrexato, metvix, miltefosina, minociclina, mitomicina C, mitotano, mitoxantrona, Modrenal, Miocet, nedaplatino, neulasta, neumega, neupogen, nilutamida, nolvadex, NSC-631570, OCT-43, octreotida, ondansetrón HCl, orapred, oxaliplatino, paclitaxel, pediapred, pegaspargase, Pegasis, pentostatina, picibanilo, pilocarpina HCl, pirarubicina, plicamicina, porfímero sódico, prednimustina, prednisolona, prednisona, premarina, procarbazona, procrit, raltitrexed, rebif, etidronato de renio-186, rituximab, roferón-A, romurtida, salagen, sandostatina, sargramostim, semustina, sizofiran, sobuzoxano, solu-medrol, ácido esparfóico, terapia con células madre, estreptozocina, cloruro de estroncio-89, sunitinib, sintroide, tamoxifeno, tamsulosina, tasonermin, tastolactona, taxotere, tecleuquina, temozolomida, tenipósido, propionato de testosterona, testred, tioguanina, tiotepa, tiotropina, ácido tiludróico, topotecan, toremifeno, tositumomab, trastuzumab, treosulfán, tretinoína, trexal, trimetil melamina, trimetrexato, acetato de triptorelina, pamoato de triptorelina, UFT, uridina, valrubicina, vesnarinona, vinblastina, vincristina, vindesina, vinorelbina, virulizina, zinecard, estimalamer zinostatina, zofrán, ABI-007, acobifeno, actinmune, afinitak, aminopterina, arzoxifeno, asoprisnilo, atamestano, atrasentán, BAY 43-9006 (sorafenib), avastina, CCI-779, CDC-501, celebrex, cetuximab, crisnatol, acetato de ciproterona, decitabina, DN-101, doxorubicina-MTC, dSLIM, dutasterida, edotecarina, eflornitina, exatecan, fenretinide, diclorhidrato de histamina, implantae de hidrogel de histrelina, holmio-166 DOTMP, ácido ibandróico, interferón gamma, intrón-PEG, ixabepilona, hemocianina de lapa, L-651582, lanreotide, lasofoxifeno, libra, lonafarnib, miproxifeno, minodronato, MS-209, MTP-PE liposómico, MX-6, nafareline, nemorubicina, neovastat, nolatrexed, oblimersen, onco-TCS, osidem, paclitaxel poliglutamato, pamidronato disódico, PN-401, QS-21, quazepam, R-1549, raloxifeno, ranpirnase, ácido 13-cis-retinoico, satraplatino, seocalcitol, T-138067, tarceva, taxoprexina, timosina alfa 1, tiazofurina, tipifarnib, tirapazamina, TLK-286, toremifeno, TransMID-107R, vaspodar, vaporeotida, vatalanib, verteporfina, vinflunina, Z-100, ácido zoledróico o combinaciones de éstos.

Los agentes anti-hiperproliferativos opcionales que pueden añadirse a la composición incluyen, sin limitaciones, los compuestos indicados para los regímenes de quimioterapia del cáncer en la 11ª edición de *Merck Index*, (1996), que se incorpora en la presente documentación a modo de referencia, tales como asparaginasa, bleomicina, carboplatina, carmustina, clorambucilo, cisplatina, colaspasa, ciclofosfamida, citarabina, dacarbazona, dactinomicina, daunorubicina, doxorubicina (adriamicina), epirubicina, epotilona, un derivado de epotilona, etopósido, 5-fluorouracilo, hexametilmelamina, hidroxiurea, ifosfamida, irinotecan, leucovorina, lomustina, mecloretamina, 6-

mercaptapurina, mesna, metotrexato, mitomicina C, mitoxantrona, prednisolona, prednisona, procarbazina, raloxifen, estreptozocina, tamoxifeno, tioguanina, topotecan, vinblastina, vincristina y vindesina.

Otros agentes anti-hiperproliferativos adecuados para usar con la composición de la invención incluyen, sin limitaciones, aquellos compuestos que pueden usarse en el tratamiento de enfermedades neoplásicas, según se indica en *Goodman y Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics* (novena edición), editado por Molinoff et al., publicado por McGraw-Hill, páginas 1225-1287, (1996), que se incorpora en la presente documentación a modo de referencia, tales como aminoglutetimida, L-asparaginasa, azatioprina, 5-azacitidina, cladribina, busulfan, dietilstilbestrol, 2',3'-difluorodeoxicitidina, docetaxel, eritroidroxinoniladenina, etinil estradiol, 5-fluorodesoxiuridina, monofosfato de 5-fluorodeoxiuridina, fosfato de fludarabina, fluoximesterona, flutamida, caproato de hidroxiprogesterona, idarrubicina, interferón, acetato de medroxiprogesterona, acetato de megestrol, melfalan, mitotano, paclitaxel, pentostatina, N-fosfonoacetil-L-aspartato (PALA), plicamicina, semustina, tenipósido, propionato de testosterona, tiotepa, trimetilmelamina, uridina y vinorelbina.

Otros agentes anti-hiperproliferativos adecuados para usar con la composición de la invención incluyen, sin limitaciones, otros agentes anti-cáncer, tales como epotilona y sus derivados, irinotecan, raloxifeno y topotecan.

Los compuestos de la invención también se pueden administrar en combinación con compuestos terapéuticos de proteínas. Dichos compuestos terapéuticos de proteínas adecuados para el tratamiento de cáncer u otros trastornos angiogénicos y para su uso con las composiciones de la invención incluyen, pero en un sentido no limitativo, un interferón (por ejemplo, interferón.alfa.,beta., o.gamma.) anticuerpos monoclonales supraagonista, Tuebingen, vacuna de la proteína TRP-1, Colostrina, anticuerpo anti-FAP, YH-16, gemtuzumab, infliximab, cetuximab, trastuzumab, denileuquina difitox, rituximab, timosina alfa 1, bevacizumab, mecasermina, mecasermina rinfabato, oprelvequina, natalizumab, rhMBL, MFE-CP1 + ZD-2767-P, ABT-828, inmunotoxina específica de ErbB2, SGN-35, MT-103, rinfabato, AS-1402, B43-genisteína, compuestos radioinmunoterapéuticos basados en L-19, AC-9301, vacuna NY-ESO-1, IMC-1C11, CT-322, rhCC10, r(m)CRP, MORAb-009, aviscumina, MDX-1307, vacuna Her-2, APC-8024, NGR-hTNF, rhH1.3, IGN-311, Endostatina, volociximab, PRO-1762, lexatumumab, SGN-40, pertuzumab, EMD-273063, proteína de fusión L19-IL-2, PRX-321, CNTO-328, MDX-214, tigapotide, CAT-3888, labetuzumab, lintuzumab ligado a radioisótopos emisores de partículas alfa, EM-1421, vacuna HiperAcute, tucotuzumab celmoleuquina, galiximab, HPV-16-E7, Javelin: cáncer de próstata, Javelin: melanoma, vacuna NY-ESO-1, vacuna EGF, CYT-004-MelQbG10, péptido WT1, oregovomab, ofatumumab, zalutumumab, cintredequina besudotox, WX-G250, Albuferón, aflibercept, denosumab, vacuna, CTP-37, efungumab o 131I-chTNT-1/B. Los anticuerpos monoclonales de utilidad como compuestos terapéuticos de proteínas incluyen, pero en un sentido no limitativo, muromonab-CD3, abciximab, edrecolomab, daclizumab, gentuzumab, alemtuzumab, ibritumomab, cetuximab, bevicizumab, efalizumab, adalimumab, omalizumab, muromomab-CD3, rituximab, daclizumab, trastuzumab, palivizumab, basiliximab e infliximab.

Los compuestos de la invención también se pueden combinar con agentes terapéuticos biológicos, como por ejemplo anticuerpos (por ejemplo avastina, rituxan, erbitux, herceptina) o proteínas recombinantes.

Los compuestos de la invención también se pueden combinar con agentes antiangiogénesis, tales como, por ejemplo, avastina, axitinib, DAST, recentin, sorafenib o sunitinib. También son posibles las combinaciones con inhibidores de proteasomas o inhibidores de mTOR, o antihormonas o inhibidores de enzimas metabólicas esteroideas.

En general, el uso de agentes citotóxicos y/o citostáticos en combinación con un compuesto o una composición de la presente invención contribuirá a:

(1) obtener una mayor eficacia en la reducción del crecimiento de un tumor, o aún permitirá eliminar el tumor, en comparación con la administración de cada agente por separado,

(2) poder administrar menores cantidades de los agentes quimioterapéuticos empleados,

(3) proporcionar un tratamiento quimioterapéutico que sea bien tolerado en el paciente, con menos complicaciones farmacológicas perjudiciales que las observadas con quimioterapias con agentes individuales y otras terapias de combinación,

(4) poder tratar un espectro más amplio de distintos tipos de cáncer en mamíferos, especialmente humanos,

(5) obtener una tasa de respuesta más elevada entre los pacientes tratados,

(6) obtener un tiempo de supervivencia más largo entre los pacientes tratados, en comparación con los tratamientos quimioterapéuticos convencionales,

(7) lograr un tiempo de progresión tumoral más prolongado, y/u

(8) obtener resultados de eficacia y tolerabilidad al menos tan buenos como los obtenidos con el uso de los agentes por separado, en comparación con las instancias conocidas donde otras combinaciones de agentes anti-

cáncer produzcan efectos de antagonismo.

Procedimientos para sensibilizar células a la radiación

En una forma de realización distinta de la presente invención, se puede usar un compuesto de la presente invención para sensibilizar una célula a la radiación. Es decir, el tratamiento de una célula con un compuesto de la presente invención antes de tratar la célula con radiación vuelve a la célula más susceptible a los daños del ADN y a la muerte celular de lo que sería en ausencia de cualquier tratamiento con un compuesto de la invención. En un aspecto, la célula se trata con al menos un compuesto de la invención.

Por consiguiente, la presente invención también proporciona un procedimiento para matar una célula, donde a dicha célula se le administra uno o más compuestos de la invención en combinación con una terapia convencional de radiación.

La presente invención también proporciona un procedimiento para volver una célula más susceptible a la muerte celular, donde la célula se trata con uno o más compuestos de la invención antes de tratar la célula para causar o inducir muerte celular. En un aspecto, después de tratar la célula con uno o más compuestos de la invención, la célula se trata con al menos un compuesto, o mediante al menos un método, o una combinación de ambos, con el fin de causar daño en el ADN con el propósito de inhibir la función de la célula normal o de matar la célula.

En una forma de realización, se mata una célula mediante tratamiento de dicha célula con al menos un agente perjudicial para el ADN. Es decir, después de tratar una célula con uno o más compuestos de la invención para sensibilizar la célula a la muerte celular, la célula se trata con al menos un agente perjudicial para el ADN para matar a la célula. Los agentes perjudiciales para el ADN de utilidad en la presente invención incluyen, pero en un sentido no limitativo, agentes quimioterapéuticos (por ejemplo, cisplatino), radiación ionizante (rayos X, radiación ultravioleta), agentes carcinogénicos y agentes mutagénicos.

En otra realización, se mata una célula mediante tratamiento de la célula con al menos un procedimiento que causa o induce daño en el ADN. Dichos procedimientos incluyen, pero en un sentido no limitativo, activación de una vía de señalización celular que da como resultado daños en el ADN cuando la vía es activada, inhibición de una vía de señalización celular que da como resultado daños en el ADN cuando la vía es inhibida e inducción de un cambio bioquímico en una célula, donde dicho cambio da como resultado daños en el ADN. A modo de ejemplo no limitativo, se puede inhibir una vía de reparación de ADN en una célula, impidiendo de esa manera la reparación del daño en el ADN y dando como resultado una acumulación anormal de daños en el ADN en una célula.

En un aspecto de la invención, se administra un compuesto de la invención a una célula antes de aplicar radiación u otra inducción de daño del ADN en la célula. En otro aspecto de la invención, se administra un compuesto de la invención a una célula de manera concomitante con una radiación u otra inducción de daño del ADN en la célula. En aún otro aspecto de la invención, se administra un compuesto de la invención a una célula de manera inmediatamente después que ha comenzado una radiación u otra inducción de daño del ADN en la célula.

En otro aspecto, la célula es *in vitro*. En otra realización, la célula es *in vivo*.

Como se mencionó con anterioridad, sorprendentemente se ha descubierto que los compuestos de la presente invención inhiben Mps-1, por lo que pueden usarse para el tratamiento o la profilaxis de enfermedades relacionadas con un crecimiento, una proliferación y/o una supervivencia celular descontrolada, con una respuesta inmune celular inapropiada o con una respuesta inflamatoria celular inapropiada, o de enfermedades que están acompañadas por un crecimiento, una proliferación y/o una supervivencia celular descontrolada, por una respuesta inmune celular inapropiada o por una respuesta inflamatoria celular inapropiada, particularmente donde el crecimiento, la proliferación y/o la supervivencia celular descontrolada, la respuesta inmune celular inapropiada o la respuesta inflamatoria celular inapropiada están mediados por Mps-1, por ejemplo, los tumores hematológicos, los tumores sólidos y/o sus metástasis, por ejemplo, las leucemias y el síndrome mielodisplástico, los linfomas malignos, los tumores de la cabeza y el cuello, incluyendo los tumores cerebrales y las metástasis cerebrales, los tumores del tórax, incluyendo los tumores de las células pulmonares no pequeñas y de las células pulmonares pequeñas, los tumores gastrointestinales, los tumores endocrinos, los tumores mamarios y otros tumores ginecológicos, los tumores del tracto urinario, incluyendo los tumores renales, vesicales y prostáticos, los tumores en la piel y los sarcomas y/o metástasis de los mismos.

Por lo tanto, de acuerdo con otro aspecto, la presente invención abarca un compuesto de la fórmula general (I), o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato o una sal de éste, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable de éste, o una mezcla de los mismos, como se describe y se define en el presente documento, para usarlo en el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad, como se mencionó con anterioridad.

Por lo tanto, otro aspecto particular de la presente invención es el uso de un compuesto de la fórmula general (I), como se describió con anterioridad, para preparar una composición farmacéutica para el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad.

Las enfermedades mencionadas en los dos párrafos precedentes son enfermedades relacionadas con un crecimiento, una proliferación y/o una supervivencia celular descontrolada, con una respuesta inmune celular inapropiada o con una respuesta inflamatoria celular inapropiada, o enfermedades que están acompañadas por un crecimiento, una proliferación y/o una supervivencia celular descontrolada, por una respuesta inmune celular inapropiada o por una respuesta inflamatoria celular inapropiada, particularmente donde el crecimiento, la proliferación y/o la supervivencia celular descontrolada, la respuesta inmune celular inapropiada o la respuesta inflamatoria celular inapropiada están mediados por Mps-1, por ejemplo, los tumores hematológicos, los tumores sólidos y/o sus metástasis, por ejemplo, las leucemias y el síndrome mielodisplástico, los linfomas malignos, los tumores de la cabeza y el cuello, incluyendo los tumores cerebrales y las metástasis cerebrales, los tumores del tórax, incluyendo los tumores de las células pulmonares no pequeñas y de las células pulmonares pequeñas, los tumores gastrointestinales, los tumores endocrinos, los tumores mamarios y otros tumores ginecológicos, los tumores del tracto urinario, incluyendo los tumores renales, vesicales y prostáticos, los tumores en la piel y los sarcomas y/o metástasis de los mismos.

En el contexto de la presente invención, como se usa en el presente documento, el término "inapropiado", particularmente en el contexto de "las respuestas inmunes celulares inapropiadas o las respuestas inflamatorias celulares inapropiadas", ha de hacer referencia a una respuesta que es menor o mayor que la normal y que está asociada a la patología de dichas enfermedades, que es responsable de dicha patología o que es el resultado de dicha patología.

Preferentemente, el uso es en el tratamiento o la profilaxis de enfermedades, donde las enfermedades son los tumores hematológicos, los tumores sólidos y/o sus metástasis.

Procedimiento para tratar trastornos de hiperproliferación

La presente invención se relaciona con un procedimiento para usar los compuestos de la presente invención y composiciones de los mismos, en el tratamiento de trastornos hiperproliferativos de mamífero. Los compuestos se pueden utilizar para inhibir, bloquear, reducir, disminuir, etc., la proliferación celular y/o división celular y/o produce apoptosis. Este procedimiento comprende administrarle a un mamífero que lo necesita, incluyendo un ser humano, una cantidad de un compuesto de esta invención, o una sal farmacéuticamente aceptable, isómero, forma polimórfica, metabolito, hidrato, solvato o éster de ésta; etc. que sea eficaz para tratar el trastorno. Los trastornos hiperproliferativos incluyen, pero sin limitaciones, por ejemplo, psoriasis, queloides y otras hiperplasias que afectan a la piel, hiperplasia de próstata benigna (BPH), tumores sólidos, tales como cáncer de mama, del tracto respiratorio, cerebro, órganos reproductores, tracto digestivo, tracto urinario, ojos, hígado, piel, cabeza y cuello, tiroides, paratiroides y sus metástasis distantes. Estos trastornos también incluyen linfoma, sarcomas y leucemias.

Los ejemplos de cáncer de mama incluyen, sin limitaciones, carcinoma ductal invasivo, carcinoma lobular invasivo, carcinoma ductal in situ y carcinoma lobular in situ.

Los ejemplos de cánceres del tracto respiratorio incluyen, sin limitaciones, carcinomas de las células pulmonares pequeñas y no pequeñas, así como adenomas bronquiales y blastomas pleuropulmonares.

Los ejemplos de cánceres de cerebro incluyen, sin limitaciones gliomas del tallo cerebral y el hipotálamo, astrocitoma cerebelar y cerebral, meduloblastoma, ependimoma, así como tumores neuroectodermes y pineales.

Los tumores de los órganos reproductivos masculinos incluyen, sin limitaciones, cáncer de próstata y testicular. Los tumores de los órganos reproductivos femeninos incluyen, sin limitaciones, cáncer del endometrio, cervical, ovárico, vaginal y vulvar, así como sarcoma de útero.

Los tumores del tracto digestivo incluyen, sin limitaciones, cánceres anales, de colon, colorrectales, esofágico, de vejiga, gástricos, pancreáticos, rectales, del intestino delgado y de las glándulas salivales. Los tumores del tracto urinario incluyen, pero en un sentido no limitativo, cáncer de vejiga, pene, riñón, pelvis renal, uréter, uretral y papilar renal humano.

Los cánceres oculares incluyen, sin limitaciones, melanoma intraocular y retinoblastoma.

Los ejemplos de cánceres hepáticos incluyen, sin limitaciones, carcinoma hepatocelular (carcinomas de células hepáticas con o sin variantes fibrolamelares), colangiocarcinoma (carcinoma del conducto biliar intrahepático) y colangiocarcinoma hepatocelular mixto. Los cánceres de piel incluyen, sin limitaciones, carcinoma de células escamosas, sarcoma de Kaposi, melanoma maligno, cáncer de células cutáneas de Merkel y cáncer cutáneo distinto del melanoma.

Los distintos tipos de cáncer de cabeza y cuello incluyen, pero en un sentido no limitativo, de laringe, de hipofaringe, nasofaringeo, orofaringeo, labio y de la cavidad oral y de células escamosas. Los linfomas incluyen, pero en un sentido no limitativo, linfoma relacionado con SIDA, linfoma no Hodgkin, linfoma de linfocitos T cutáneo, linfoma de Burkitt, enfermedad de Hodgkin y linfoma del sistema nervioso central.

Los sarcomas incluyen, sin limitaciones, sarcoma de los tejidos blandos, osteosarcoma, histiocitoma fibroso maligno, linfosarcoma y rabdomiosarcoma.

Las leucemias incluyen, sin limitaciones, leucemia mieloide aguda, leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielógena crónica y leucemia de las células pilosas.

- 5 Estos trastornos han sido todos bien caracterizados en humanos, pero también existen con una etiología similar en otros mamíferos, y pueden tratarse administrando las composiciones farmacéuticas de la presente invención.

El término “tratando” o “tratamiento”, según se estableció en todo este documento de usa de la manera convencional, por ejemplo, el manejo o cuidado de un sujeto con el propósito de combatir, aminorar, reducir, aliviar, mejorar la afección, etc., de una enfermedad o trastorno, tal como un carcinoma.

10 Procedimientos de tratamiento de trastornos por quinasas

La presente invención también proporciona procedimientos para el tratamiento de los trastornos asociados con una actividad de quinasa extracelular regulada por mitógenos aberrante, incluyendo, pero sin limitaciones, accidente cerebrovascular, insuficiencia cardíaca, hepatomegalia, cardiomegalia, diabetes, mal de Alzheimer, fibrosis quística, síntomas de rechazo de xenoinjerto, shock séptico o asma.

- 15 Las cantidades eficaces de los compuestos de la presente invención se pueden usar para tratar dichos trastornos, incluyendo las enfermedades (por ejemplo, cáncer) mencionadas antes en la sección de Antecedentes. Sin embargo, dichos tipos de cáncer y otras enfermedades se pueden tratar con los compuestos de la presente invención, en forma independiente del mecanismo de acción y/o la relación entre la quinasa y el trastorno.

- 20 La frase “actividad de quinasa aberrante” o “actividad tirosina quinasa aberrante” incluye cualquier expresión o actividad anormal del gen que codifica la quinasa o del polipéptido codificado por el mismo. Los ejemplos de dicha actividad aberrante incluyen, pero en un sentido no limitativo, la sobreexpresión del gen o polipéptido; la amplificación del gen; mutaciones que producen una actividad de quinasa constitutivamente activa o hiperactiva; mutaciones de genes, supresiones, sustituciones, adiciones, etc.

- 25 La presente invención también proporciona procedimientos para inhibir una actividad de quinasa, en especial de una quinasa extracelular regulada por mitógenos, que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención, incluyendo sales, formas polimórficas, metabolitos, hidratos, solvatos, profármacos (por ejemplo: ésteres) del mismo y formas diaestereoisoméricas del mismo. La actividad de quinasa se puede inhibir en células (por ejemplo, *in vitro*), o en las células de un sujeto mamífero, en especial un paciente humano que necesita de dicho tratamiento.

30 Procedimientos de tratamiento de trastornos angiogénicos

La presente invención también proporciona procedimientos de tratamiento de trastornos y enfermedades asociados con una angiogénesis excesiva y/o anormal.

- 35 Una expresión inapropiada y ectópica de la angiogénesis puede ser perjudicial para un organismo. Hay un número de condiciones patológicas asociadas con el crecimiento de los vasos sanguíneos extraños. Estas incluyen, por ejemplo, retinopatía diabética, oclusión isquémica de la vena retinal y retinopatía de 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 retrolentales, angiofibroma, inflamación, artritis reumatoide (RA), restenosis, restenosis *in-stent*, restenosis de injertos vasculares, etc. Además, el mayor suministro de sangre asociado con el tejido canceroso y neoplásico, estimula el crecimiento, lo que conduce a un agrandamiento rápido de tumores y metástasis. Más aún, el crecimiento de nuevos vasos sanguíneos y linfáticos en un tumor proporciona una ruta de escape para las células renegadas, estimula la metástasis y en consecuencia la dispersión del cáncer. Por consiguiente, los compuestos de la presente invención se pueden utilizar para tratar y/o prevenir cualquiera de los trastornos debido a una angiogénesis mencionados previamente, por ejemplo, por inhibición y/o reducción de la formación de vasos sanguíneos; por inhibición, bloqueo, reducción, disminución, etc. de la proliferación celular endotelial u otros tipos
- 40 relacionados con la angiogénesis, así como para causar la muerte celular o apoptosis de dichos tipos celulares.
- 45

Dosis y administración

- 50 Sobre la base de las técnicas de laboratorio estándar conocidas para evaluar los compuestos útiles para el tratamiento de trastornos hiperproliferativos y trastornos angiogénicos, mediante pruebas de toxicidad estándar y mediante ensayos farmacológicos estándar para la determinación del tratamiento de las condiciones identificadas previamente en mamíferos, y por comparación de estos resultados con los resultados de los medicamentos conocidos que se usan para tratar estas condiciones, la dosificación eficaz de los compuestos de esta invención puede determinarse fácilmente para el tratamiento de cada indicación deseada. La cantidad de principio activo a administrar en el tratamiento de una de estas condiciones puede variar ampliamente de acuerdo con dichas
- 55 consideraciones, tales como el compuesto particular y la unidad de dosificación empleada, el modo de

administración, el período de tratamiento, la edad y el sexo del paciente tratado, y la naturaleza y la extensión de la afección a tratar.

La cantidad total de principio activo que será administrada varía en general en el intervalo entre aproximadamente 0,001 mg/kg y aproximadamente 200 mg/kg de peso corporal por día y preferentemente entre aproximadamente 0,01 mg/kg y aproximadamente 20 mg/kg de peso corporal por día. Los programas de dosificación clínicamente útiles varían en un intervalo entre una dosificación de una a tres veces por día y una dosificación una vez cada cuatro semanas. Además, el "descanso del fármaco" durante el cual un paciente no recibe dosis del fármaco por un período de tiempo determinado, puede ser beneficioso para el balance global entre efecto farmacológico y la capacidad de tolerancia. Una dosificación unitaria puede contener entre aproximadamente 0,5 mg y aproximadamente 1500 mg de principio activo, y puede ser administrada una o más veces por día o menos que una vez por día. La dosificación diaria promedio para una administración por inyección, incluyendo inyecciones intravenosas, intramusculares, subcutáneas y parenterales, y el uso de técnicas de infusión, será preferentemente de entre 0,01 y 200 mg/kg de peso corporal total. El régimen de dosificación diaria rectal promedio será preferentemente de entre 0,01 y 200 mg/kg de peso corporal total. El régimen de dosificación diaria vaginal promedio será preferentemente de entre 0,01 y 200 mg/kg de peso corporal total. El régimen de dosificación diaria tópica promedio será preferentemente de entre 0,1 y 200 mg, donde las dosis se administran entre una y cuatro veces por día. La concentración transdérmica será preferentemente la que se requiere para mantener una dosis diaria entre 0,01 y 200 mg/kg. El régimen de dosificación diaria promedio por inhalación comprenderá preferentemente entre 0,01 y 100 mg/kg de peso corporal total.

Por supuesto, el régimen de dosificación inicial y continuo específico para cada paciente varía de acuerdo con la naturaleza y severidad de la afección como lo podrá determinar el médico a cargo del paciente, con la actividad del compuesto específico empleado, la edad y condición general del paciente, el tiempo de administración, la ruta de administración, la velocidad de excreción del fármaco, las combinaciones de fármaco y semejantes. El modo de tratamiento deseado y la cantidad de dosis de un compuesto de la presente invención, o una sal, un éster o una composición farmacéuticamente aceptable de éste, pueden ser evaluados por aquellos versados en la técnica, usando pruebas de tratamiento convencionales.

Preferentemente, las enfermedades relacionadas con dicho procedimiento son los tumores hematológicos, los tumores sólidos y/o sus metástasis.

Los compuestos de la presente invención se pueden usar en particular en terapias y prevención, es decir, profilaxis, del crecimiento y metástasis de tumores, especialmente de los tumores sólidos de todas las indicaciones y etapas con o sin pretratamiento del crecimiento tumoral.

Los procedimientos para evaluar una propiedad farmacológica o farmacéutica particular son bien conocidos por las personas expertas en la materia.

Los experimentos de ensayo de ejemplos descritos en el presente documento sirven para ilustrar la presente invención y la invención no está limitada a los ejemplos dados.

Ensayo biológico: ensayo de proliferación

Se sembraron células tumorales cultivadas (MCF7, células de un carcinoma mamario humano dependiente de hormonas, ATCC HTB22; NCI-H460, células de un carcinoma de células pulmonares no pequeñas humanas, ATCC HTB-177; DU 145, células de un carcinoma de próstata humano independiente de hormonas, ATCC HTB-81; HeLa-MaTu, células de un carcinoma cervical humano, EPO-GmbH, Berlín; HeLa-MaTu-ADR, células de un carcinoma cervical humano resistente a múltiples fármacos, EPO-GmbH, Berlín; HeLa, células de tumores cervicales humanos, ATCC CCL-2; B16F10, células de melanoma de ratón, ATCC CRL-6475), en una densidad de 5000 células/cavidad (MCF7, DU145, HeLa-MaTu-ADR), de 3000 células/cavidad (NCI-H460, HeLa-MaTu, HeLa) o de 1000 células/cavidad (B16F10), en una placa de multititulación de 96 cavidades, en 200 µl del medio de cultivo respectivo, con la adición de 10 % de suero fetal bovino. Después de 24 horas, las células de una placa (la placa del punto cero) se colorearon con violeta cristal (véase la descripción más adelante), mientras que el medio de las otras placas fue reemplazado por un medio de cultivo fresco (200 µl), al cual se le añadieron las sustancias de prueba en diversas concentraciones (0 µM, así como en el intervalo de entre 0,01 y 30 µM; la concentración final del disolvente dimetil sulfoxido fue de 0,5 %). Las células se incubaron durante 4 días en presencia de las sustancias de prueba. La proliferación celular se determinó coloreando las células con violeta cristal: las células se fijaron añadiendo 20 µl/punto de medición de una solución de aldehído glutárico al 11 %, durante 15 minutos a temperatura ambiente. Después someter las células fijadas a tres ciclos de lavado con agua, se secaron las placas a temperatura ambiente. Las células se colorearon añadiendo 100 µl/punto de medición de una solución de violeta cristal al 0,1 % (pH 3,0). Después someter las células fijadas a tres ciclos de lavado con agua, se secaron las placas a temperatura ambiente. El colorante se disolvió añadiendo 100 µl/punto de medición de una solución de ácido acético al 10 %. La extinción se determinó por fotometría, con una longitud de onda de 595 nm. Se calculó el cambio porcentual en la cantidad de células normalizando los valores medidos en función de los valores de extinción obtenidos de la placa del punto cero (=0 %) y de la extinción de las células sin tratar (0 µM) (=100 %). Los valores de la IC50 se determinaron a través de un ajuste de los parámetros, que se realizó con el software propio de la compañía.

Ensayo de la quinasa Mps-1

La quinasa humana Mps-1 fosforila un sustrato peptídico biotinilado. La detección del producto fosforilado se efectúa a través de una transferencia de energía de resonancia por fluorescencia con resolución temporal (TR-FRET), a partir de un anticuerpo anti-fosfo-serina/treonina marcado con europio, que hace de las veces de donante, y con estreptavidina marcada con alofcocianina entrecruzada (SA-XLent) como aceptor. Se evalúa la actividad de inhibición de la quinasa de los compuestos.

Se usó una quinasa Mps-1 recombinante humana completa, con una marca de GST en el extremo N (que se adquirió en Invitrogen, Karlsruhe, Alemania, cat. N° PV4071). Como sustrato para la reacción de la quinasa, se usó un péptido biotinilado con la siguiente secuencia de aminoácidos: PWDPPDADITEILG (con el extremo C en forma de amida, que se adquirió en Biosynthon GmbH, Berlín).

Para el ensayo, se pipetearon 50 nl de una solución concentrada 100 veces del compuesto de prueba en DMSO en una placa de microtitulación de 384 cavidades de volumen bajo (Greiner Bio-One, Frickenhausen, Alemania), se añadieron 2 µl de una solución de Mps-1 en el amortiguador de ensayo [orto-vanadato de sodio 0,1 mM, MgCl₂ 10 mM, DTT 2 mM, Hepes 25 mM, pH 7,7, 0,05 % de BSA, 0,001 % de Pluronic F-127] y se incubó la mezcla durante 15 minutos a 22 °C, con el propósito de permitir que tuviera lugar la unión preliminar entre los compuestos de prueba y Mps-1, antes de comenzar con la reacción de la quinasa. Después se comenzó la reacción de la quinasa añadiendo 3 µl de una solución de tri-fosfato de adenosina (ATP 16,7 µM, la concentración final en el volumen del ensayo, 5 µl, fue de 10 µM) y el sustrato peptídico (1,67 µM, la concentración final en el volumen del ensayo, 5 µl, fue de 1 µM) en el amortiguador del ensayo. La mezcla se incubó durante un período de 60 minutos a 22 °C. La concentración de Mps-1 en el ensayo se ajustó en función de la actividad del lote de la enzima, y se la seleccionó de manera que fuera apropiada para mantener un intervalo lineal en el ensayo. Las concentraciones típicas de las enzimas fueron de aproximadamente 1 nM (la concentración final en el volumen del ensayo, 5 µl). La reacción se detuvo añadiendo 3 µl de una solución de los reactivos de detección de HTRF (Hepes 100 mM, pH 7,4, 0,1 % de BSA, EDTA 40 mM, estreptavidina-XLent 140 nM [N° 61GSTXLB, Fa. Cis Biointernational, Marcoule, Francia], así como un anticuerpo anti-fosfo(Ser/Thr) marcado con europio 1,5 nM [N° AD0180, PerkinElmer LAS, Rodgau-Jügesheim, Alemania]).

La mezcla resultante se incubó durante 1 hora a 22 °C para permitir que tuviera lugar la unión entre el péptido fosforilado y el anticuerpo anti-fosfo(Ser/Thr) marcado con europio. Después se evaluó la cantidad de sustrato fosforilado midiendo la transferencia de energía de resonancia por fluorescencia desde el anticuerpo anti-fosfo(Ser/Thr) marcado con europio hasta la estreptavidina-XLent. Entonces, se midieron las emisiones de fluorescencia a 620 nm y a 665 nm después de una excitación a 350 nm en un lector Viewlux TR-FRET (PerkinElmer LAS, Rodgau-Jügesheim, Alemania). Se usó la "proporción normalizada con una corrección en función del blanco" (una lectura específica en Viewlux, similar a la proporción tradicional de las emisiones a 665 nm y a 622 nm, donde las lecturas del blanco y del donante marcado con Eu se sustraen de la señal a 665 nm antes de calcular la proporción) como medida de la cantidad de sustrato fosforilado. Se normalizaron los datos (la reacción de la enzima sin el inhibidor = 0 % de inhibición, la reacción con todos los otros componentes del ensayo pero sin la enzima = 100 % de inhibición). Los compuestos de prueba se evaluaron en la misma placa de microtitulación en la que se evaluaron 10 concentraciones diferentes en el intervalo de entre 20 µM y 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; se trata de una serie de diluciones preparada antes de poner en práctica el ensayo con las soluciones madre concentradas 100 veces; se realizaron diluciones de 1:3 en serie), en valores por duplicado para cada concentración. Los valores de IC₅₀ se calcularon a partir de un ajuste de 4 parámetros, usando un software propio.

Sorprendentemente, se descubrió que el hecho de que R³ sea un grupo arilo-X- o heteroarilo-X- puede influir positivamente sobre la actividad inhibitoria de los compuestos de fórmula general I. Por lo tanto, los compuestos de fórmula general I, citados anteriormente, en los cuales R³ representa un grupo arilo-X- o heteroarilo-X- son los preferidos.

Tabla 1

Ejemplo (de referencia)	Mps1 Cl ₅₀ [nM]	Ejemplo (de referencia)	Mps1 Cl ₅₀ [nM]
1	61,1	26	4,1
2	90,5	27	33,2
3	13,7	28	<1,0
4	20,6	29	80,2
5	13,3	30	2,1
6	43,6	31	1,1
7	1,2	32	4,3
8	111,0	33	1,5
9	25,0	34	2,4
10	<1,0	35	2,5
11	2,4	36	3,0
12	3,2	37	<1,0
13	1,8	38	10,3
14	1,2	39	3,7
15	21,5	40	111,0
16	27,3	41	7,1
17	3,2	42	7,8
18	228,0	43	21,1
19	1,6	44	2,6
20	1,2	45	1,1
21	3,7	46	1,1
22	35,7	47	2,0
23	2,4	48	1,4
24	23,8	49	11,9
25	13,1	50	84,8

Tabla 1 (continuación)

Ejemplo (de referencia)	Mps1 Cl ₅₀ [nM]	Ejemplo (de referencia)	Mps1 Cl ₅₀ [nM]
51A	58,0	72	44,4
51B	1,2	73A	< 0,7
52	3,2	73B	3,8
53	7,1	74	< 0,7
54	7,6	75	< 0,7
55	1,2	76	< 0,7
56	< 1,0	77	< 0,7
57	4,4	78	0,2
58	20,5	79	0,7
59	32,5	80	0,2
60A	0,2	81	0,2
60B	< 0,1	82	0,3
61A	0,2	83A	0,2
61B	0,3	83B	0,8
62A	0,2	84	0,3
62B	11,5	85	0,2
63	< 0,1	86	0,1
64	0,1	87	0,2
65	0,7	88	0,4
66	0,2	89	0,2
67	0,1	90	0,5
68	< 0,1	91	0,5
69	1,0	92	0,2
70	0,3	93	0,3
71	0,8	94	0,3

Tabla 1 (continuación)

Ejemplo (de referencia)	Mps1 Cl ₅₀ [nM]	Ejemplo (de referencia)	Mps1 Cl ₅₀ [nM]
95	0,3	121	1,8
96	0,8	122	2,9
97	0,2	123	7,6
98	52,3	124	4,7
99	29,5	125	3,8
100	7,6	126	2,0
101	6,3	127	40,0
102	24,6	128	2,7
103	<1,0	129	3,3
104	<1,0	130	5,9
105	3,5	131	10,0
106	8,9	132	1,5
107	35,5	133	<1,0
108	7,0	134	<1,0
109	2,1	135	<1,0
110	1,3	136	4,0
111	6,3	137	<1,0
112	5,1	138	2,0
113	2,0	139	3,7
114	<1,0	140	3,9
115	27,5	141	2,4
116	4,0	142	1,4
117	3,3	143	4,7
118	4,3	144	2,3
119	<1,0	145	<1,0
120	2,5	146	3,8

Ejemplo (de referencia)	Mps1 Cl ₅₀ [nM]
147	2,2
148	1,5
149	2,2
150	3,7
151	3,1
152	3,3
153	3,6
154	25,0
155	3,6
156	5,1
157	12,0
158	6,4
159	14,8
160	13,6
161	6,2
162	64,9
163	30,5
164	6,3
165	1,8
166	5,3
167	2,3
168	0,3
169	0,1
170	0,7
171	0,8

Ejemplo (de referencia)	Mps1 Cl ₅₀ [nM]
172	0,8
173	0,4
174	< 0,1
175	7280,0
176	465,0
177	32,2
178	172,0
179	601,0
180	327,0
181	39,9
182	Ne
183	290,0
184	101,0
185	Ne
186	338,0
187	49,8
188	Ne
189	Ne
190	660,0
191	20000,0
192	21,5
193	1,3
194	2,5
195	3,2
196	2,7

Tabla 1 (continuación)

Ejemplo (de referencia)	Mps1 Cl ₅₀ [nM]	Ejemplo (de referencia)	Mps1 Cl ₅₀ [nM]
197	< 1,0	225	0,2
198	2,6	226	1,3
199	6,9	227	0,2
200	Ne	228	0,6
201	2,3	229	2,6
202	1,5	230	2,7
203	1,4	231	14,3
204	< 1,0	232	1,0
205	72,7	233	1,7
206	6,2	234	6,1
207	< 1,0	235	6,2
208	2,0	236	Ne
209	0,6	237	5,6
210	6,9	238	< 0,1
211	5,8	239	25,5
212	< 1,0	240	1,2
213	< 1,0	241A	Ne
214	< 1,0	241B	3,4
215	1,7	242	3,7
216	< 1,0	243	0,9
217	3,6	244	0,3
218	3,7	245	0,7
219	Ne	246	0,6
220	Ne	247	1,7
221	1,2	248	0,5
222	2,1	249	0,2
223	0,2	250	0,3
224	< 0,1	251	0,2

Tabla 1 (continuación)

Ejemplo (de referencia)	Mps1 Cl ₅₀ [nM]	Ejemplo (de referencia)	Mps1 Cl ₅₀ [nM]
252	0,2	278B	1,0
253	0,3	279	148,0
254	0,1	280	0,1
255	0,2	281	0,3
256	0,2	282	0,4
257	0,4	283	0,3
258	0,2	284	0,4
259	0,3	285	0,4
260	0,2	286	0,4
261	0,5	287	0,3
262	0,2	288	0,1
263	32,4	289	0,2
264	2,0	290	0,3
265	0,9	291	0,6
266	0,3	292	0,5
267	0,3	293	0,4
268	0,2	294A	0,3
269	0,3	294B	0,2
270	0,1	295A	0,4
271	1,0	295B	0,2
272	21,1	296A	0,5
273	0,5	296B	0,5
274	73,8	296C	0,2
275	5,4	297	0,1
276	0,1	298A	< 0,1
277	< 0,1	298B	0,1
278A	0,4	299	6,9

Tabla 1 (continuación)

300	0,8	323	0,2
301	0,2	324	0,3
302	0,3	325	0,1
303A	Ne	326	1,9
303B	0,2	327	0,3
304A	< 0,1	328	0,3
304B	0,1	329	< 0,1
305	0,6	330	0,2
306	0,6	331	12,6
307	0,5	332	26,8
308	1,0	333	9,5
309	Ne	334	30,0
310	Ne	335	3,6
311	0,2	336	1,0
312	0,2	337	3,9
313	0,1	338	83,9
314	0,2	339	95,9
315	0,3	340	3,3
316	118,0	341	10,6
317	7,4	342	6,9
318	64,3	343	4,3
319	121,0	344	23,0
320	3,3	345	3,0
321	0,6	346	1,6
322	70,6	347	0,1

Tabla 1 (continuación)

348	1,5	380	0,1
349	0,4	381	0,6
351	1,0	382	1,2
352	0,2	383	0,3
353	0,4	384	0,4
354	0,4	385	0,9
355	0,9	386	1,5
356	0,6	387	0,3
357	4,4	388	0,4
358	0,1	389	0,1
359	1,2	390	0,1
360	0,9	391	0,1
361	0,3	392	0,4
362	0,2	393	2,3
365	4,4	394	0,2
366	1,1	395	0,3
367	0,1	396	0,1
368	0,1	396	0,3
369	0,1	397	1,0
370	0,1	398	0,4
371	0,2	399	0,1
372	0,2	400	3,1
373	0,2	401	1,0
374	0,3	402	3,4
375	0,1	403	1,0
376	0,2	404	0,3
377	0,3	405	0,2
378	0,2	406	0,4
379	0,2	409	0,7

Tabla 1 (continuación)

410	0,5	442	0,1
411	4,8	443	0,1
412	19,2	445	0,2
413	45,7	446	0,4
414	6,7	447	1,1
415	8,2	448	0,6
417	0,2	449	0,6
418	1,2	450	0,3
419	3,5	451	1,3
420	2,8	452	0,8
422	0,4	454	0,1
423	0,3	456	ne
424	0,2	457	5,4
425	0,1	458	1,1
426	0,2	459	0,4
427	0,2	460	0,3
428	0,4	461	0,2
429	0,1	464	0,1
430	0,3	465	ne
431	0,1	466	4,8
432	4,6	467	1,6
433	0,6	468	7,5
434	1,3	469	1,7
435	1,6	470	0,4
436	0,1	471	0,2
437	0,4	472	0,2
439	0,2	473	0,4
440	0,1	474	0,3
441	0,5	475	0,2

Tabla 1 (continuación)

476	10,3	505	0,2
477	0,3	506	0,1
478	0,3	507	0,2
479	0,2	508	0,2
480	ne	509	0,1
481	3,1	510	0,1
482	0,6	511	0,3
483	0,1	512	0,1
484	0,3	513	0,2
485	0,4	514	8,0
486	0,1	515	0,4
487	0,1	516	0,3
488	0,1	517	0,2
489	0,2	518	0,1
490	1,5	519	0,1
491	0,1	520	0,2
492	0,1	521	0,3
493	0,3	522	1,8
494	0,3	523	0,7
495	0,1	524	2,3
496	8,9	525	0,7
497	0,2	526	0,1
498	0,3	527	0,6
499	0,2	528	0,7
500	0,1	529	0,4
501	0,1	530	0,6
502	0,2	531	14,8
503	0,2	532	0,2
504	0,2	533	1,2

Tabla 1 (continuación)

534	0,1	550	0,5
535	0,1	551	0,2
536	0,3	552	0,2
537	0,2	553	0,7
538	0,8	554	1,6
539	0,2	555	9,4
540	0,1	556	0,3
541	0,4	557	2,2
542	0,1	558	0,3
543	0,2	559	0,6
544	1,1	560	0,1
545	0,1	561	0,6
546	0,1		
547	0,2		
548	0,7		
549	0,2		

Ejemplo (de referencia)	Mps1 Cl ₅₀ [nM]	Ejemplo (de referencia)	Mps1 Cl ₅₀ [nM]
562	2,7	587	3,2
563	4,3	588	2,2
564	Ne	589	4,3
565	3,5	590	Ne
566	1,7	591	2,5
567	< 1,0	592	1,5
568	< 1,0	593	9,0
569	< 1,0	594	< 1,0
570	< 1,0	596	1,1
571	< 1,0	597	1,1
572	< 1,0	598	< 1,0
573	< 1,0	599	1,0
574	Ne	600	< 1,0
575	< 1,0	601	< 1,0
576	< 1,0	602	< 1,0
577	1,4	603	< 1,0
578	Ne	604	< 1,0
579	Ne	605	1,2
580	< 1,0	606	Ne
581	< 1,0	607	3,7
582	3,8	608	3,9
583	6,9	609	2,9
584	2,3	610	< 1,0
585	5,4		
586	1,0		

En la Tabla anterior, Ne = no evaluado

Ensayo del punto de verificación del ensamblaje del huso

- 5 Con el ensayo del punto de verificación del ensamblaje del huso, puede asegurarse la segregación apropiada de los cromosomas durante la mitosis. Una vez que comienza la mitosis, los cromosomas comienzan a condensarse, lo que está acompañado por la fosforilación de la serina 10 en la histona H3. La desfosforilación de la serina 10 en la histona H3 comienza en la anafase y termina prácticamente en la telofase. Por consiguiente, la fosforilación de la serina 10 en la histona H3 puede utilizarse como marcador de las células en mitosis. El nocodazol es una sustancia que desestabiliza los microtúbulos. Por lo tanto, el nocodazol interfiere con la dinámica de los microtúbulos y moviliza el punto de verificación del ensamblaje del huso. En las células, la mitosis se interrumpe en la transición G2/M. Las células presentan la histona H3 fosforilada en la serina 10. La inhibición del punto de verificación del ensamblaje del huso con inhibidores de Mps-1 anula el bloqueo de la mitosis en presencia de nocodazol, por lo que
- 10

las células completan la mitosis de manera prematura. Esta alteración se detecta a través de la disminución en las células que presentan la histona H3 fosforilada en la serina 10. Esta declinación se usa como marcador para determinar la capacidad de los compuestos de la presente invención de inducir una alteración en la mitosis.

Se sembraron células cultivadas de la línea de células de tumores cervicales humanos HeLa (ATCC CCL-2), en una densidad de 2500 células/cavidad, en una placa de 384 cavidades, en 20 µl del medio de Dulbecco (sin rojo fenol o piruvato de sodio, con 1000 mg/ml de glucosa y piridoxina) con la adición de 1 % (v/v) de glutamina, 1 % (v/v) de penicilina, 1 % (v/v) de estreptomicina y 10 % (v/v) de suero fetal bovino. Después de incubar durante la noche a 37 °C, a las células se les añadieron 10 µl/cavidad de nocodazol, en una concentración final de 0,1 µg/ml. Después de incubar durante 24 horas, el progreso del ciclo celular en estas células se detuvo en la fase G2/M. Se añadieron los compuestos de prueba solubilizados en dimetil sulfoxido (DMSO) en diversas concentraciones (0 µM, así como en el intervalo de entre 0,005 µM y 10 µM; la concentración final del disolvente DMSO fue de 0,5 % (v/v)). Las células se incubaron durante 4 horas a 37 °C, en presencia de los compuestos de prueba. Posteriormente, las células se fijaron en paraformaldehído al 4 % (v/v) en solución salina amortiguada con fosfato (PBS), a 4 °C durante la noche, después de lo cual se las permeabilizó en Triton XTM 100 al 0,1 % (v/v) en PBS, a temperatura ambiente durante 20 minutos, y se las bloqueó en albúmina de suero bovino (BSA) al 0,5 % (v/v) en PBS, a temperatura ambiente durante 15 minutos. Después de lavar con PBS, a las células se les añadieron 20 µl/cavidad de la solución del anticuerpo (el clon de anti-fosfo-histona H3 3H10, FITC, Upstate, Cat N° 16-222, en una dilución de 1:200). Después se incubó durante 2 horas a temperatura ambiente. Seguidamente, las células se lavaron con PBS y se les añadieron 20 µl/cavidad de la solución colorante HOECHST 33342 (5 µg/ml), después de lo cual se las incubó durante 12 minutos a temperatura ambiente en la oscuridad. Las células se lavaron dos veces con PBS, luego se las cubrió con PBS y se las almacenó a 4 °C hasta analizarlas. Las imágenes se adquirieron con un lector de análisis de alto contenido Perkin Elmer OPERATM. Las imágenes se analizaron con el software de análisis de imágenes MetaXpressTM, de Molecular Devices, usando el módulo de aplicación para el ciclo celular. En este ensayo, se midieron las marcas de HOECHST 33342 y de la histona H3 fosforilada en la serina 10. HOECHST 33342 marca el ADN y se usa para determinar la cantidad de células. La coloración de la histona H3 fosforilada en la serina 10 permite determinar la cantidad de células en mitosis. Mediante la inhibición de Mps-1, puede reducirse la cantidad de células en mitosis en presencia de nocodazol, lo que refleja un progreso inapropiado de la mitosis. Los datos en bruto del ensayo se sometieron a un análisis adicional con una regresión logística de cuatro parámetros, con el objeto de determinar el valor de la IC₅₀ para cada compuesto evaluado.

Para aquellos versados en la técnica, ha de ser evidente que pueden ponerse en práctica ensayos para otras quinasas Mps de manera análoga, mediante el uso de los reactivos apropiados.

Por lo tanto, los compuestos de la presente invención inhiben de manera efectiva una o más quinasas Mps-1, por lo que son adecuados para el tratamiento o la profilaxis de enfermedades relacionadas con un crecimiento, una proliferación y/o una supervivencia celular descontrolada, con una respuesta inmune celular inapropiada o con una respuesta inflamatoria celular inapropiada, particularmente donde el crecimiento, la proliferación y/o la supervivencia celular descontrolada, la respuesta inmune celular inapropiada o la respuesta inflamatoria celular inapropiada están mediados por Mps-1, más particularmente donde las enfermedades relacionadas con un crecimiento, una proliferación y/o una supervivencia celular descontrolada, con una respuesta inmune celular inapropiada o con una respuesta inflamatoria celular inapropiada son los tumores hematológicos, los tumores sólidos y/o sus metástasis, por ejemplo, las leucemias y el síndrome mielodisplástico, los linfomas malignos, los tumores de la cabeza y el cuello, incluyendo los tumores cerebrales y las metástasis cerebrales, los tumores del tórax, incluyendo los tumores de las células pulmonares no pequeñas y de las células pulmonares pequeñas, los tumores gastrointestinales, los tumores endocrinos, los tumores mamarios y otros tumores ginecológicos, los tumores del tracto urinario, incluyendo los tumores renales, vesicales y prostáticos, los tumores en la piel y los sarcomas, y/o sus metástasis.

Investigación de la estabilidad metabólica *in vitro* en hepatocitos de rata (que incluye cálculos de la depuración hepática *in vivo* (CL))

Se aislaron hepatocitos de ratas Han Wistar mediante un procedimiento de perfusión en 2 etapas. Después de la perfusión, se extrajo cuidadosamente el hígado de la rata: se abrió la cápsula hepática y los hepatocitos se extrajeron sacudiendo suavemente sobre una placa de Petri con WME enfriada con hielo. La suspensión de células que se obtuvo como resultado se filtró a través de una gasa estéril en tubos tipo Falcon de 50 ml y se centrifugó a 50 × g durante 3 min a la temperatura ambiente. El pellet de células se volvió a suspender en 30 ml de WME y se centrifugó a través de un gradiente de Percoll[®] 2 veces a 100 × g. Los hepatocitos se lavaron nuevamente con medio E de Williams (WME) y se volvieron a suspender en un medio que contenía 5 % de FCS. La viabilidad de las células se determinó por exclusión con azul trypan.

Para el ensayo de estabilidad metabólica, las células hepáticas se distribuyeron en WME que contenía 5 % de FCS a ampollitas de vidrio con una densidad de $1,0 \times 10^6$ células vivas/ml. El compuesto de prueba se añadió hasta una concentración final 1 µM. Durante la incubación, las suspensiones de hepatocitos se sacudieron continuamente y se tomaron alícuotas a los 2, 8, 16, 30, 45 y 90 min, añadiéndoles inmediatamente un volumen igual de metanol frío. Las muestras se congelaron a -20 °C durante toda la noche, luego, subsiguientemente se centrifugó durante 15 minutos a 3000 rpm y se analizó el sobrenadante con un sistema de HPLC Agilent 1200 con detección por CLEM/EM.

La vida media de los compuestos de prueba se determinó a partir del gráfico concentración-tiempo. A partir de la vida media, se calcularon las depuraciones intrínsecas. Junto con los parámetros adicionales de flujo sanguíneo hepático, cantidad de células hepáticas *in vivo* e *in vitro*. Se calculó la depuración hepática *in vivo* (CL) y la máxima biodisponibilidad oral ($F_{\text{máx}}$). Para los parámetros, se utilizaron los siguientes valores: Flujo sanguíneo hepático – 4,2 l/h/kg rata; peso específico del hígado – 32 g/kg de peso corporal de la rata ; células hepáticas *in vivo*- $1,1 \times 10^8$ células/g de hígado, células hepáticas *in vitro* – $0,5 \times 10^6$ /ml.

Sorprendentemente, se descubrió que el reemplazo por un grupo metilo de uno de R^{4c} o R^{4b} cuando es un átomo de hidrógeno, incrementa la estabilidad metabólica en un 700 % (Tabla 2a) o en 177 % (Tabla 2b), respectivamente.

Tabla 2a

Ejemplo	Estructura	$F_{\text{máx}}$ [%]
463 (Ejemplo de referencia)		7
80		56

Tabla 2b

Ejemplo	Estructura	$F_{\text{máx}}$ [%]
444 (Ejemplo de referencia)		22
445		61

Sorprendentemente, se descubrió que R^5 puede influir positivamente sobre la estabilidad metabólica de los compuestos de fórmula general I (Tablas 3a, 3b, y 3c). Por ejemplo, el reemplazo de R^5 , cuando es un grupo 4-tetrahidropiraniilo-, (compuesto de ejemplo 323) por un grupo 1,1,1-trifluoroetilo (compuesto de ejemplo 80) incrementa la estabilidad metabólica en un 81 % (Tabla 3a).

5

Tabla 3a

Ejemplo	Estructura	F _{máx} [%]		Ejemplo	Estructura	F _{máx} [%]
323		31		500		40
80		56		510		39
492		42				

Tabla 3b

Ejemplo	Estructura	F _{máx} [%]
516		69

(continuación)

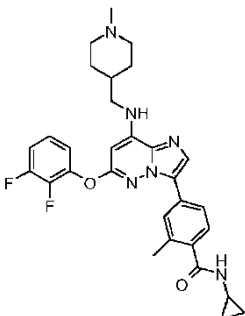
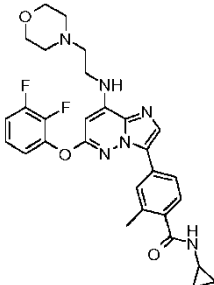
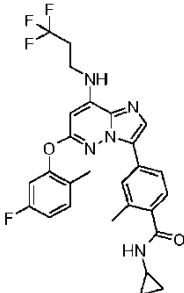
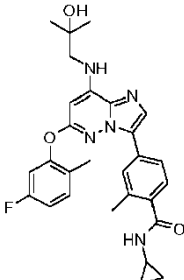
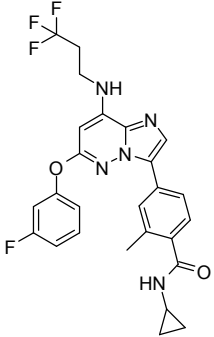
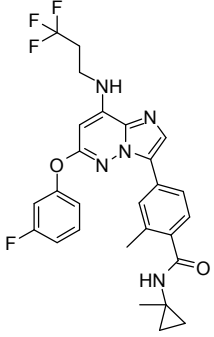
Ejemplo	Estructura	F _{máx} [%]
526		50
536		37

Tabla 3c

Ejemplo	Estructura	F _{máx} [%]
390		55
391		47

- 5 Sorprendentemente, se descubrió que la estabilidad metabólica de los compuestos de fórmula general I puede influenciarse positivamente por un grupo ciclopropilo sustituido, tal como un grupo 1-metilciclopropilo como se muestra en la Tabla4..

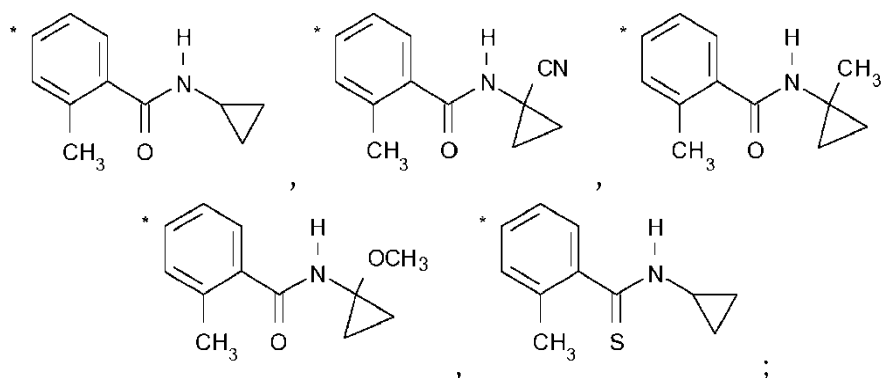
Tabla 4

Ejemplo	Estructura	Fmáx [%]
80		56
461		75

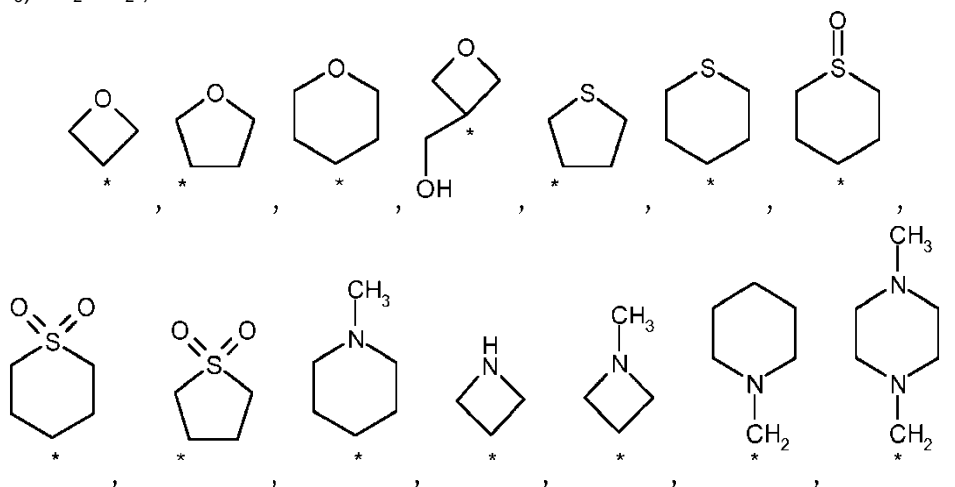
c1nc2c(ncn2c1)nc(CR5)c3nc()cn3

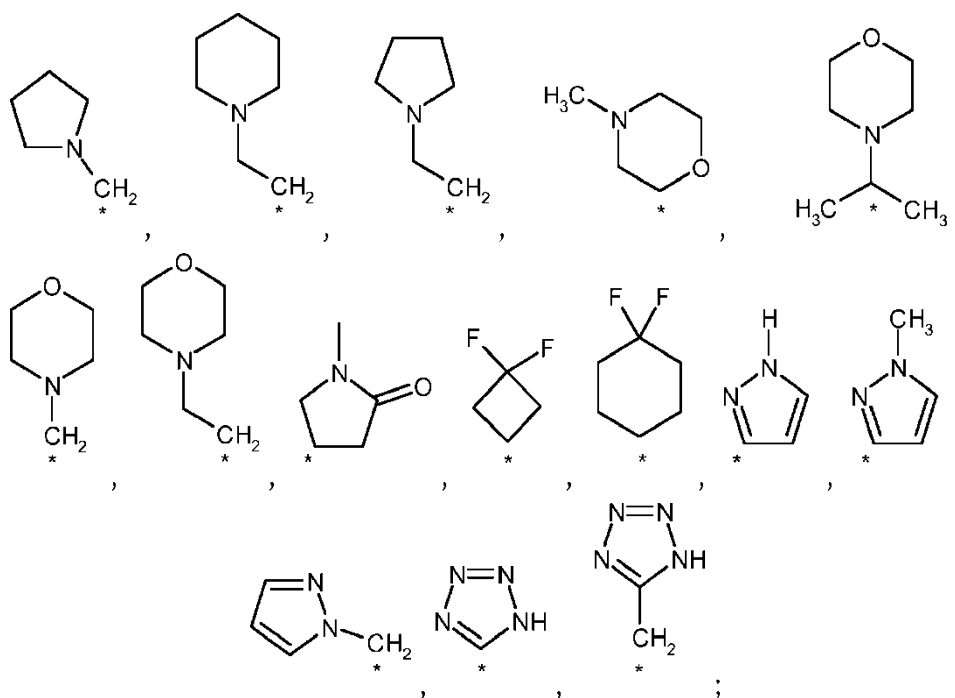
1

5 A se selecciona entre el grupo que consiste en:



10 en las que * indica el punto de unión de dichos grupos con el resto de la molécula ;
 R^3 representa un grupo fenil-X;
en el que dicho grupo está opcionalmente sustituido, de forma igual o diferente, con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R^7 ;
 R^5 se selecciona entre el grupo que consiste en:
H, $(CH_3)_2CH-$, CHF_2- , CF_3- , CF_3-CH_2- , $CF_3-CH_2-CH_2-$, $CF_3-CH(OH)-$, $HO-CH_2-$, $HO-C(CH_3)_2-$, $HO-C(CH_3)_2-$
15 $HO-CH_2-CH(OH)-$, $H_3C-O-CH_2-$, $H_2N-CH_2-CH_2-$, $H_2N-C(CH_3)_2-$, $(CH_3)_2N-CH_2-$, $(CH_3)_2N-CH_2-CH_2-$, $(CH_3)_2N-$
 CH_2-CH_2- , $(CH_3)_2N-C(CH_3)_2-$, $H_3C-S(=O)_2-CH_2-$, $H_3C-S(=O)_2-CH_2-CH_2-$, $HO-S(=O)_2-CH_2-$, $HO-S(=O)_2-CH_2-$
 $NC-CH_2-$, $H_3C-C(=O)-N(H)-CH_2-$, $H_3C-C(=O)-N(H)-CH_2-CH_2-$, $H_2N-C(=O)-CH_2-$, $(CH_3)_2N-C(=O)-CH_2-$, H_3C-
 $C(=O)-N(CH_3)-CH_2-CH_2-$.





- 5 en las que * indica el punto de unión de dichos grupos con el resto de la molécula;
 R^6 , R^{6a} y R^{6b} representan,
 independientemente uno de otro, un átomo de hidrógeno o un grupo alquil- C_1-C_6 ;
 R^7 representa un átomo de hidrógeno o halógeno, o un grupo HO-, -CN, alcoxi- C_1-C_6 -, alquil- C_1-C_6 -, halo-alquil-
 10 C_1-C_6 -, HO-alquil C_1-C_6 -, H_2N -alquil C_1-C_6 -, alquenoil- C_2-C_6 -, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, $-C(=O)N(H)R^{6a}$,
 $-N(R^{6a})R^{6b}$, $-N(H)C(=O)R^6$ o $-SR^6$,
 X es O;

o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato o una sal del mismo,
 o una mezcla de los mismos.

- 15 2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que
 R^5 representa un grupo 1,1,1-trifluoroetilo.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que se selecciona entre el grupo que consiste en:

- 20 N-ciclopropil-4-{6-(3-fluorofenoxi)-8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida,
 N-ciclopropil-4-{8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]-6-fenoxiimidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida,
 N-ciclopropil-2-metil-4-{6-fenoxi-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}benzamida,
 N-ciclopropil-4-{6-(3-fluorofenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida,
 N-ciclopropil-4-{6-(2-fluoro-5-metilfenoxi)-8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-
 metilbenzamida,
 4-{6-(3-Cianofenoxi)-8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida,
 4-{6-(3-Clorofenoxi)-8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida,
 25 N-ciclopropil-4-{8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]-6-(4-metoxifenoxi)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-
 metilbenzamida,
 N-ciclopropil-4-{6-(3-fluoro-5-metilfenoxi)-8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-
 metilbenzamida,
 N-ciclopropil-4-{6-(3-fluoro-5-metilfenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-
 30 metilbenzamida,
 4-{6-(4-Clorofenoxi)-8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida,
 4-{6-(3-Cloro-4-fluorofenoxi)-8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-
 metilbenzamida,
 N-ciclopropil-4-{6-(2,3-difluorofenoxi)-8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-
 35 metilbenzamida,
 N-ciclopropil-4-{6-(2-fluorofenoxi)-8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida,
 N-ciclopropil-4-{8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]-6-(3-isopropilfenoxi)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-
 metilbenzamida,
 4-{6-(4-Cloro-3-fluorofenoxi)-8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-
 40 metilbenzamida,

- N-ciclopropil-4-{6-(3,5-dimetilfenoxi)-8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida,
 N-ciclopropil-4-{8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]-6-(3-metilfenoxi)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida,
 N-ciclopropil-4-{6-(2-metoxifenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida,
 5 N-ciclopropil-4-{6-(3-metoxifenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida,
 N-ciclopropil-4-{6-(4-fluorofenoxi)-8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida,
 N-ciclopropil-4-{6-(3,4-difluorofenoxi)-8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida,
 N-ciclopropil-4-{8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]-6-(4-isopropoxifenoxi)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida,
 10 N-ciclopropil-4-{6-(4-isopropoxifenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida,
 N-ciclopropil-4-{6-(2,3-difluorofenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida,
 N-ciclopropil-4-{6-(2-fluoro-5-metilfenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida,
 15 N-ciclopropil-4-{6-(3,4-difluorofenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida,
 N-ciclopropil-4-{6-(3,5-difluorofenoxi)-8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida,
 4-{6-(3-clorofenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida,
 4-{6-(4-clorofenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida,
 20 N-ciclopropil-4-{6-(3-fluorofenoxi)-8-[(2-hidroxietil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida,
 N-ciclopropil-4-{6-(2-hidroxifenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida,
 N-ciclopropil-4-{6-(3-fluorofenoxi)-8-[(tetrahidro-2H-tiopiran-4-ilmetil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida,
 N-ciclopropil-4-{6-(3-fluoro-5-metilfenoxi)-8-[(tetrahidro-2H-tiopiran-4-ilmetil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida,
 25 N-ciclopropil-4-{6-(2-fluorofenoxi)-8-[(tetrahidro-2H-tiopiran-4-ilmetil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida,
 N-ciclopropil-4-{6-(4-fluorofenoxi)-8-[(tetrahidro-2H-tiopiran-4-ilmetil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida,
 30 4-{6-(4-cloro-3-fluorofenoxi)-8-[(tetrahidro-2H-tiopiran-4-ilmetil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida,
 4-{6-(4-clorofenoxi)-8-[(tetrahidro-2H-tiopiran-4-ilmetil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida,
 N-ciclopropil-4-{6-(2,3-difluorofenoxi)-8-[(tetrahidro-2H-tiopiran-4-ilmetil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida,
 35 4-[6-(4-clorofenoxi)-8-[(1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)metil]amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida,
 4-[6-(4-clorofenoxi)-8-[(1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)metil]amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida,
 40 N-ciclopropil-4-{8-[(1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)metil]amino}-6-(4-fluorofenoxi)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida,
 N-ciclopropil-4-{6-(4-fluorofenoxi)-8-[(1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)metil]amino}imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida,
 N-ciclopropil-4-{8-[(1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)metil]amino}-6-(2-fluorofenoxi)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida,
 45 N-ciclopropil-4-{8-[(1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)metil]amino}-6-(3-fluorofenoxi)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida,
 N-ciclopropil-4-{6-(3-fluorofenoxi)-8-[(1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)metil]amino}imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida,
 50 N-ciclopropil-4-{6-(3-fluorofenoxi)-8-[(1-metilpiperidin-4-il)metil]amino}imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida,
 N-ciclopropil-4-{8-[(3-(dimetilamino)propil)amino]-6-(3-fluorofenoxi)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida,
 N-ciclopropil-4-{6-(3-fluorofenoxi)-8-[(2-(metilsulfonil)etil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida,
 4-{8-[(2-amino-2-metilpropil)amino]-6-(3-fluorofenoxi)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida,
 55 4-{8-[(azetidina-3-ilmetil)amino]-6-fenoxiimidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida,
 N-ciclopropil-4-{8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]-6-[4-(piperazin-1-il)fenoxi]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida,
 N-ciclopropil-4-{6-(3-fluorofenoxi)-8-[(3-hidroxi-3-metilbutil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida,
 N-ciclopropil-4-{8-[(1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)metil]amino}-6-(3-fluorofenoxi)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida,
 60 N-ciclopropil-4-{6-(3-fluorofenoxi)-8-[(tetrahidrofurano-3-ilmetil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida,
 N-ciclopropil-4-{6-(3-fluorofenoxi)-8-[(1-metil-5-oxopirrolidin-3-il)metil]amino}imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida,
 65 N-ciclopropil-4-{8-[(3,3-difluorociclobutil)metil]amino}-6-(3-fluorofenoxi)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida,

- 4-{8-[(2-cianoetil)amino]-6-(3-fluorofenoxi)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida,
N-ciclopropil-4-{8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]-6-(3-isopropoxifenoxi)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-
metilbenzamida,
N-ciclopropil-2-metil-4-{6-[3-(propan-2-iloxi)fenoxi]-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-
5 il}benzamida,
N-ciclopropil-2-metil-4-{6-[2-(metilamino)fenoxi]-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-
il}benzamida,
N-ciclopropil-4-{6-(5-fluoro-2-metilfenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-
metilbenzamida,
10 N-ciclopropil-4-{6-(5-fluoro-2-metilfenoxi)-8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-
metilbenzamida,
4-{6-(2-aminofenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida,
4-{6-(2-amino-4-fluorofenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-
metilbenzamida,
15 N-ciclopropil-4-{6-[2-metoxi-3-(propan-2-il)fenoxi]-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-
metilbenzamida,
N-ciclopropil-4-{6-(2-fluoro-4-metoxifenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-
metilbenzamida,
N-ciclopropil-4-{6-[2-hidroxi-3-(propan-2-il)fenoxi]-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-
20 metilbenzamida,
N-ciclopropil-4-{6-(2-fluoro-4-metoxifenoxi)-8-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-
metilbenzamida,
N-ciclopropil-4-{6-(3-fluoro-5-metilfenoxi)-8-[(4,4,4-trifluorobutil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-
metilbenzamida,
25 N-ciclopropil-4-{6-[2-fluoro-3-(metilsulfanil)fenoxi]-8-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-
metilbenzamida,
4-{6-(3-fluorofenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metil-N-(1-
metilciclopropil)benzamida,
4-{6-(3-fluorofenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-(1-metoxiciclopropil)-2-
30 metilbenzamida,
4-{6-(3-fluorofenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metil-N-(1-
metilciclopropil)benzamida,
4-{6-(2-amino-5-fluorofenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-
metilbenzamida,
35 N-ciclopropil-2-metil-4-{6-(3-metilfenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}benzamida,
N-ciclopropil-4-{6-(4-metoxifenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida,
N-ciclopropil-4-{6-(4-fluorofenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida,
N-ciclopropil-4-{6-(2-fluorofenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida,
N-ciclopropil-2-metil-4-{6-(2-metilfenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}benzamida,
40 N-ciclopropil-4-{6-(3-fluoro-4-metoxifenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-
metilbenzamida,
4-{6-(2-amino-3-fluorofenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-
metilbenzamida,
N-ciclopropil-2-metil-4-{6-(4-metilfenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}benzamida,
45 N-ciclopropil-4-{6-(3-fluorofenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-
metilbenzamida,
4-{8-[(3-amino-3-oxopropil)amino]-6-(3-fluorofenoxi)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida,
N-ciclopropil-4-{8-[(2-(dimetilamino)etil)amino]-6-(3-fluorofenoxi)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida,
N-ciclopropil-4-{6-(3-fluorofenoxi)-8-[(1-metil-1H-pirazol-3-il)metil]amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-
50 metilbenzamida,
N-ciclopropil-4-{6-(3-fluorofenoxi)-8-[(1H-pirazol-3-ilmetil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida,
N-ciclopropil-4-{6-(3-fluorofenoxi)-8-[(3-(hidroximetil)oxetan-3-il)metil]amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-
metilbenzamida,
N-ciclopropil-4-{8-[(2,3-dihidroxipropil)amino]-6-(3-fluorofenoxi)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida,
55 N-ciclopropil-4-{6-(3-fluorofenoxi)-8-[(2-metoxietil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida,
N-ciclopropil-4-{8-[(3-(dimetilamino)-3-oxopropil)amino]-6-(3-fluorofenoxi)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-
metilbenzamida,
N-ciclopropil-4-{8-[(4,4-difluorociclohexil)metil]amino]-6-(3-fluorofenoxi)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-
metilbenzamida,
60 N-ciclopropil-4-{6-(3-fluorofenoxi)-8-[(oxetan-3-ilmetil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida,
N-ciclopropil-4-{6-(3-fluorofenoxi)-8-[(1H-tetrazol-5-ilmetil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida,
N-ciclopropil-4-{8-[(2-(dimetilamino)-2-metilpropil)amino]-6-(3-fluorofenoxi)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-
metilbenzamida,
N-ciclopropil-4-{6-(3-fluorofenoxi)-8-[(2-metil-2-(morfolin-4-il)propil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-
65 metilbenzamida,
N-ciclopropil-4-{6-(3-fluorofenoxi)-8-[(2-(piperidin-1-il)etil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida,

- N-ciclopropil-4-[6-(3-fluorofenoxi)-8-{{2-(morfolin-4-il)etil}amino}imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]-2-metilbenzamida,
 N-ciclopropil-4-[6-(3-fluorofenoxi)-8-{{2-(4-metilpiperazin-1-il)etil}amino}imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]-2-metilbenzamida,
 N-ciclopropil-4-[6-(3-fluorofenoxi)-8-{{2-(pirrolidin-1-il)etil}amino}imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]-2-metilbenzamida,
 N-ciclopropil-4-[6-(3-fluorofenoxi)-8-{{3-[metil(metilcarbamoil)amino]propil}amino}imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]-2-metilbenzamida,
 4-[8-{{2-(acetilamino)etil}amino}-6-(3-fluorofenoxi)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]-N-ciclopropil-2-metilbenzamida,
 N-ciclopropil-4-[6-(3-fluorofenoxi)-8-{{3-(piperidin-1-il)propil}amino}imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]-2-metilbenzamida,
 N-ciclopropil-4-[6-(3-fluorofenoxi)-8-{{3-(morfolin-4-il)propil}amino}imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]-2-metilbenzamida,
 N-ciclopropil-4-[6-(3-fluorofenoxi)-8-{{3-(pirrolidin-1-il)propil}amino}imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]-2-metilbenzamida,
 N-ciclopropil-4-[6-(3-fluorofenoxi)-8-{{3-(metilsulfonil)propil}amino}imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]-2-metilbenzamida,
 4-[8-{{3-(acetilamino)propil}amino}-6-(3-fluorofenoxi)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]-N-ciclopropil-2-metilbenzamida,
 N-ciclopropil-4-[6-(3-fluorofenoxi)-8-(metilamino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]-2-metilbenzamida,
 N-ciclopropil-4-[6-(3-fluorofenoxi)-8-{{2-(1H-tetrazol-5-il)etil}amino}imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]-2-metilbenzamida,
 N-ciclopropil-4-[8-{{2,2-difluoroetil}amino}-6-(3-fluorofenoxi)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]-2-metilbenzamida,
 N-ciclopropil-4-[8-{{4-(dimetilamino)butil}amino}-6-(3-fluorofenoxi)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]-2-metilbenzamida,
 N-ciclopropil-4-[6-(3-fluorofenoxi)-8-{{2,2,2-trifluoroetil}amino}imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]-2-metilbenzamida,
 N-ciclopropil-4-[6-(3-fluorofenoxi)-8-{{2-(1H-pirazol-1-il)etil}amino}imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]-2-metilbenzamida,
 N-ciclopropil-4-[6-(2,3-difluorofenoxi)-8-{{2-(metilsulfonil)etil}amino}imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]-2-metilbenzamida,
 N-ciclopropil-4-[6-(5-fluoro-2-metilfenoxi)-8-{{2-(metilsulfonil)etil}amino}imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]-2-metilbenzamida,
 N-ciclopropil-4-[6-(3-fluoro-4-metoxifenoxi)-8-{{2-(metilsulfonil)etil}amino}imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]-2-metilbenzamida,
 N-ciclopropil-4-[6-(2-fluoro-4-metoxifenoxi)-8-{{2-(metilsulfonil)etil}amino}imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]-2-metilbenzamida,
 4-[8-{{2-amino-2-metilpropil}amino}-6-(3,4-difluorofenoxi)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]-N-ciclopropil-2-metilbenzamida,
 4-[8-{{2-amino-2-metilpropil}amino}-6-(4-clorofenoxi)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]-N-ciclopropil-2-metilbenzamida,
 4-[6-(4-clorofenoxi)-8-{{2-(dimetilamino)etil}amino}imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]-N-ciclopropil-2-metilbenzamida,
 N-ciclopropil-4-[6-(3,4-difluorofenoxi)-8-{{2-(dimetilamino)etil}amino}imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]-2-metilbenzamida,
 N-ciclopropil-4-[6-(2,3-difluorofenoxi)-8-{{1-metilpiperidin-4-il}metil}amino}imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]-2-metilbenzamida,
 N-ciclopropil-4-[6-(2,3-difluorofenoxi)-8-(metilamino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]-2-metilbenzamida,
 N-ciclopropil-4-[6-(3,4-difluorofenoxi)-8-(metilamino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]-2-metilbenzamida,
 N-ciclopropil-2-metil-4-[8-(metilamino)-6-{{2-(metilamino)fenoxi}imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}]benzamida,
 N-ciclopropil-4-[6-(2-fluoro-4-metoxifenoxi)-8-(metilamino)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-il]-2-metilbenzamida,
 N-ciclopropil-4-[6-(3-fluoro-4-metoxifenoxi)-8-(metilamino)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-il]-2-metilbenzamida,
 N-ciclopropil-4-[6-(2,3-difluorofenoxi)-8-{{2-(morfolin-4-il)etil}amino}imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]-2-metilbenzamida,
 N-ciclopropil-4-[6-(5-fluoro-2-metilfenoxi)-8-{{2-(morfolin-4-il)etil}amino}imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]-2-metilbenzamida,
 N-ciclopropil-2-metil-4-[6-{{2-(metilamino)fenoxi}-8-{{2-(morfolin-4-il)etil}amino}imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}]benzamida,
 N-ciclopropil-4-[6-(3,4-difluorofenoxi)-8-{{2-(morfolin-4-il)etil}amino}imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]-2-metilbenzamida,
 N-ciclopropil-4-[6-(2,3-difluorofenoxi)-8-{{1-metilazetidín-3-il}metil}amino}imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]-2-metilbenzamida,
 4-[8-{{azetidín-3-ilmetil}amino}-6-(5-fluoro-2-metilfenoxi)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]-N-ciclopropil-2-metilbenzamida,
 4-[8-{{3-aminopropil}amino}-6-(3-fluorofenoxi)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]-N-ciclopropil-2-metilbenzamida,
 ácido 3-{{3-[4-(ciclopropilcarbamoil)-3-metilfenil]-6-(3-fluorofenoxi)imidazo[1,2-b]piridazin-8-il}amino}propano-1-sulfónico,
 ácido 2-{{3-[4-(ciclopropilcarbamoil)-3-metilfenil]-6-(3-fluorofenoxi)imidazo[1,2-b]piridazin-8-il}amino}etanosulfónico, y
 N-(1-cianociclopropil)-4-[6-(3-fluorofenoxi)-8-{{3,3,3-trifluoropropil}amino}imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]-2-metilbenzamida,

o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato o una sal del mismo,
 o una mezcla de los mismos.

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, que se selecciona entre el grupo que consiste en:

- N-ciclopropil-2-metil-4-[6-fenoxi-8-{{3,3,3-trifluoropropil}amino}imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]benzamida,
 N-ciclopropil-4-[6-(3-fluorofenoxi)-8-{{3,3,3-trifluoropropil}amino}imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]-2-metilbenzamida,
 N-ciclopropil-4-[6-(3-fluoro-5-metilfenoxi)-8-{{3,3,3-trifluoropropil}amino}imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]-2-metilbenzamida,
 N-ciclopropil-4-[6-(2-metoxifenoxi)-8-{{3,3,3-trifluoropropil}amino}imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]-2-metilbenzamida,

N-ciclopropil-4-{6-(3-metoxifenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida,
 N-ciclopropil-4-{6-(2,3-difluorofenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida,
 N-ciclopropil-4-{6-(2-fluoro-5-metilfenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-

metilbenzamida,
 N-ciclopropil-4-{6-(3,4-difluorofenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida,
 4-{6-(3-clorofenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida,
 4-{6-(4-clorofenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida,
 N-ciclopropil-4-{6-(2-hidroxifenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida,
 N-ciclopropil-2-metil-4-{6-[3-(propan-2-iloxi)fenoxi]-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-

il}benzamida,
 N-ciclopropil-2-metil-4-{6-[2-(metilamino)fenoxi]-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-

il}benzamida,
 N-ciclopropil-4-{6-(5-fluoro-2-metilfenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-

metilbenzamida,
 4-{6-(2-aminofenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida,
 4-{6-(2-amino-4-fluorofenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-

metilbenzamida,
 N-ciclopropil-4-{6-[2-metoxi-3-(propan-2-il)fenoxi]-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-

metilbenzamida,
 N-ciclopropil-4-{6-(2-fluoro-4-metoxifenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-

metilbenzamida,
 N-ciclopropil-4-{6-[2-hidroxi-3-(propan-2-il)fenoxi]-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-

metilbenzamida,
 4-{6-(3-fluorofenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metil-N-(1-

metilciclopropil)benzamida,
 4-{6-(3-fluorofenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-(1-metoxiciclopropil)-2-

metilbenzamida,
 4-{6-(3-fluorofenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metil-N-(1-

metilciclopropil)benzamida,
 4-{6-(2-amino-5-fluorofenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-

metilbenzamida,
 N-ciclopropil-2-metil-4-{6-(3-metilfenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}benzamida,
 N-ciclopropil-4-{6-(4-metoxifenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida,

N-ciclopropil-4-{6-(4-fluorofenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida,
 N-ciclopropil-4-{6-(2-fluorofenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-metilbenzamida,

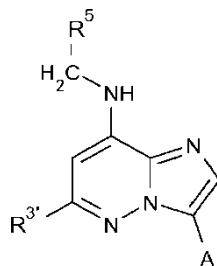
N-ciclopropil-2-metil-4-{6-(2-metilfenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}benzamida,
 N-ciclopropil-4-{6-(3-fluoro-4-metoxifenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-

metilbenzamida,
 4-{6-(2-amino-3-fluorofenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-N-ciclopropil-2-

metilbenzamida,
 N-ciclopropil-2-metil-4-{6-(4-metilfenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}benzamida, y
 N-(1-cianociclopropil)-4-{6-(3-fluorofenoxi)-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-2-

metilbenzamida,
 o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato o una sal del mismo,
 o una mezcla de los mismos.

5. Un procedimiento de preparación de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, comprendiendo dicho procedimiento la etapa de permitir que un compuesto intermedio de fórmula general IV:



IV

en la que A y R⁵ son como se han definido para la fórmula general I en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2,
 y R^{3'} es un grupo saliente ;
 reaccione con un compuesto de la fórmula general IVa:

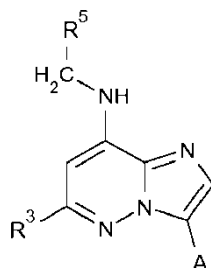
R^3 -Y

IVa

en la que R^3 es como se ha definido para la fórmula general I en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, e Y es un sustituyente que se desplaza en una reacción de acoplamiento, tal como un átomo de hidrógeno, o un grupo de ácido borónico o un grupo de éster borónico, por ejemplo,

5

dando de ese modo un compuesto de fórmula general I:

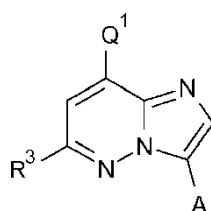


I

en la que A, R^3 y R^5 son como se han definido para la fórmula general I en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2.

6. Un procedimiento de preparación de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, comprendiendo dicho procedimiento la etapa de permitir que un compuesto intermedio de la fórmula general **VII**:

10



VII

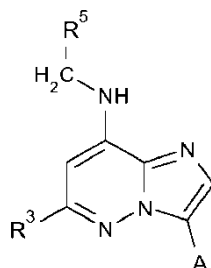
en la que R^3 y A son como se han definido para la fórmula general I en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, y Q^1 es un grupo saliente, reaccione con un compuesto de la fórmula general **VIIa**:

15

R^5 -CH₂-NH₂

VIIa

en la que R^5 es como se ha definido para la fórmula general I, en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, dando de ese modo, tras una desprotección opcional, un compuesto de la fórmula general I:



I

en la que R^3 , R^5 y A son como se han definido para la fórmula general I en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2.

20

7. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato o una sal del mismo, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una mezcla de los mismos, para su uso en el tratamiento o profilaxis de una enfermedad.

8. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato o una sal del mismo, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una mezcla de los mismos y un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

5 9. Una combinación farmacéutica que comprende:

- uno o más compuestos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato o una sal del mismo, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una mezcla de los mismos;

y

10 - uno o más agentes seleccionados entre: un taxano, como Docetaxel, Paclitaxel o Taxol; una epotilona, tal como Ixabepilona, Patupilona o Sagopilona; Mitoxantrona; Prednisolona; Dexametasona; Estramustina; Vinblastina; Vincristina; Doxorubicina; Adriamicina; Idarrubicina; Daunorubicina; Bleomicina; Etopósido; Ciclofosfamida; Ifosfamida; Procarbazina; Melphalan; 5-Fluorouracilo; Capecitabina; Fludarabina; Citarabina; Ara-C; 2-Cloro-2'-desoxiadenosina; Tioguanina; un antiandrógeno, como Flutamida, acetato de ciproterona o Bicalutamida; Bortezomib; un derivado de platino, como Cisplatino o Carboplatino; Clorambucilo; Metotrexato; y Rituximab.

20 10. El uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato o una sal del mismo, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una mezcla de los mismos, para la preparación de un medicamento para la profilaxis o tratamiento de una enfermedad.

25 11. El uso de acuerdo con la reivindicación 10, en la que dicha enfermedad es una enfermedad de crecimiento, proliferación y/o supervivencia celular descontrolados, una respuesta celular inmune inapropiada, particularmente en la que el crecimiento, proliferación y/o supervivencia celular descontrolados, la respuesta celular inmune inapropiada o la respuesta celular inflamatoria inapropiada está mediada por la ruta proteína cinasa activada por mitógeno (MEK-ERK), más particularmente en la que la enfermedad del crecimiento, proliferación y/o supervivencia celular descontrolados, la respuesta celular inmune inapropiada o la respuesta celular inflamatoria apropiada es un tumor hematológico, un tumor sólido y/o una metástasis de los mismos, por ejemplo leucemias y síndrome mielodisplástico, linfomas malignos, tumores de cabeza y cuello, que incluyen tumores cerebrales y metástasis en el cerebro, tumores de tórax, que incluyen tumores pulmonares de células no pequeñas y de células pequeñas, tumores gastrointestinales, tumores endocrinos, tumores mamarios y otros tumores ginecológicos, tumores urológicos que incluyen tumores renales, de vejiga y de próstata, tumores de piel, y sarcomas, y/o metástasis de los mismos.