

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 648 228**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/5025 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 35/02 (2006.01)

A61P 43/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **03.06.2013 PCT/JP2013/065328**

87 Fecha y número de publicación internacional: **12.12.2013 WO13183578**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.06.2013 E 13801320 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.08.2017 EP 2857404**

54 Título: **Derivados de imidazo[1,2-b]piridazina como inhibidores de cinasa**

30 Prioridad:

04.06.2012 JP 2012127079

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

29.12.2017

73 Titular/es:

**DAIICHI SANKYO CO., LTD. (100.0%)
3-5-1, Nihonbashi-honcho, Chuo-ku
Tokyo 103-8426, JP**

72 Inventor/es:

**TAKEDA, YASUYUKI;
YOSHIKAWA, KENJI;
KAGOSHIMA, YOSHIKO;
YAMAMOTO, YUKO;
TANAKA, RYOICHI;
TOMINAGA, YUICHI;
KIGA, MASAKI y
HAMADA, YOSHITO**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 648 228 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

Derivados de imidazo[1,2-b]piridazina como inhibidores de cinasa

Campo técnico

La presente invención se refiere a compuestos que tienen una estructura química en particular o sales farmacológicamente aceptables de los mismos que tienen un potente efecto inhibidor de cinasa ROS1 y NTRK cinasa.

Técnica anterior

El gen ROS1 codifica la tirosina cinasa receptora descubierta como ortólogo humano del producto génico de cáncer v-ros del virus del sarcoma aviar UR2 (virus tumoral 2 de la Universidad de Rochester) (referencia no patente 1). El gen de fusión ROS1 resultante del reordenamiento cromosómico que contiene el gen ROS1 y la posterior fusión del gen ROS1 a otro gen se descubrió en una línea celular de lioblastoma U118MG. En las células U118MG, un gen que codifica una proteína FIG de Golgi (fusionada en glioblastoma) se fusiona con el gen ROS1 para formar un gen que codifica la proteína de fusión FIG-ROS1 (referencia no patente 2). La fusión entre FIG y ROS1 causa un cambio estructural que activa de forma constitutiva la actividad de la enzima cinasa ROS1 y la proteína de fusión FIG-ROS1 tiene actividad de transformación celular y actividad tumorigénica mediadas por la activación de la ruta de señalización de ROS1 que implica STAT3, ERK y SHP2 (referencias no patentes 3 y 4).

La translocación cromosómica del gen ROS1 también se ha identificado en una línea celular de cáncer de pulmón no microcítico HCC78 y especímenes clínicos de cáncer de pulmón. El gen de fusión del gen Slc34a2 y el gen ROS1 se ha notificado en las células HCC78, mientras que se ha informado de la presencia del gen de fusión CD74-ROS1 que codifica la proteína transmembrana del gen CD74 y el gen ROS1 en especímenes de pacientes de cáncer de pulmón no microcítico (referencia no patente 5). El gen de fusión del gen FIG y el gen ROS1 se ha encontrado en 2 de 23 especímenes de pacientes de cáncer de conducto biliar (referencia no de patente 6).

El cribado a gran escala de especímenes de pacientes utilizando FISH (hibridación fluorescente *in situ*) ha identificado genes de fusión del gen ROS1 con SDC, CD74, EZR, SLC34A2, LRIG3 o TPM3. Cualquiera de los genes de fusión de ROS1 SDC-ROS1, CD74-ROS1, EZR-ROS1, SLC34A2-ROS1, LRIG3-ROS1 y TPM3-ROS1 se han detectado en 13 de 1476 especímenes de pacientes de células pequeñas de cáncer de pulmón no microcítico (referencia no patente 7).

De forma análoga, el cribado a gran escala de especímenes de pacientes de cáncer de pulmón no microcítico usando FISH ha hallado el gen de fusión ROS1 en 18 de 1073 casos (referencia no patente 8). Además, el análisis usando especímenes de pacientes ha mostrado que el gen ROS1 se expresa a niveles muy altos en el tumor cerebral (referencias no de patente 1 y 9).

Se ha demostrado que ROS1 está activado en el cáncer que expresa el gen de fusión ROS1 (por ejemplo, cáncer de pulmón no microcítico, cáncer de las vías biliares o tumor cerebral) (referencias no de patente 5 y 6). Por lo tanto, un fármaco que inhibe la actividad cinasa de ROS1 puede bloquear partes corriente abajo de la ruta de ROS1, es decir, STAT3, ERK, SHP2, que contribuyen al crecimiento del tumor y a la supervivencia de las células tumorales. Por lo tanto, cabe esperar que ROS1 sea útil como fármaco terapéutico para el cáncer (referencias no patente 1, 6 y 8). Se ha notificado que los compuestos tales como crizotinib (referencia no patente 8), TAE684 (referencia no patente 6), derivados de pirazol (referencias no patente 10 y 11) y derivados de aminopirazina (referencia de patente 1) tienen actividad efecto inhibidor de la actividad de la enzima cinasa ROS1). Estos compuestos, sin embargo, difieren en lo que respecta a la estructura con respecto a los compuestos de la presente invención.

El receptor neurotrófico tirosina cinasa, también denominado cinasa relacionada con la tropomiosina (Trk), es un receptor de alta afinidad que es activado por un factor de crecimiento soluble denominado neurotrofina (NT). La familia de receptores NTRK tiene tres miembros: NTRK1 (también denominado TrkA), NTRK2 (también denominado TrkB) y NTRK3 (también denominado TrkC).

NT incluye una pluralidad de proteínas, como sigue: un factor de crecimiento neural (NGF) que activa NTRK1, un factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) y NT-4/5 que activan NTRK2, y NT3 que activa NTRK3. Cada receptor NTRK contiene un dominio extracelular (sitio de unión al ligando), un dominio transmembrana y un dominio intracelular (que contiene un dominio cinasa). Tras la unión a un ligando, cada cinasa cataliza la autofosforilación y, después, activa la ruta de transducción de señales corriente abajo.

NTRK se expresa ampliamente en los tejidos nerviosos durante su período de desarrollo y desempeña un papel importante para el mantenimiento y supervivencia de estas células. El estudio anterior muestra que NTRK desempeña un papel importante tanto en el desarrollo como la función del sistema nervioso (referencia no patente 12).

Un gran número de referencias indican que la transducción de señales de NTRK está asociada con el cáncer. Por ejemplo, NTRK existe a un nivel de expresión bajo en regiones distintas del sistema nervioso en seres humanos

adultos, mientras que la expresión de NTRK se incrementa en etapas tardías del cáncer de próstata. En los tejidos de próstata normales y en el tumor de próstata dependiente de andrógenos en estadio temprano, NTRK1 se expresa solo a un nivel bajo o a nivel no detectable, pero tampoco se expresan NTRK2 ni NTRK3. En el cáncer de próstata independiente de andrógenos en etapas tardías, sin embargo, todas las isoformas de los receptores NTRK y sus ligandos están sobreexpresados. Los indicios muestran que estas células de cáncer de próstata en etapas tardía dependen de NTRK para la supervivencia del tumor. Por lo tanto, los inhibidores de NTRK pueden inducir apoptosis para el cáncer de próstata independiente de andrógenos (referencia no patente 13). Además, las referencias recientes también muestran que la sobreexpresión, la activación, la amplificación, la formación de genes de fusión o la mutación de NTRK están relacionadas con el neuroblastoma (referencia no de patente 14), cáncer de mama secretor (referencia no de patente 15), cáncer colorrectal (referencia no de patente 16), cáncer de ovarios (referencia no de patente 17), cáncer de cabeza y cuello y (referencia no de patente 18), cáncer pancreático (referencia no de patente 19) y melanoma (referencia no de patente 20).

Se han notificado inhibidores selectivos de la tirosina cinasa NTRK, incluyendo CEP-751, CEP-701 (referencia no de patente 21), compuestos de indolocarbazol (referencia de patente 2), compuestos de oxindol (referencias de patente 3 y 4), compuestos de anillo condensado pirazolilo (referencia de patente 5), compuestos de isotiazol (referencia no de patente 22) y otros diversos compuestos (referencias de patente 6, 7, 8, 9 y 10). Estos compuestos, sin embargo, difieren en lo que respecta a la estructura con respecto al compuesto de la presente invención.

Los inhibidores de Lck (referencia de patente 11), los inhibidores de PKC (referencias de patente 12 y 13), los inhibidores de NTRK (referencias de patente 14 y 15) y los inhibidores de Pim cinasa (referencia de patente 16) son compuestos de los que se sabe que tienen un esqueleto de imidazopiridazina. Sin embargo, ninguno de los compuestos conocidos que tienen un esqueleto de imidazopiridazina exhibe actividad inhibidora de la enzima cinasa ROS1 y actividad inhibidora de NTRK.

Listado de citas

Referencias de patente

- Referencia de patente 1: WO2012/005299
- Referencia de patente 2: WO01/14380
- Referencia de patente 3: WO02/20479
- Referencia de patente 4: WO02/20513
- Referencia de patente 5: publicación de patente japonesa abierta a consulta por el público N.º 15-231687
- Referencia de patente 6: WO2005/049033
- Referencia de patente 7: WO2005/103010
- Referencia de patente 8: WO2006/082392
- Referencia de patente 9: WO2006/087530
- Referencia de patente 10: WO2006/087538
- Referencia de patente 11: WO2007/013673
- Referencia de patente 12: WO2007/025540
- Referencia de patente 13: WO2007/147646
- Referencia de patente 14: WO2008/052734
- Referencia de patente 15: WO2012/125667
- Referencia de patente 16: WO2008/052734

Referencias no de patente

- Referencia no de patente 1: Biochim. Biophys. Acta, 1795, 37-52 (2009)
- Referencia no de patente 2: Genes Chromosomes Cancer, 37, 58-71 (2003)
- Referencia no de patente 3: Proc. Natl. Acad. Sci. EE.UU., 100, 916-921 (2003)
- Referencia no de patente 4: Cancer Res., 66, 7473-7481 (2006)
- Referencia no de patente 5: Cell, 131, 1190-1203 (2007)
- Referencia no de patente 6: PLoS One, 6 (1), e15640 (2011)
- Referencia no de patente 7: Nat. Medicine, 2658 (2012)
- Referencia no de patente 8: J. Clin. Oncol., 2011. 39. 4197 (2012)
- Referencia no de patente 9: Cancer Res., 69, 2180-2184 (2009)
- Referencia no de patente 10: Bioorg. Med. Chem. Lett., 19, 4720-4723 (2009)
- Referencia no de patente 11: Bioorg. Med. Chem. Lett., 19, 5622-5626 (2009)
- Referencia no de patente 12: Current Opinion in Neurobiology, 11, 272-280 (2001)
- Referencia no de patente 13: The Prostate, 45, 140-148 (2000)
- Referencia no de patente 14: Pediatr Blood Cancer, 59, 226-232 (2012)
- Referencia no de patente 15: Cancer Cell, 2, 367-376 (2002)
- Referencia no de patente 16: Science, 300, 949-949 (2003)
- Referencia no de patente 17: Clinical Cancer Research, 9, 2248-2259 (2003)
- Referencia no de patente 18: PLoS ONE 7 (1), e30246 (2012)
- Referencia no de patente 19: Nature Reviews, Cancer, 11, 695 (2011)

Referencia no de patente 20: Journal of Investigative Dermatology, 128, 2031-2040 (2008)

Referencia no de patente 21: Cancer Research, 59, 2395-2401 (1999)

Referencia no de patente 22: Bioorg. Med. Chem. Lett., 16, 3444-3448 (2006)

Sumario de la invención

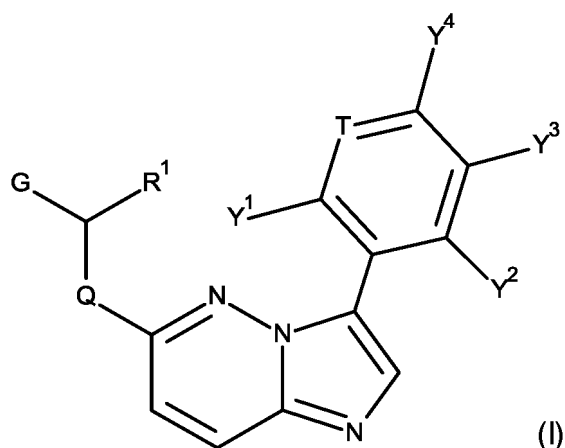
5 Problema técnico

Un objeto de la presente invención es proporcionar un nuevo compuesto de bajo peso molecular que tiene un potente efecto inhibidor de la actividad de la enzima cinasa ROS1 y actividad inhibidora de la enzima NTRK cinasa y exhibe un efecto antitumoral.

10 Solución al problema

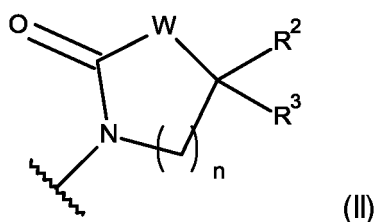
La presente invención se refiere a los siguientes apartados (1) a (47):

(1) Un compuesto representado por la fórmula general (I) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo:



en la que

- 15 R¹ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo fluoro-alquilo C₁-C₆ o un grupo hidroxi-alquilo C₁-C₆;
 Q representa un átomo de oxígeno o R^aN, en el que
 R^a representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆;
 20 G representa un grupo fenilo o un grupo heteroarilo de 5 o 6 miembros que tiene, en el anillo, de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, en el que el grupo heteroarilo de 5 miembros tiene opcionalmente 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo alcoxi C₁-C₆, un grupo dihalo-alquilo C₁-C₆ y un grupo trihalo-alquilo C₁-C₆, y el grupo fenilo y el grupo heteroarilo de 6 miembros tiene cada uno opcionalmente de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en un grupo heteroarilo de 5 o 6 miembros que tiene, en el anillo, de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo alcoxi C₁-C₆ y un grupo trihalo-alquilo C₁-C₆;
 25 T representa un átomo de nitrógeno o CR^b, en el que
 R^b representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo alcoxi C₁-C₆ o un grupo ciano;
 cada uno de Y¹ e Y² representa independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo alcoxi C₁-C₆ o un grupo ciano; y
 cada uno de Y³ e Y⁴ representa independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo seleccionado entre el grupo A que se describe más adelante o un grupo representado por la siguiente fórmula (II):
 35



en la que

W representa un átomo de oxígeno o CR^cR^d , en la que cada uno de R^c y R^d representa independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_1-C_6 o un grupo amino, o
 R^c y R^d forman opcionalmente un grupo cicloalquilo C_3-C_6 junto con el átomo de carbono enlazado a R^c y R^d ; n representa 0, 1 o 2;
 cada uno de R^2 y R^3 representa independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo amino, un grupo alquilo C_1-C_6 , un grupo amino-alquilo C_1-C_6 , un grupo alquilamino C_1-C_6 o un grupo di-alquilamino C_1-C_6 , con la condición de que uno de Y^3 e Y^4 representa inevitablemente un átomo de hidrógeno y el otro grupo representa un grupo distinto de un átomo de hidrógeno,

el grupo A: $-O-M$, $-S-M$ y $-NH-M$,

donde M representa un grupo alquilo C_1-C_6 que tiene 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo B que se describe más adelante, un grupo amino-cicloalquilo C_3-C_6 , un grupo heterocíclico alifático de 4 a 6 miembros que tiene un átomo de nitrógeno en el anillo, o un grupo heterocíclico alifático de 5 o 6 miembros que tiene 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo D que se describe más adelante y que tiene un átomo de nitrógeno en el anillo,
 el grupo B: un grupo amino, un grupo hidroxilo, un grupo alquilamino C_1-C_6 , un grupo di-alquilamino C_1-C_6 , un grupo cicloalquilamino C_3-C_6 , un grupo amino-cicloalquilo C_3-C_6 , un grupo hidroxil-alquilamino C_1-C_6 , un grupo heterocíclico alifático de 4 a 6 miembros que tiene un átomo de nitrógeno en el anillo, y un grupo heterocíclico alifático de 6 miembros que tiene un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno en el anillo,
 el grupo heterocíclico alifático de 4 a 6 miembros que tiene un átomo de nitrógeno en el anillo y el grupo heterocíclico alifático de 6 miembros que tiene un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno en el anillo que tienen cada uno opcionalmente 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo C que se describe más adelante,

el grupo C: un átomo de halógeno, un grupo alquilo C_1-C_6 y un grupo hidroxil-alquilo C_1-C_6 , y
 el grupo D: un grupo amino y un átomo de halógeno.

(2) Un compuesto de acuerdo con (1) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en el que, en la fórmula (I),

Q representa un átomo de oxígeno.

(3) Un compuesto de acuerdo con (1) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en el que, en la fórmula (I),

Q representa R^aN , en la que

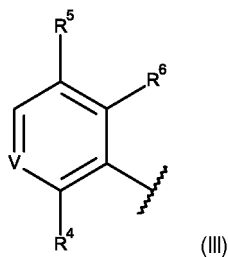
R^a representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_6 .

(4) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los apartados (1) a (3) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en el que, en la fórmula (I),

Y^3 representa un átomo de hidrógeno.

(5) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los apartados (1) a (4) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en el que, en la fórmula (I),

G se representa mediante la siguiente fórmula (III):



en la que

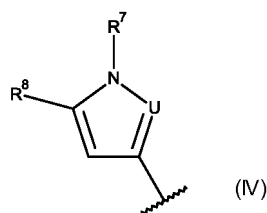
V representa CR^e o un átomo de nitrógeno; y

R^4 , R^5 , R^6 y R^e representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo ciano o un grupo heteroarilo de 5 o 6 miembros que tiene, en el anillo, de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre,

con la condición de que cuando V representa CR^e , al menos uno de R^4 , R^5 , R^6 y R^e representa un átomo de hidrógeno.

(6) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los apartados (1) a (4) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en el que, en la fórmula (I),

G se representa mediante la siguiente fórmula (IV):



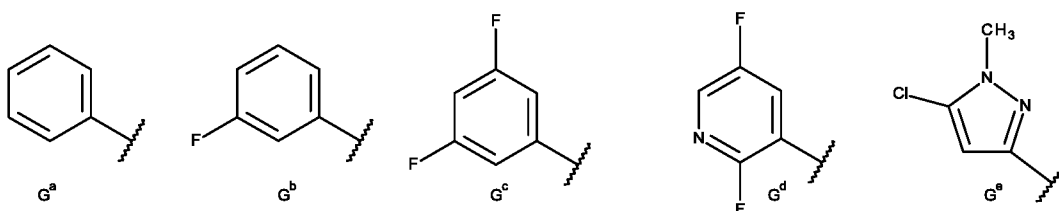
en la que

U representa un átomo de nitrógeno o CH;

R⁷ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆; y

R⁸ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁-C₆ o un átomo de halógeno.

(7) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los apartados (1) a (4) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en el que, en la fórmula (I), G es cualquiera de los siguientes G^a a G^e:



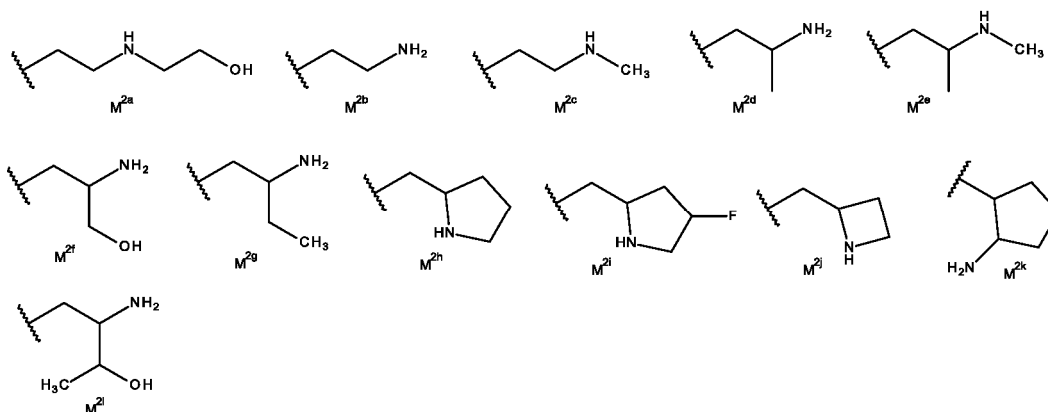
(8) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los apartados (1) a (7) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en el que, en la fórmula (I), Y⁴ representa un grupo seleccionado entre el grupo A¹:

el grupo A¹: -O-M¹, -S-M¹ y -NH-M¹,

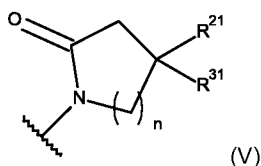
donde M¹ representa un grupo alquilo C₁-C₆ que tiene 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo B¹ que se describe más adelante, un grupo amino-cicloalquilo C₃-C₆, un grupo heterocíclico alifático de 4 a 6 miembros que tiene un átomo de nitrógeno en el anillo, o un grupo heterocíclico alifático de 5 o 6 miembros sustituido con 1 o 2 átomos de halógeno y que tiene un átomo de nitrógeno en el anillo, el grupo B¹: un grupo amino, un grupo hidroxilo, un grupo alquilamino C₁-C₆, un grupo di-alquilamino C₁-C₆, un grupo cicloalquilamino C₃-C₆, un grupo amino-cicloalquilo C₃-C₆, un grupo hidroxialquilamino C₁-C₆ y un grupo heterocíclico alifático de 4 a 6 miembros que tiene un átomo de nitrógeno en el anillo, teniendo el grupo heterocíclico alifático de 4 a 6 miembros un átomo de nitrógeno en el anillo que tiene opcionalmente 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo C¹ que se describe más adelante, y

el grupo C¹: un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁-C₆ y un grupo hidroxialquilo C₁-C₆.

(9) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los apartados (1) a (7) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en el que, en la fórmula (I), Y⁴ representa -O-M², en la que M² es cualquiera de los siguientes M^{2a} a M²ⁱ:



(10) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los apartados (1) a (7) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en el que, en la fórmula (I), Y^4 se representa mediante la siguiente fórmula (V):

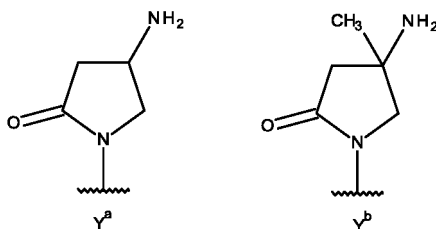


5 en la que

n representa 1 o 2; y

cada uno de R^{21} y R^{31} representa independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo amino, un grupo alquilo C_1-C_6 , un grupo amino-alquilo C_1-C_6 o un grupo alquilamino C_1-C_6 .

10 (11) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los apartados (1) a (7) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en el que, en la fórmula (I), Y^4 es el siguiente Y^a o Y^b :



(12) Un compuesto cualquiera o una sal farmacológicamente aceptable del mismo seleccionado entre el siguiente grupo:

- 15 N-[(1R)-1-(3-fluorofenil)etil]-3-[4-[(2S)-pirrolidin-2-il]metoxi]fenil]imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina,
N-[(1R)-1-(3-fluorofenil)etil]-3-[4-[2-(metilamino)etoxi]fenil]imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina,
3-[4-[(2S)-azetidin-2-il]metoxi]fenil]-N-[(1R)-1-(3-fluorofenil)etil]imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina,
3-[4-[(2R)-2-aminopropoxi]fenil]-N-[(1R)-1-(3-fluorofenil)etil]imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina,
3-[4-[(2S)-2-aminopropoxi]fenil]-N-[(1R)-1-(3-fluorofenil)etil]imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina,
20 (4S)-4-amino-1-[4-[6-[(1R)-1-(3-fluorofenil)etoxi]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]fenil]pirrolidin-2-ona,
(4S)-4-amino-1-[4-[6-[(1R)-1-(3-fluorofenil)etil]amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]fenil]pirrolidin-2-ona,
(4S)-4-amino-1-[5-[6-[(1R)-1-(3-fluorofenil)etoxi]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]-2-piridil]pirrolidin-2-ona,
(4S)-4-amino-1-[4-[6-[(3-fluorofenil)metil-metilamino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]fenil]pirrolidin-2-ona, y
(4S)-4-amino-1-[4-[6-[(3-fluorofenil)metil-metilamino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]-3-metoxifenil]pirrolidin-2-ona.
- 25 (13) N-[(1R)-1-(3-Fluorofenil)etil]-3-[4-[(2S)-pirrolidin-2-il]metoxi]fenil]imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina.
(14) 3-[4-[(2R)-2-Aminopropoxi]fenil]-N-[(1R)-1-(3-fluorofenil)etil]imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina.
(15) (4S)-4-Amino-1-[4-[6-[(1R)-1-(3-fluorofenil)etoxi]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]fenil]pirrolidin-2-ona.
(16) (4S)-4-Amino-1-[4-[6-[(3-fluorofenil)metil-metilamino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]fenil]pirrolidin-2-ona.
(17) Maleato de N-[(1R)-1-(3-fluorofenil)etil]-3-[4-[(2S)-pirrolidin-2-il]metoxi]fenil]imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina.
30 (18) Adipato de N-[(1R)-1-(3-fluorofenil)etil]-3-[4-[(2S)-pirrolidin-2-il]metoxi]fenil]imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina.
(19) Metanosulfonato de 3-[4-[(2R)-2-aminopropoxi]fenil]-N-[(1R)-1-(3-fluorofenil)etil]imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina.
(20) Adipato de 3-[4-[(2R)-2-aminopropoxi]fenil]-N-[(1R)-1-(3-fluorofenil)etil]imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina.
(21) Bencenosulfonato de (4S)-4-amino-1-[4-[6-[(1R)-1-(3-fluorofenil)etoxi]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]fenil]pirrolidin-2-ona.
35 (22) Clorhidrato de (4S)-4-amino-1-[4-[6-[(1R)-1-(3-fluorofenil)etoxi]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]fenil]pirrolidin-2-ona.
(23) Adipato de (4S)-4-amino-1-[4-[6-[(1R)-1-(3-fluorofenil)etoxi]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]fenil]pirrolidin-2-ona.
(24) Lactato de (4S)-4-amino-1-[4-[6-[(1R)-1-(3-fluorofenil)etoxi]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]fenil]pirrolidin-2-ona.
40 (25) Benzoato de (4S)-4-amino-1-[4-[6-[(1R)-1-(3-fluorofenil)etoxi]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]fenil]pirrolidin-2-ona.
(26) Bencenosulfonato de (4S)-4-amino-1-[4-[6-[(3-fluorofenil)metil-metilamino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]fenil]pirrolidin-2-ona.
(27) Adipato de (4S)-4-amino-1-[4-[6-[(3-fluorofenil)metil-metilamino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]fenil]pirrolidin-2-ona.
45 (28) Alcanforato de (4S)-4-amino-1-[4-[6-[(3-fluorofenil)metil-metilamino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]fenil]pirrolidin-2-ona.
(29) Un inhibidor de la actividad de la enzima cinasa ROS1 que comprende un compuesto de acuerdo con uno

cualquiera de (1) a (28) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo como principio activo.

(30) Un inhibidor de la actividad de la enzima cinasa NTRK que comprende un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (28) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo como principio activo.

(31) Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (28) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo como principio activo.

(32) Un agente antitumoral que comprende un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (28) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo como principio activo.

(33) Un agente antitumoral de acuerdo con (32), en el que el tumor es un tumor maligno hematológico (leucemia, linfoma o mieloma múltiple), tumor cerebral, cáncer de cabeza y cuello, cáncer esofágico, cáncer gástrico, cáncer del apéndice, cáncer de colon, cáncer del ano, cáncer de vesícula biliar, cáncer del conducto biliar, cáncer de páncreas, tumor del estroma gastrointestinal, cáncer de pulmón, cáncer de hígado, mesotelioma, cáncer de tiroides, cáncer de riñón, cáncer de próstata, tumor neuroendocrino, melanoma, cáncer de mama, cáncer de cuello uterino, cáncer cervical uterino, cáncer de ovarios, osteosarcoma, sarcoma de tejidos blandos, sarcoma de Kaposi, miosarcoma, cáncer de vejiga urinaria o cáncer testicular.

(34) Un agente terapéutico para un tumor que tiene un aumento detectable del nivel de expresión del gen ROS1, que comprende un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (28) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo como principio activo.

(35) Un agente terapéutico para un tumor que tiene un aumento detectable del nivel de expresión del gen NTRK, que comprende un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (28) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo como principio activo.

(36) Un agente terapéutico para un tumor que tiene una expresión detectable del gen de fusión ROS1, que comprende un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (28) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo como principio activo.

(37) Un agente terapéutico para un tumor que tiene una expresión detectable del gen de fusión NTRK, que comprende un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (28) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo como principio activo.

(38) Un agente terapéutico para un tumor que se puede tratar mediante la inhibición de la actividad de la enzima cinasa ROS1, que comprende un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (28) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo como principio activo.

(39) Un agente terapéutico para un tumor que se puede tratar mediante la inhibición de la actividad de la enzima cinasa NTRK, que comprende un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (28) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo como principio activo.

(40) un compuesto según una cualquiera de (1) a (28) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de un tumor.

(41) Un compuesto para su uso de acuerdo con (40), en el que el tumor es un tumor maligno hematológico (leucemia, linfoma o mieloma múltiple), tumor cerebral, cáncer de cabeza y cuello, cáncer esofágico, cáncer gástrico, cáncer del apéndice, cáncer de colon, cáncer del ano, cáncer de vesícula biliar, cáncer del conducto biliar, cáncer de páncreas, tumor del estroma gastrointestinal, cáncer de pulmón, cáncer de hígado, mesotelioma, cáncer de tiroides, cáncer de próstata, tumor neuroendocrino, melanoma, cáncer de mama, cáncer de cuello uterino, cáncer cervical uterino, cáncer de ovarios, osteosarcoma, sarcoma de tejidos blandos, sarcoma de Kaposi, miosarcoma, cáncer de riñón, cáncer de vejiga urinaria o cáncer testicular.

(42) Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de (1) a (28) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de un tumor que tiene un aumento detectable en el nivel de expresión del gen ROS1.

(43) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (28) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de un tumor que tiene un aumento detectable en el nivel de expresión del gen NTRK.

(44) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (28) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de un tumor que tiene una expresión detectable del gen de fusión ROS1.

(45) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (28) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de un tumor que tiene una expresión detectable del gen de fusión NTRK.

(46) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (28) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de un tumor que se puede tratar mediante la inhibición de la actividad de la enzima cinasa ROS1.

(47) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (28) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de un tumor que se puede tratar mediante la inhibición de la actividad de la enzima cinasa NTRK.

Efectos ventajosos de la invención

Los compuestos de la presente invención o sales farmacológicamente aceptables de los mismos tienen un potente efecto inhibidor de la actividad enzimática de la cinasa ROS1 y una actividad inhibidora de la enzima cinasa NTRK y suprimen el crecimiento celular. Por lo tanto, los compuestos de la presente invención o sales farmacológicamente aceptables de los mismos son útiles como agentes antitumorales, en concreto, agentes terapéuticos para un tumor, tal como tumor hematológico maligno (leucemia, linfoma o mieloma múltiple), tumor cerebral, cáncer de cabeza y cuello, cáncer esofágico, cáncer gástrico, cáncer del apéndice, cáncer de colon, cáncer del ano, cáncer de vesícula

- 5 biliar, cáncer del conducto biliar, cáncer de páncreas, tumor del estroma gastrointestinal, cáncer de pulmón, cáncer de hígado, mesotelioma, cáncer de tiroides, cáncer de próstata, tumor neuroendocrino, melanoma, cáncer de mama, cáncer de cuello uterino, cáncer cervical uterino, cáncer de ovarios, osteosarcoma, sarcoma de tejidos blandos, sarcoma de Kaposi, miosarcoma, cáncer de riñón, cáncer de vejiga urinaria y cáncer testicular. Los compuestos de la presente invención o sales farmacológicamente aceptables de los mismos son eficaces como fármacos terapéuticos para tumores que tienen un aumento detectable del nivel de expresión del gen ROS1 y/o que tienen una expresión detectable del gen de fusión ROS1 o tumores que tienen un aumento detectable del nivel de expresión del gen NTRK y/o que tienen una expresión detectable del gen de fusión NTRK, entre estos tumores.

Descripción de las realizaciones

- 10 En la presente invención, "átomo de halógeno" se refiere a un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo.

- 15 En la presente invención, "grupo alquilo C₁-C₆" se refiere a un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos del mismo incluyen un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo isopropilo, un grupo butilo, un grupo isobutilo, un grupo s-butilo, un grupo t-butilo, un grupo pentilo, un grupo isopentilo, un grupo 2-metilbutilo, un grupo neopentilo, un grupo 1-etilpropilo, un grupo hexilo, un grupo isohexilo y un grupo 4-metilpentilo.

- 20 En la presente invención, "grupo alcoxi C₁-C₆" se refiere a un grupo alcoxi C₁-C₆ formado a partir del grupo alquilo C₁-C₆ descrito anteriormente. Los ejemplos del mismo incluyen un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo n-propoxi, un grupo isopropoxi, un grupo butoxi, un grupo isobutoxi, un grupo s-butoxi, un grupo t-butoxi, un grupo pentoxi, un grupo isopentoxi, un grupo 2-metilbutoxi, hexiloxi y un grupo isohexiloxi.

- En la presente invención, "grupo amino-alquilo C₁-C₆" significa el grupo alquilo C₁-C₆ descrito anteriormente sustituido con un grupo amino. Los ejemplos del mismo incluyen un grupo aminometilo, un grupo 1-aminoetilo, un grupo 2-aminoetilo, un grupo 1-aminopropilo, un grupo 2-aminopropilo, un grupo 3-aminopropilo, un grupo 1-aminobutilo, un grupo 2-aminobutilo, un grupo 3-aminobutilo y un grupo 4-aminobutilo.

- 25 En la presente invención, "grupo halo-alquilo C₁-C₆" significa el grupo alquilo C₁-C₆ descrito anteriormente sustituido con un átomo de halógeno descrito anteriormente. Los ejemplos del mismo incluyen un grupo fluorometilo, un grupo clorometilo, un grupo bromometilo, un grupo 2-fluoroetilo, un grupo 2-cloroetilo, un grupo 3-fluoropropilo y un grupo 3-cloropropilo.

- 30 En la presente invención, "grupo fluoro-alquilo C₁-C₆" significa el grupo alquilo C₁-C₆ descrito anteriormente sustituido con un átomo de flúor. Los ejemplos del mismo incluyen un grupo fluorometilo, un grupo 2-fluoroetilo y un grupo 3-fluoropropilo.

- 35 En la presente invención, "grupo dihalo-alquilo C₁-C₆" significa el grupo alquilo C₁-C₆ descrito anteriormente sustituido con dos átomos de halógeno idénticos o diferentes descritos anteriormente. Los ejemplos del mismo incluyen un grupo difluorometilo, un grupo diclorometilo, un grupo dibromometilo, un grupo 2,2-difluoroetilo, un grupo 2,2-dicloroetilo, un grupo 3,3-difluoropropilo y un grupo 3,3-dicloropropilo.

- En la presente invención, "grupo trihalo-alquilo C₁-C₆" significa el grupo alquilo C₁-C₆ descrito anteriormente sustituido con tres átomos de halógeno idénticos o diferentes descritos anteriormente. Los ejemplos del mismo incluyen un grupo trifluorometilo, un grupo triclorometilo, un grupo tribromometilo, un grupo 2,2,2-trifluoroetilo, un grupo 2,2,2-tricloroetilo, un grupo 3,3,3-trifluoropropilo y un grupo 3,3,3-tricloropropilo.

- 40 En la presente invención, los ejemplos de un "grupo cicloalquilo C₃-C₆" incluyen un grupo ciclopropilo, un grupo ciclobutilo, un grupo ciclopentilo y un grupo ciclohexilo.

- 45 En la presente invención, "grupo alquilamino C₁-C₆" significa un grupo amino sustituido con un grupo alquilo C₁-C₆ descrito anteriormente. Los ejemplos del mismo incluyen un grupo metilamino, un grupo etilamino, un grupo propilamino, un grupo isopropilamino, un grupo butilamino, un grupo isobutilamino, un grupo s-butilamino, un grupo t-butilamino, un grupo pentilamino, un grupo isopentilamino, un grupo 2-metilbutilamino, un grupo neopentilamino, un grupo 1-etilpropilamino, un grupo hexilamino y un grupo isohexilamino.

- 50 En la presente invención, "grupo di-alquilamino C₁-C₆" significa un grupo amino sustituido con dos grupos alquilo C₁-C₆ iguales o diferentes descritos anteriormente. Los ejemplos del mismo incluyen un grupo dimetilamino, un grupo dietilamino, un grupo dipropilamino, un grupo diisopropilamino, un grupo dibutilamino, un grupo diisobutilamino, un grupo dipentilamino, un grupo dineopentilamino, un grupo dihexilamino, un grupo N-etil-N-metilamino, un grupo N-metil-N-propilamino, un grupo N-isopropil-N-metilamino, un grupo N-butil-N-metilamino, un grupo N-isobutil-N-metilamino, un grupo N-etil-N-propilamino, un grupo N-etil-N-isopropilamino, un grupo N-butil-N-etilamino y un grupo N-etil-N-isopentilamino.

- 55 En la presente invención, "grupo cicloalquilamino C₃-C₆" significa un grupo amino sustituido con un grupo cicloalquilo C₃-C₆ descrito anteriormente. Los ejemplos del mismo incluyen un grupo ciclopropilamino, un grupo ciclobutilamino,

un grupo ciclopentilamino y un grupo ciclohexilamino.

En la presente invención, "grupo amino-cicloalquilo C₃-C₆" significa un grupo cicloalquilo C₃-C₆ descrito anteriormente sustituido con un grupo amino. Los ejemplos del mismo incluyen un grupo 1-aminociclopropilo, un grupo 2-aminociclopropilo, un grupo 1-aminociclobutilo, un grupo 2-aminociclobutilo, un grupo 3-aminociclobutilo, un grupo 1-aminociclopentilo, un grupo 2-aminociclopentilo, un grupo 3-aminociclopentilo, un grupo 1-aminociclohexilo, un grupo 2-aminociclohexilo, un grupo 3-aminociclohexilo y un grupo 4-aminociclohexilo.

En la presente invención, "grupo hidroxialquilo C₁-C₆" significa el grupo alquilo C₁-C₆ descrito anteriormente sustituido con un grupo hidroxilo. Los ejemplos del mismo incluyen un grupo hidroximetilo, un grupo 1-hidroxietilo, un grupo 2-hidroxietilo, un grupo 1-hidroxipropilo, un grupo 2-hidroxipropilo, un grupo 3-hidroxipropilo, un grupo 1-hidroxibutilo, un grupo 2-hidroxibutilo, un grupo 3-hidroxibutilo, un grupo 4-hidroxibutilo, un grupo 1-hidroxipentilo, un grupo 2-hidroxipentilo, un grupo 3-hidroxipentilo, un grupo 4-hidroxipentilo, un grupo 5-hidroxipentilo, un grupo 1-hidroxihexilo, un grupo 2-hidroxihexilo, un grupo 3-hidroxihexilo, un grupo 4-hidroxihexilo, un grupo 5-hidroxihexilo y un grupo 6-hidroxihexilo.

En la presente invención, "grupo hidroxialquilamino C₁-C₆" significa un grupo amino sustituido con un grupo hidroxialquilo C₁-C₆ mencionado anteriormente. Los ejemplos del mismo incluyen un grupo hidroximetilamino, un grupo 2-hidroxietilamino y un grupo 3-hidroxipropilamino.

En la presente invención, "grupo heteroarilo" significa un grupo obtenido a partir de un compuesto aromático monocíclico de 5 o 6 miembros que contiene de 1 a 4 átomos cada uno seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre como átomos constituyentes del anillo distintos de carbono. Los ejemplos del mismo incluyen un grupo furilo, un grupo tienilo, un grupo pirrolilo, un grupo oxazolilo, un grupo isoxazolilo, un grupo tiazolilo, un grupo isotiazolilo, un grupo imidazolilo, un grupo pirazolilo, un grupo piridilo, un grupo pirazilo, un grupo pirimidinilo y un grupo piridazinilo.

En la presente invención, "grupo heteroarileno" significa un grupo divalente obtenido a partir del grupo heteroarilo descrito anteriormente. Los ejemplos del mismo incluyen un grupo tienileno, un grupo pirrolileno, un grupo tiazolileno, un grupo imidazolileno, un grupo pirazolileno, un grupo piridileno, un grupo pirazileno, un grupo pirimidileno y un grupo piridazileno.

En la presente invención, "grupo heterocíclico alifático" significa un grupo obtenido a partir de un compuesto cíclico alifático que contiene de 1 a 4 átomos cada uno seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre como átomos constituyentes del anillo distintos de carbono. Los ejemplos del mismo incluyen un grupo oxiranilo, un grupo aziridinilo, un grupo tiiranilo, un grupo oxetanilo, un grupo azetidino, un grupo tietanilo, un grupo tetrahidrofuranilo, un grupo pirrolidinilo, un grupo tetrahidrotiofenilo, un grupo tetrahidropiranilo, un grupo tetrahidrotiopiranilo, un grupo morfolino, un grupo morfolinilo y un grupo piperazinilo.

En la presente invención, el término "tumor" no está limitado a un tumor maligno e incluye todos los tipos de tumores, por ejemplo, carcinoma, sarcoma y tumores benignos. Particularmente, un tumor maligno se puede expresar como "cáncer".

En la presente invención, "aumento del nivel de expresión del gen ROS1" significa que el nivel de expresión del ARNm o el nivel de expresión de la proteína del gen ROS1 se ha incrementado mediante el aumento de la actividad de transcripción del gen, estimulación de la traducción, supresión de la proteólisis o mejora de la estabilización de las proteínas.

En la presente invención, "expresión del gen de fusión ROS1" significa que el gen de fusión ROS1 se ha formado y se ha expresado como resultado de la fusión entre el gen ROS1 y otro gen (por ejemplo, el gen FIG, el gen SLC34A2 o el gen CD74).

En la presente invención, "translocación cromosómica del gen ROS1" se refiere a una mutación posicional en un cromosoma que contiene el gen ROS1.

En la presente invención, "ruta de ROS1" se refiere a una ruta a través de la cual ROS1 y, posteriormente, STAT3, ERK y SHP2 se fosforilan, lo que conduce al crecimiento y/o la supervivencia de las células cancerosas.

En la presente invención, el "efecto inhibidor de la actividad de la enzima cinasa ROS1" viene indicado por la inhibición de la cinasa ROS1 y/o la inhibición de la actividad de autofosforilación de ROS1.

En la presente invención, "aumento del nivel de expresión del gen NTRK" significa que el nivel de expresión del ARNm o el nivel de expresión de la proteína del gen NTRK se ha incrementado mediante el aumento de la actividad de transcripción del gen, estimulación de la traducción, supresión de la proteólisis o mejora de la estabilización de las proteínas.

En la presente invención, "expresión del gen de fusión NTRK" significa que el gen de fusión NTRK se ha formado y se ha expresado como resultado de la fusión entre el gen NTRK y otro gen (por ejemplo, el gen TPM3, el gen TPR o el gen ETV6).

- 5 En la presente invención, "efecto inhibidor de la actividad enzimática de la cinasa NTRK" está indicado por un efecto inhibidor de la actividad de autofosforilación DE NTRK.

A continuación, se describirá cada sustituyente en la fórmula general (I).

R¹ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆.

Preferentemente, R¹ es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo.

Q representa un átomo de oxígeno o R^aN.

- 10 En este contexto, R^a representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆.

Preferentemente, R^a es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo.

- 15 G representa un grupo fenilo o un grupo heteroarilo de 5 o 6 miembros que tiene, en el anillo, 1 o 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre. El grupo fenilo y el grupo heteroarilo de 6 miembros puede tener de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo alcoxi C₁-C₆ y un grupo trihalo-alquilo C₁-C₆. El grupo heteroarilo de 5 miembros puede tener 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo alcoxi C₁-C₆, un grupo dihalo-alquilo C₁-C₆ y un grupo trihalo-alquilo C₁-C₆.

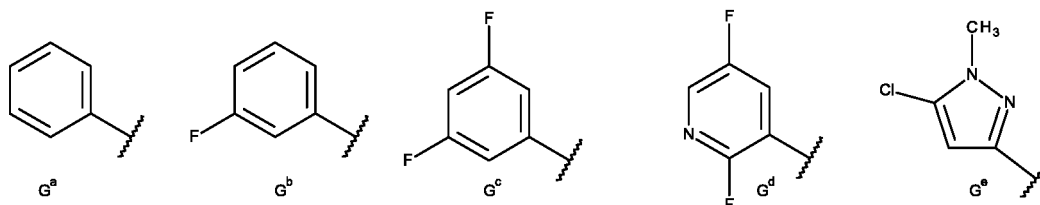
- 20 En un aspecto, G es un grupo fenilo, un grupo piridilo o un grupo pirazilo. El grupo fenilo, el grupo piridilo o el grupo pirazilo está sin sustituir o puede tener de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo alcoxi C₁-C₆ y un grupo trihalo-alquilo C₁-C₆.

- 25 Preferentemente, G es un grupo fenilo, un grupo piridilo o un grupo pirazilo. El grupo fenilo, el grupo piridilo o el grupo pirazilo está sin sustituir o sustituido con un átomo de flúor, dos átomos de flúor, un átomo de cloro, un átomo de flúor y un átomo de cloro, un átomo de flúor y un grupo metilo, un grupo ciano, un grupo metilo o un grupo trifluorometilo.

- 30 En otro aspecto, G es un grupo tiazolilo o un grupo pirazolilo. El grupo tiazolilo o el grupo pirazolilo está sin sustituir o puede tener 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo alcoxi C₁-C₆, un grupo dihalo-alquilo C₁-C₆ y un grupo trihalo-alquilo C₁-C₆.

Preferentemente, G es un grupo pirazolilo. El grupo pirazolilo está sustituido con un átomo de flúor, un átomo de cloro, un grupo metilo, un grupo difluorometilo, un grupo trifluorometilo, dos grupos metilo, un átomo de cloro y un grupo metilo, un grupo metilo y un grupo difluorometilo o un grupo metilo y un grupo trifluorometilo.

- 35 En un aspecto más preferido, G es uno cualquiera de los siguientes G^a a G^e:



T representa un átomo de nitrógeno o CR^b.

En este contexto, R^b representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo alcoxi C₁-C₆ o un grupo ciano.

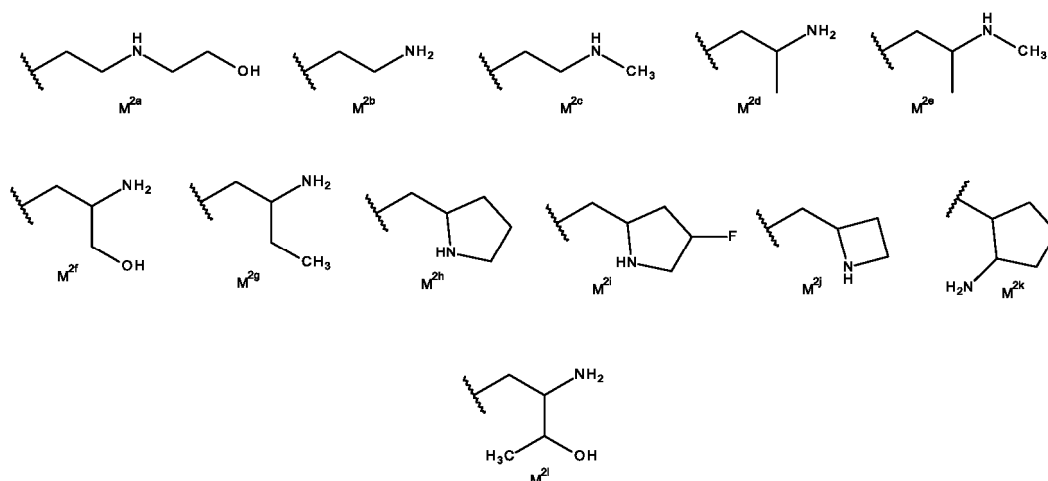
- 40 Preferentemente, T es CR^b y R^b es un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor.

Cada uno de Y¹ e Y² representa independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo alcoxi C₁-C₆ o un grupo ciano.

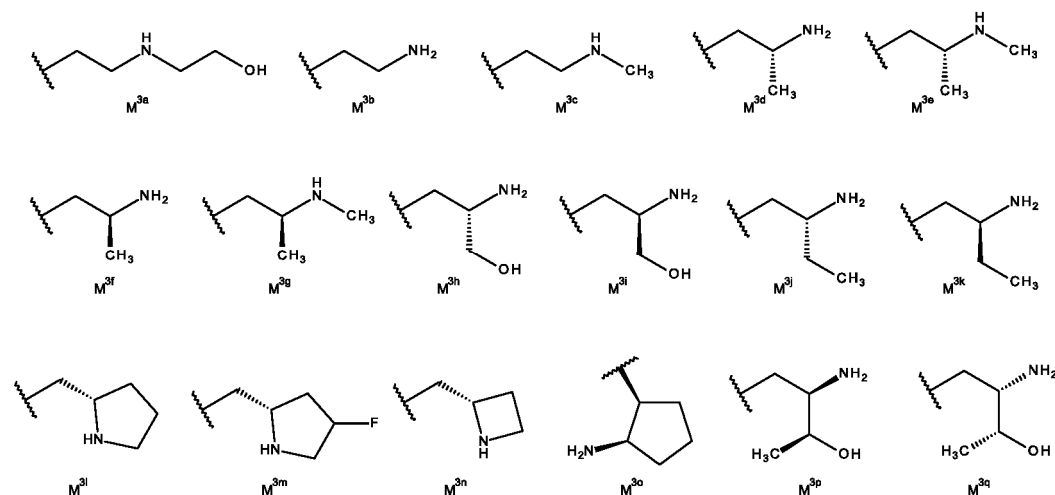
Preferentemente, cada uno de Y¹ e Y² es independientemente un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor.

cada uno de Y^3 e Y^4 representa independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo seleccionado entre el grupo A descrito anteriormente o un grupo representado por la fórmula (II) descrita anteriormente, con la condición de que uno cualquiera de Y^3 e Y^4 representa inevitablemente un átomo de hidrógeno, y el otro grupo representa un grupo distinto de un átomo de hidrógeno.

- 5 En un aspecto preferido, por ejemplo, Y^3 representa un átomo de hidrógeno e Y^4 representa $-O-M^2$. En este contexto, M^2 es uno cualquiera de los siguientes M^{2a} a M^{2l} :

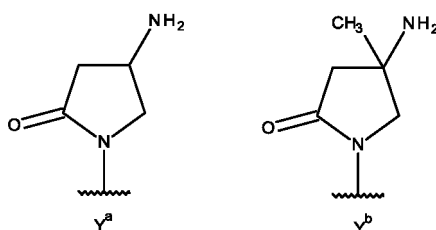


En un aspecto más preferido, por ejemplo, Y^3 representa un átomo de hidrógeno e Y^4 representa $-O-M^3$. En este contexto, M^3 es uno cualquiera de los siguientes M^{3a} a M^{3q} :

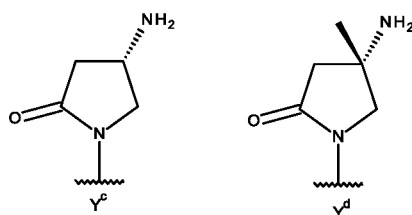


10

En otro aspecto preferido, Y^3 representa un átomo de hidrógeno e Y^4 es el siguiente Y^a o Y^b :



En un aspecto más preferido, Y^3 representa un átomo de hidrógeno e Y^4 es el siguiente Y^c o Y^d :



Según un aspecto preferido, el compuesto representado por la fórmula general (I) es un compuesto cualquiera seleccionado entre el siguiente grupo o una sal farmacológicamente aceptable del mismo:

- 5 N-[(1R)-1-(3-fluorofenil)etil]-3-[4-[[[(2S)-pirrolidin-2-il]metoxi]fenil]imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina, N-[(1R)-1-(3-fluorofenil)etil]-3-[4-[2-(metilamino)etoxi]fenil]imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina, 3-[4-[[[(2S)-azetidin-2-il]metoxi]fenil]-N-[(1R)-1-(3-fluorofenil)etil]imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina, 3-[4-[(2R)-2-aminopropoxi]fenil]-N-[(1R)-1-(3-fluorofenil)etil]imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina, 3-[4-[(2S)-2-aminopropoxi]fenil]-N-[(1R)-1-(3-fluorofenil)etil]imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina, 10 (4S)-4-amino-1-[4-[6-[(1R)-1-(3-fluorofenil)etoxi]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]fenil]pirrolidin-2-ona, (4S)-4-amino-1-[4-[6-[(1R)-1-(3-fluorofenil)etil]amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]fenil]pirrolidin-2-ona, (4S)-4-amino-1-[5-[6-[(1R)-1-(3-fluorofenil)etoxi]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]-2-piridil]pirrolidin-2-ona, (4S)-4-amino-1-[4-[6-[(3-fluorofenil)metil-metilamino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]fenil]pirrolidin-2-ona, y (4S)-4-amino-1-[4-[6-[(3-fluorofenil)metil-metilamino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]-3-metoxifenil]pirrolidin-2-ona.
- 15 Los compuestos representados por la fórmula general (I) de la presente invención pueden formar sales farmacéuticamente aceptables, si se desea. La expresión sal farmacéuticamente aceptable se refiere a una sal que no tiene una toxicidad significativa y puede usarse como un medicamento. Un compuesto representado por la fórmula general (I) de la presente invención puede convertirse en una sal a través de una reacción con un ácido, cuando tiene un grupo básico.
- 20 Los ejemplos de la sal basada en el grupo básico pueden incluir: sales de ácido inorgánico, tales como hidroháluros (por ejemplo, fluorhidrato, clorhidrato, bromhidrato, y yodhidrato), nitrato, perclorato, sulfato y fosfato; sales de ácido orgánico, tales como alquilsulfonatos C₁-C₆ (por ejemplo, metanosulfonato, trifluorometanosulfonato, y etanosulfonato), arilsulfonatos (por ejemplo, bencenosulfonato y p-toluenosulfonato), acetato, malato, fumarato, succinato, citrato, ascorbato, tartrato, oxalato, adipato y maleato; y sales de aminoácido, tales como sal de glicina, sal de lisina, sal de arginina, sal de ornitina, glutamato y aspartato.
- 25 Los compuestos representados por la fórmula general (I) de la presente invención o sales del mismo, cuando se dejan en la atmósfera o se recristalizan, pueden formar un hidrato absorbiendo moléculas de agua. Tales hidratos también se incluyen en las sales de la presente invención.
- 30 Los compuestos representados por la fórmula general (I) de la presente invención o sales del mismo, cuando se dejan en un disolvente o se recristalizan, pueden formar un solvato absorbiendo una determinada clase de disolvente. Tales solvatos también se incluyen en las sales de la presente invención.
- Los compuestos representados por la fórmula general (I) de la presente invención o sales farmacológicamente aceptables de los mismos abarcan todos los isómeros (es decir diastereómeros, isómeros ópticos, isómeros geométricos e isómeros rotacionales).
- 35 Estos isómeros de los compuestos de la presente invención y mezclas de estos isómeros se representan todos mediante una sola fórmula, es decir, la fórmula general (I). Por lo tanto, la presente invención abarca todos estos isómeros e incluso mezclas de estos isómeros en cualquier proporción.
- Los compuestos de la presente invención pueden contener uno o más isótopos de uno o más átomos que constituyen tales compuestos a una proporción no natural. Los ejemplos del isótopo incluyen deuterio (²H), tritio (³H), yodo-125 (¹²⁵I) y carbono-14 (¹⁴C). Como alternativa, los compuestos pueden radiomarcarse con un radioisótopo, por ejemplo, tritio (³H), yodo 125 (¹²⁵I) o carbono 14 (¹⁴C). Tales compuestos radiomarcados son útiles como agentes terapéuticos o profilácticos, reactivos de investigación, por ejemplo, reactivos de ensayo y agentes de diagnóstico, por ejemplo, agentes de formación de imágenes de diagnóstico *in vivo*. Todas las variantes isotópicas de los compuestos de la presente invención entran dentro del ámbito de la presente invención, independientemente de si es radioactivo o no.
- 45 El efecto inhibitorio de la actividad enzimática de la cinasa ROS1 de los compuestos de la presente invención puede analizarse mediante los procedimientos de los Ejemplos de ensayo 1 o 2. El efecto inhibitorio de la actividad de NTRK de los compuestos de la presente invención puede analizarse mediante el procedimiento del Ejemplo de ensayo 3.
- La actividad inhibitoria del crecimiento celular de los compuestos de la presente invención se puede examinar usando un procedimiento de ensayo de inhibición del crecimiento, habitualmente usado por los expertos en la
- 50

materia. La actividad inhibidora del crecimiento celular se puede determinar, por ejemplo, como se describe a continuación en el Ejemplo de ensayo 4, mediante la comparación del grado de crecimiento celular en presencia y en ausencia de un compuesto de ensayo. El grado de crecimiento se puede examinar usando, por ejemplo, un sistema de ensayo para analizar células vivas. Los ejemplos del procedimiento para analizar células vivas incluyen una prueba de absorción de [³H]-timidina, un procedimiento de BrdU y un ensayo de MTT.

Asimismo, la actividad antitumoral *in vivo* de los compuestos de la presente invención puede examinarse usando un procedimiento de ensayo antitumoral usado habitualmente por los expertos en la materia. Por ejemplo, se trasplantan varias células tumorales a ratones o ratas. Después de la confirmación del éxito del injerto de las células trasplantadas, se administra a los animales el compuesto de la presente invención, por ejemplo, por vía oral o intravenosa. De unos pocos días hasta unas pocas semanas más tarde, se puede comparar el crecimiento tumoral en un grupo al que no se ha administrado el fármaco con el crecimiento tumoral en el grupo al que se ha administrado el compuesto para confirmar la actividad antitumoral *in vivo* del compuesto de la presente invención.

Los compuestos de la presente invención se pueden usar en el tratamiento de un tumor, por ejemplo, un tumor maligno hematológico (leucemia, linfoma o mieloma múltiple), tumor cerebral, cáncer de cabeza y cuello, cáncer esofágico, cáncer gástrico, cáncer del apéndice, cáncer de colon, cáncer del ano, cáncer de vesícula biliar, cáncer del conducto biliar, cáncer de páncreas, tumor del estroma gastrointestinal, cáncer de pulmón, cáncer de hígado, mesotelioma, cáncer de tiroides, cáncer de riñón, cáncer de próstata, tumor neuroendocrino, melanoma, cáncer de mama, cáncer de cuello uterino, cáncer cervical uterino, cáncer de ovarios, osteosarcoma, sarcoma de tejidos blandos, sarcoma de Kaposi, miosarcoma, cáncer de vejiga urinaria o cáncer testicular. Preferentemente, los compuestos de la presente invención se usan en el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico, del cáncer del conducto biliar o de tumores cerebrales.

Se ha sugerido que la ruta del ROS1 está implicada en el crecimiento y/o la supervivencia del cáncer. Por tanto, los compuestos de la presente invención se usan, preferentemente para un tumor con una ruta de ROS1 activada.

Los ejemplos de un tumor con una ruta de ROS1 activada incluyen un tumor que tiene un aumento del nivel de expresión del gen ROS1, un tumor en el que se ha producido la translocación cromosómica de ROS1 y un tumor en el que el gen de fusión ROS1 se ha formado y activado como resultado de la fusión entre el gen ROS1 y otro gen (por ejemplo, el gen FIG, el gen SLC34A2 o el gen CD74). El cáncer de pulmón no microcítico, el cáncer de vías biliares y el tumor cerebral se conocen como tumores con una ruta de ROS1 activada.

También se ha sugerido que la sobreexpresión, el gen de fusión y la activación de NTRK están implicados en el crecimiento y/o la supervivencia del cáncer. Por tanto, los compuestos de la presente invención se usan, preferentemente, para un tumor con NTRK activada.

Los ejemplos de un tumor con NTRK activada incluyen un tumor que tiene un aumento del nivel de expresión del gen NTRK. El cáncer de próstata se conoce como un tumor con NTRK activada.

La ruta de ROS1 activada se puede confirmar sobre la base de la amplificación de genes/proteínas o la mutación de ROS1, el gen de fusión ROS1, la fosforilación de ROS1, la fosforilación de STAT3, la fosforilación de ERK, la fosforilación de SHP2 o la fosforilación de AKT en los tejidos de ensayo (obtenidos mediante, por ejemplo, extracción de sangre o biopsia) de los pacientes, o la NTRK activada puede confirmarse en base a la amplificación de genes/proteínas del gen de fusión NTRK o NTRK en los tejidos de ensayo (obtenidos mediante, por ejemplo, extracción de sangre o biopsia) de los pacientes, utilizando procedimientos conocidos en la materia, tales como transferencia Southern, transferencia Northern, transferencia Western, ELISA, chips de ADN, ensayo FISH, inmunotinción histológica y análisis utilizando otros procedimientos de análisis de genes conocidos en la materia (por ejemplo, PCR, LCR (reacción en cadena de la ligasa), SDA (amplificación por desplazamiento de hebra), NASBA (amplificación basada en la secuencia de ácidos nucleicos), ICAN (amplificación de ácido nucleico iniciada por cebador químico e isotérmico) y LAMP (amplificación isotérmica mediada por bucle)) o abordajes patológicos.

Los compuestos de la presente invención pueden utilizarse en combinación con un agente antitumoral. Entre los ejemplos de los mismos se incluyen antibióticos antitumorales, constituyentes vegetales antitumorales, BRM (modificadores de la respuesta biológica), hormonas, vitaminas, anticuerpos antitumorales, fármacos dianas moleculares y otros agentes antitumorales.

Más específicamente, entre los ejemplos de agentes alquilantes se incluyen: agentes alquilantes, tales como mostaza de nitrógeno, N-óxido de mostaza de nitrógeno y clorambucilo; agentes alquilantes de aziridina, tales como carboquona y tiotepa; agentes alquilantes de epóxido, tales como dibromomanitol y dibromodulcitol; agentes alquilantes de nitrosourea, tales como carmustina, lomustina, semustina, nimustina clorhidrato, estreptozocina, clorozotocina y ranimustina; y otros agentes, tales como busulfán, tosilato de improsulfán y dacarbazina.

Entre los ejemplos de varios antagonistas metabólicos se incluyen: antagonistas metabólicos de purina, tales como 6-mercaptopurina, 6-tioguanina y tioinosina; antagonistas metabólicos de pirimidina, tales como fluorouracilo, tegafur, tegafur-uracilo, carmofur, doxifluridina, broxuridina, citarabina y enocitabina; y antagonistas metabólicos del ácido fólico, tales como metotrexato y trimetrexato.

Entre los ejemplos de antibióticos antitumorales se incluyen: antibióticos antitumorales de antraciclina, tales como mitomicina C, bleomicina, peplomycin, daunorubicina, aclarubicina, doxorubicina, pirarubicina, THP-adriamicina, 4'-epidoxorubicina y epirubicina; y otros antibióticos, tales como cromomicina A3 y actinomicina D.

Entre los ejemplos de constituyentes vegetales antitumorales se incluyen: alcaloides de la vinca, tales como vindesina, vincristina y vinblastina; taxanos, tales como paclitaxel y docetaxel; y epipodofilotoxinas, tales como etopósido y tenipósido.

Entre los ejemplos de BRM se incluyen factores de necrosis tumoral e indometacina.

Entre los ejemplos de hormonas se incluyen hidrocortisona, dexametasona, metilprednisolona, prednisolona, prasterona, betametasona, triamcinolona, oximetolona, nandrolona, metenolona, fosfestrol, etinilestradiol, clormadinona y medroxiprogesterona.

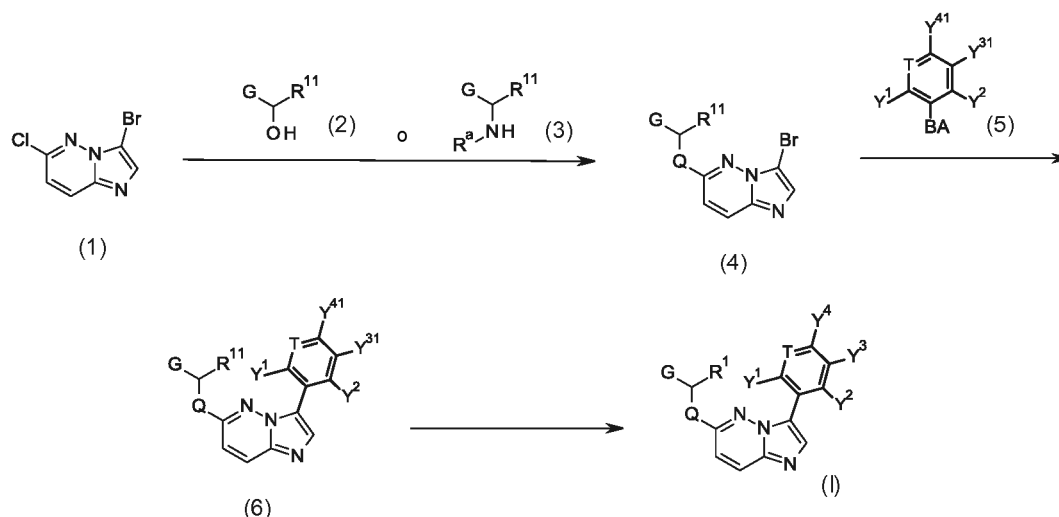
Entre los ejemplos de vitaminas se incluyen vitamina C y vitamina A.

Entre los ejemplos de anticuerpos antitumorales y fármacos diana moleculares se incluyen trastuzumab, rituximab, cetuximab, nimotuzumab, denosumab, bevacizumab, infliximab, mesilato de imatinib, gefitinib, erlotinib, sunitinib, lapatinib y sorafenib.

Entre los ejemplos de otros agentes antitumorales se incluyen cisplatino, carboplatino, oxaliplatino, tamoxifeno, camptotecina, ifosfamida, ciclofosfamida, melfalán, L-asparaginasa, aceglatona, sizofiran, picibanilo, procarbazona, pipobromano, neocarzinostatina, hidroxurea, ubenimex y krestina.

A continuación, se describirá un procedimiento típico para producir los compuestos representados por la fórmula general (I). Los compuestos de la presente invención pueden producirse por diversos procedimientos de producción. El procedimiento de producción que se muestra más adelante se da por fines ilustrativos. Los compuestos representados por la fórmula general (I) e intermedios para la producción de los mismos pueden producirse a través del uso de diversas reacciones conocidas en la técnica como se describe a continuación. A este respecto, los grupos funcionales en materiales de partida o intermedios pueden protegerse con grupos protectores adecuados. Los ejemplos de tales grupos funcionales pueden incluir un grupo hidroxilo, un grupo carboxi y un grupo amino. Para los tipos de los grupos protectores y condiciones para la introducción y retirada de estos grupos protectores, véase, por ejemplo, Protective Groups in Organic Synthesis (T.W. Greene y P.G.M. Wuts, John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, 1991).

[Procedimiento de Producción]



En el esquema de reacción, R^a , G , Q , T , Y^1 e Y^2 son como se han definido anteriormente. En el esquema de reacción, BA representa ácido borónico o éster del ácido borónico o estaño orgánico.

En el esquema de reacción, R^{11} representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_1 - C_6 , un grupo fluoro-alquilo C_1 - C_6 o R^{12} . En este contexto, R^{12} representa un grupo alquilo C_1 - C_6 que tiene un grupo hidroxilo protegido con un grupo protector. Los ejemplos del grupo protector incluyen un grupo tercbutildimetilsililo, un grupo bencilo y un grupo acetilo.

En el esquema de reacción, Y^{31} representa Y^3 mencionado anteriormente o cuando Y^3 tiene un grupo amino y/o un grupo hidroxilo, Y^{31} representa un grupo amino opcionalmente protegido y/o un grupo hidroxilo en Y^3 . En el esquema de

reacción, Y⁴¹ representa Y⁴ mencionado anteriormente o cuando Y⁴ tiene un grupo amino y/o un grupo hidroxilo, Y⁴¹ representa un grupo amino opcionalmente protegido y/o un grupo hidroxilo en Y⁴. Los ejemplos del grupo protector para el grupo amino incluyen un grupo benciloxicarbonilo, un grupo *tert*-butoxicarbonilo y un grupo tritilo. Los ejemplos del grupo protector para el grupo hidroxilo incluyen un grupo *tert*-butildimetilsililo, un grupo bencilo y un grupo acetilo.

1. La conversión del compuesto (1) en el compuesto (4)

La conversión del compuesto (1) en el compuesto (4) se realiza a través de una reacción de sustitución nucleófila entre el compuesto (1) y el alcohol (2) o la amina (3). El alcohol (2) o la amina (3) usados en esta reacción está disponible en el mercado o pueden producirse por un procedimiento conocido en la técnica.

Para la reacción de sustitución usando alcohol (2), el compuesto (1) puede tratarse con una cantidad estequiométrica del alcohol (2) en presencia de una base para obtener el compuesto (4).

Los ejemplos de la base usada pueden incluir bases inorgánicas (por ejemplo, hidruro sódico). La cantidad de la base usada puede ser de 1 a equivalentes molares en exceso con respecto al compuesto (1) y es preferentemente de 1 a 2 equivalentes molares. La cantidad del alcohol (2) usado puede ser de 1 a equivalentes molares en exceso con respecto al compuesto (1) y es preferentemente de 1 a 1,5 equivalentes molares.

El disolvente usado en la reacción es un disolvente apropiado que no tiene ningún efecto adverso sobre la reacción (por ejemplo, N,N-dimetilformamida, N-metil-2-pirrolidona, tetrahidrofurano o dimetilsulfóxido) un disolvente mixto de los mismos. La temperatura de reacción es preferentemente de 0 °C a 100 °C, más preferentemente de 0 °C a temperatura ambiente. El tiempo de reacción es normalmente preferentemente de 1 minuto a 24 horas, más preferentemente de 10 minutos a 2 horas.

Para la reacción descrita anteriormente usando la amina (3), el compuesto (1) puede tratarse con una cantidad estequiométrica de la amina (3) en presencia de una base o usando una cantidad en exceso de la amina (3) para obtener el compuesto (4).

Los ejemplos de la base usada pueden incluir bases orgánicas (por ejemplo, trietilamina y diisopropiletilamina) y bases inorgánicas (por ejemplo, fluoruro potásico). La cantidad de la base usada está preferentemente en el intervalo de 2 a 10 equivalentes molares con respecto al compuesto (1). La cantidad de la amina (3) usada puede ser de 1 a 2 equivalentes molares en presencia de la base y está preferentemente en el intervalo de 2 a 30 equivalentes molares con respecto al compuesto (1) en ausencia de la base.

El disolvente usado en la reacción es un disolvente apropiado que no tiene ningún efecto adverso sobre la reacción (por ejemplo, N,N-dimetilformamida, N-metil-2-pirrolidona o dimetilsulfóxido) o un disolvente mixto de los mismos. La temperatura de reacción está preferentemente en el intervalo de 80 a 160 °C. La reacción puede realizarse por tratamiento en un tubo cerrado herméticamente o en irradiación de microondas. Habitualmente el tiempo de reacción es preferentemente aproximadamente de 1 a 24 horas.

2. La conversión del compuesto (4) en el compuesto (6)

La conversión del compuesto (4) en el compuesto (6) se realiza a través de una reacción de acoplamiento entre el compuesto (4) y el compuesto (5) usando un enfoque de química orgánica conocido en la técnica.

La reacción de acoplamiento se realiza en presencia de un ácido borónico orgánico adecuado, estaño orgánico, cinc orgánico o un derivado de magnesio (por ejemplo, el compuesto (5)) y un catalizador de metal de transición adecuado (el catalizador de metal de transición es preferentemente un catalizador de paladio, y los ejemplos del mismo incluyen un complejo de [1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno]dicloropaladio (II)-diclorometano, diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0)) mediante la adición de, si es necesario, una base inorgánica o una base orgánica (los ejemplos de las mismas incluyen carbonato sódico, carbonato potásico, fosfato tripotásico, carbonato de cesio y diisopropiletilamina), un ligando (los ejemplos del mismo incluyen compuestos fosforosos orgánicos, tales como 1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno (dppf) y trifenilfosfina) y un aditivo de promoción de la reacción conocido en la técnica (los ejemplos del mismo incluyen cloruro de litio y yoduro de cobre) para dar el compuesto (4). El derivado de ácido borónico orgánico (5) está disponible en el mercado o puede producirse por un procedimiento conocido en la técnica. Los ejemplos de referencias para el procedimiento para producir el derivado de ácido borónico orgánico (5) y la reacción de acoplamiento pueden incluir "Chemical Reviews, 1995, 95, 2457-2483".

El disolvente usado en la reacción de acoplamiento es un disolvente apropiado que no tiene efecto adverso sobre la reacción (por ejemplo, N,N-dimetilformamida, tetrahidrofurano, tolueno, 1,4-dioxano o agua) o un disolvente mixto de los mismos. La temperatura de reacción es preferentemente de 0 °C a 300 °C, más preferentemente de temperatura ambiente a 200 °C (temperatura óptima: de 80 °C a 100 °C). La reacción de acoplamiento puede realizarse por tratamiento en un tubo cerrado herméticamente o en irradiación de microondas. El ácido borónico orgánico y la base se usan cada uno preferentemente a de 1 a exceso de equivalentes molares con respecto al compuesto (4). El ácido borónico orgánico se usa más preferentemente a de 1 a 1,5 equivalentes molares y la base se usa más

preferentemente a de 1 a 5 equivalentes molares. El tiempo de reacción es preferentemente de 1 minuto a 60 horas, más preferentemente de 5 minutos a 24 horas.

3. Conversión del compuesto (6) en el compuesto (I)

- 5 Cuando los grupos Y^{31} y/o Y^{41} en el compuesto (6) obtenidos por este procedimiento de producción tienen grupos funcionales, tales como un grupo amino o un grupo hidroxilo y/o cuando el compuesto (6) tiene un grupo hidroxilo en el grupo R^{11} , los grupos funcionales, tales como un grupo amino o un grupo hidroxilo están preferentemente protegidos. Los grupos protectores de los mismos pueden retirarse usando procedimientos usados generalmente, como se ha mencionado anteriormente. El grupo amino en los grupos Y^{31} o/e Y^{41} puede convertirse en un grupo amino sustituido a través de la alquilación mediante un procedimiento general.
- 10 En la presente invención, pueden obtenerse estereoisómeros de los compuestos representados por la fórmula general (I) usando compuestos de partida ópticamente activos o mediante la síntesis de los compuestos de acuerdo con la presente invención usando un enfoque de síntesis asimétrica o de introducción asimétrica. Como alternativa, los estereoisómeros pueden obtenerse mediante el aislamiento de los compuestos sintetizados de acuerdo con la presente invención usando un procedimiento de aislamiento o resolución óptica convencional, si se desea.
- 15 En la presente invención, los compuestos representados por la fórmula general (I) abarcan compuestos marcados con isótopos o radioisótopos. Tales compuestos marcados pueden producirse, por ejemplo, usando materiales de partida marcados con isótopos en lugar de los materiales de partida en el procedimiento de producción de la presente invención.
- 20 Los compuestos representados por la fórmula general (I) de la presente invención pueden convertirse en sales a través de reacción con un ácido, cuando tiene un grupo básico.
- Los compuestos representados por la fórmula general (I) de la presente invención o sales de los mismos, cuando se dejan en la atmósfera o se recristalizan, pueden formar un hidrato absorbiendo moléculas de agua.
- Los compuestos representados por la fórmula general (I) de la presente invención o sales de los mismos, cuando se dejan en un disolvente o se recristalizan en un disolvente, pueden formar un solvato absorbiendo una determinada clase de disolvente.
- 25 Los compuestos de la presente invención o sales farmacológicamente aceptables de los mismos pueden administrarse en diversas formas. Entre los ejemplos de dichas formas de dosificación se pueden incluir comprimidos, cápsulas, gránulos, emulsiones, píldoras, polvos y jarabes (soluciones) para administración oral e inyecciones (administración intravenosa, intramuscular, subcutánea o intraperitoneal), infusiones por goteo y supositorios (administración rectal) para administración parenteral. Estas diversas preparaciones pueden formularse de acuerdo con procedimientos rutinarios usando auxiliares que pueden usarse de forma convencional en el campo de las técnicas de formulación farmacéutica, tales como excipientes, aglutinantes, disgregantes, lubricantes, correctores, solubilizantes, agentes de suspensión y agentes de recubrimiento, además del principio activo.
- 30 Para su uso como comprimido, entre los ejemplos de vehículos que se pueden usar se incluyen: excipientes, tales como lactosa, sacarosa, cloruro sódico, glucosa, urea, almidón, carbonato cálcico, caolín, celulosa cristalina y ácido silícico; aglutinantes, tales como agua, etanol, propanol, jarabe simple, soluciones de glucosa, soluciones de almidón, soluciones de gelatina, carboximetilcelulosa, goma laca, metilcelulosa, fosfato de potasio y polivinilpirrolidona; disgregantes, tales como almidón seco, alginato sódico, polvo de agar, polvo de laminaran, bicarbonato de sodio, carbonato cálcico, ésteres de ácidos grasos de sorbitán de polioxietileno, laurilsulfato sódico, estearato de monoglicérido, almidón y lactosa; inhibidores de la desintegración, tales como sacarosa, estearina, manteca de cacao y aceite hidrogenado; estimulantes de la absorción, tales como sales de amonio cuaternario y laurilsulfato sódico; agentes hidratantes, tales como glicerina y almidón; adsorbentes, tales como almidón, lactosa, caolín, bentonita y ácido silícico coloidal; y lubricantes, tales como talco purificado, estearato, polvo de ácido bórico y polietilenglicol. Como alternativa, se pueden preparar comprimidos recubiertos de forma convencional, por ejemplo,
- 35 comprimidos recubiertos con azúcar, comprimidos recubiertos con gelatina, comprimidos con recubrimiento entérico, comprimidos recubiertos con película, comprimidos de doble capa y comprimidos de varias capas, si fuese necesario.
- 40 Para su uso como pastilla, entre los ejemplos de vehículos que se pueden usar se incluyen: excipientes, tales como glucosa, lactosa, manteca de cacao, almidón, aceite vegetal hidrogenado, caolín y talco; aglutinantes, tales como polvo de goma arábiga, tragacanto en polvo, gelatina y etanol; y disgregantes, tales como laminaran y agar.
- 45 Para su uso como supositorio, se pueden usar ampliamente vehículos convencionales conocidos en la materia. Entre los ejemplos de los mismos se pueden incluir polietilenglicol, manteca de cacao, alcoholes superiores, ésteres de alcoholes superiores, gelatina y glicérido semisintético.
- 50 Para su uso como inyección se pueden usar soluciones, emulsiones o suspensiones. Estas soluciones, emulsiones o suspensiones se esterilizan, preferentemente, y se ajustan para que sean isotónicas con la sangre. Cualquier disolvente que puede usarse como diluyente médico puede usarse sin limitación en la producción de estas
- 55

soluciones, emulsiones o suspensiones. Entre los ejemplos de los mismos se pueden incluir agua, etanol, propilenglicol, alcohol isoestearílico etoxilado, alcohol isoestearílico polioxilado y ésteres de ácidos grasos de sorbitán de polioxietileno. En este caso, cada preparación puede contener sal común, glucosa o glicerina en una cantidad suficiente para preparar una solución isotónica. Asimismo, cada preparación puede contener un solubilizante, tampón y/o agente calmante convencional.

Estas preparaciones también pueden contener un colorante, un conservante, una fragancia, un aromatizante y/o un edulcorante si es necesario, y pueden contener además un producto farmacéutico adicional.

La cantidad de compuesto del principio activo contenida en la preparación no está particularmente limitada y se selecciona adecuadamente en un amplio intervalo. La composición generalmente contiene de 0,5 a 70 % en peso, preferentemente de 1 a 30 % en peso del compuesto con respecto al peso total.

La cantidad de compuesto utilizado difiere según los síntomas y/o la edad del paciente (animal de sangre caliente, particularmente un ser humano). La dosis diaria para la administración oral a un ser humano adulto es de 2.000 mg (preferentemente, 100 mg) como el límite superior y 0,1 mg (preferentemente 1 mg, más preferentemente 10 mg) como el límite inferior y se administra deseablemente de una a 6 veces al día de acuerdo con los síntomas.

Ejemplos

En lo sucesivo en el presente documento, se describirá la presente invención en mayor detalle con referencia a Ejemplos de Referencia, Ejemplos y Ejemplos de Ensayo. Sin embargo, el ámbito de la presente invención no está destinado a quedar limitado por estos ejemplos.

La elusión para cromatografía en columna en los Ejemplos de Referencia y los Ejemplos se realizó bajo observación mediante cromatografía de capa fina (TLC). En el control por CCF, se usó gel de sílice 60F₂₅₄ o gel de sílice 60NH₂F₂₅₄S fabricado por Merck & Co., Inc. como placa de TLC; el disolvente usado como disolvente de elusión en cromatografía en columna se usó como un disolvente de desarrollo; y se adoptó un detector de UV para un procedimiento de detección. Como gel de sílice para las columnas se usó gel de sílice SK-85 (malla de 230 a 400) fabricado por Merck & Co., Inc. o Chromatorex NH (malla de 200 a 350) fabricado por Fuji Silysia Chemical Ltd.

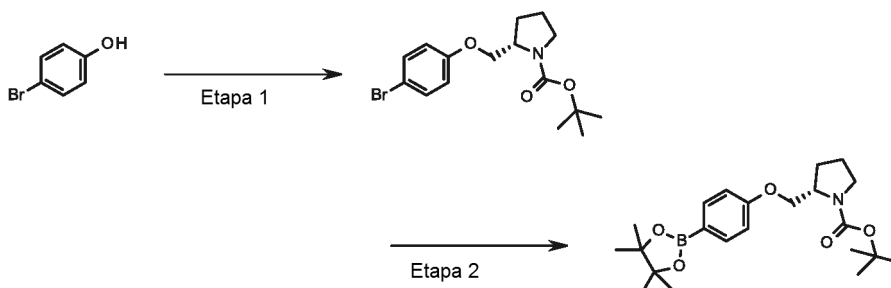
Además de aparatos de cromatografía en columna convencionales, se usó adecuadamente un aparato de purificación automatizada (YFLC-5404-FC) fabricado por Yamazen Corp. o un aparato de purificación automatizada (HORIZON, SP1 o Isolera) fabricado por Biotage AB. Los disolventes designados en cada Ejemplo de Referencia y Ejemplo se usaron como disolventes de elusión. Las abreviaturas usadas en los Ejemplos de Referencia y Ejemplos tienen los siguientes significados:

mg: miligramo, g: gramo, µl: microlitro, ml: mililitro,
l: litro y MHz: megahertzio.

En los ejemplos posteriores, se indicaron espectros de resonancia magnética nuclear (en lo sucesivo en el presente documento, denominados RMN ¹H; 400 MHz) mediante valores de desplazamiento químico δ (ppm) usando tetrametilsilano como patrón. Se indicaron patrones de fragmentación mediante s para un singlete, d para un doblete, t para un triplete, c para un cuadruplete, m para un multiplete y a para ancho.

[Ejemplo de Referencia 1]

(2S)-2-[[4-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]metil]pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo



[Etapa 1]

(2S)-2-[[4-Bromofenoxi]metil]pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

A una solución de 4-bromofenol (1,73 g) y (2S)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (4,0 g) en tetrahidrofurano (50 ml), se añadieron trifenilfosfina (3,1 g) y una solución de azodicarboxilato de diisopropilo (2,4 g) en tetrahidrofurano (10 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas. Después de un periodo de refrigeración,

la solución de reacción se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano-acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (3,5 g).

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,47 (9H, s), 1,81-2,06 (4H, m), 3,27-3,46 (2H, m), 3,70-3,94 (1H, m), 4,03-4,17 (2H, m), 6,81 (2H, s a), 7,35 (2H, d, J = 8,7 Hz).

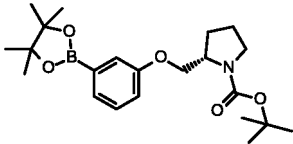
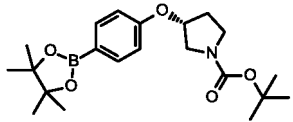
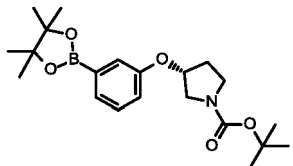
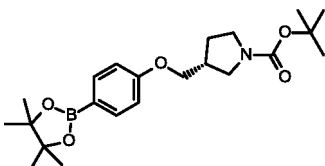
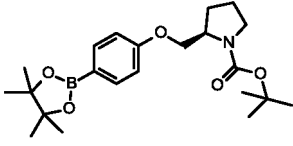
5 [Etapa 2]

(2S)-2-[[4-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]metil]pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

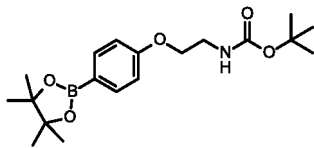
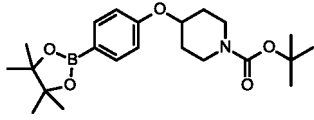
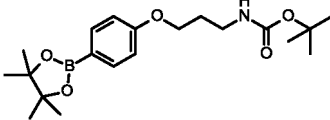
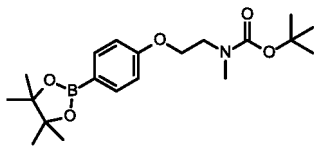
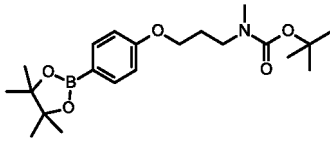
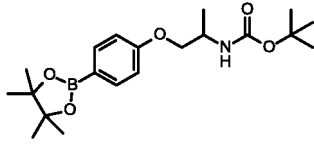
10 A una solución del compuesto (3,5 g) obtenido en la etapa 1 anterior en 1,4-dioxano (30 ml), se añadieron bis(pinacolato)diborano (3,0 g), acetato potásico (2,9 g) y un aducto de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II)-diclorometano (0,8 g) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 4 horas en una atmósfera de nitrógeno. Después de un periodo de refrigeración, se añadió acetato de etilo a la solución de reacción y el material insoluble se retiró por filtración. El filtrado se concentró a presión reducida. Después, el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano-acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (3,4 g). RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,33 (12H, s), 1,47 (9H, s), 1,79-2,08 (4H, m), 3,40 (2H, s a), 3,75-4,20 (3H, m), 6,91 (2H, d, J = 7,8 Hz), 7,73 (2H, d, J = 8,3 Hz).

15 Los siguientes compuestos se obtuvieron por los mismos procedimientos que en el Ejemplo de Referencia 1.

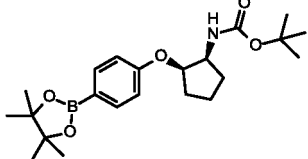
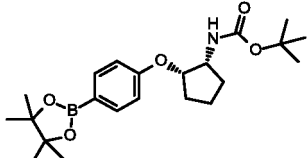
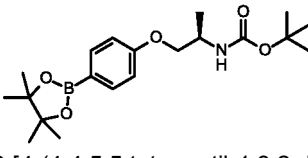
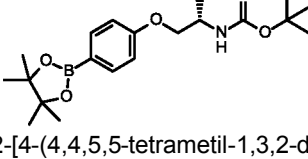
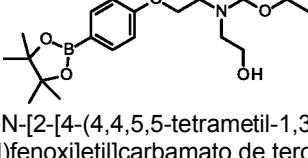
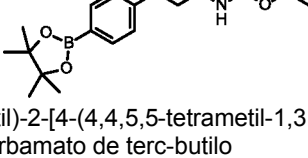
[Tabla 1-1]

Ejemplo de Referencia	Estructura y nombre	Datos instrumentales
2	 (2S)-2-[[3-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]metil]pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo	RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,34 (12H, s), 1,47 (9H, s), 1,79-2,08 (4H, m), 3,41 (2H, s a), 3,75-4,21 (3H, m), 7,02 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,27-7,40 (3H, m).
3	 (3R)-3-[4-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo	RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,33 (12H, s), 1,45 (9H, s a), 2,06-2,21 (2H, m), 3,41-3,67 (4H, m), 4,93 (1H, s a), 6,86 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,74 (2H, s a).
4	 (3R)-3-[3-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo	RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,34 (12H, s), 1,47 (9H, s), 2,04-2,20 (2H, m), 3,45-3,65 (4H, m), 4,95 (1H, s a), 6,97 (1H, d, J = 9,2 Hz), 7,25-7,32 (2H, m), 7,41 (1H, s a).
5	 (3R)-3-[[4-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]metil]pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo	RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,33 (12H, s), 1,46 (9H, s), 1,72-2,13 (2H, m), 2,61-2,73 (1H, m), 3,13-3,65 (4H, m), 3,86-4,01 (2H, m), 6,88 (2H, d, J = 7,8 Hz), 7,74 (2H, d, J = 8,3 Hz).
6	 (2R)-2-[[4-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]metil]pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo	RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,33 (12H, s), 1,47 (9H, s), 1,79-2,08 (4H, m), 3,40 (2H, s a), 3,75-4,20 (3H, m), 6,91 (2H, d, J = 7,8 Hz), 7,73 (2H, d, J = 8,3 Hz).

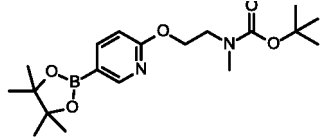
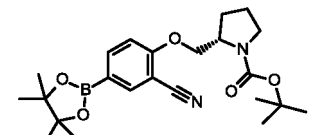
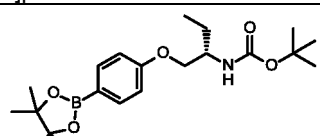
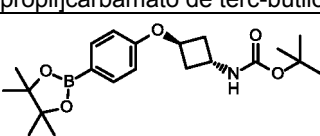
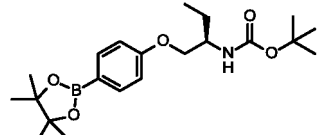
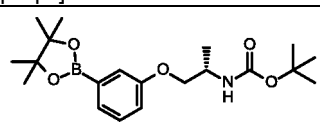
[Tabla 1-2]

7	 N-[2-[4-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]etil]carbamato de <i>terc</i>-butilo	RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 1,33 (12H, s), 1,45 (9H, s), 3,54 (2H, c, J = 5,0 Hz), 4,04 (2H, t, J = 5,0 Hz), 4,99 (1H, s), 6,88 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,74 (2H, d, J = 9,0 Hz).
8	 4-[4-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]piperidin-1-carboxilato de <i>terc</i>-butilo	RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 1,33 (12H, s), 1,47 (9H, s), 1,71-1,81 (2H, m), 1,87-1,96 (2H, m), 3,31-3,39 (2H, m), 3,64-3,72 (2H, m), 4,51-4,57 (1H, m), 6,90 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,74 (2H, d, J = 7,8 Hz).
9	 N-[3-[4-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]propil]carbamato de <i>terc</i>-butilo	RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 1,33 (12H, s), 1,44 (9H, s), 1,95-2,01 (2H, m), 3,33 (2H, c, J = 6,3 Hz), 4,05 (2H, t, J = 6,1 Hz), 4,75 (1H, s a), 6,88 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,74 (2H, d, J = 8,6 Hz).
10	 N-Metil-N-[2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi] etil]carbamato de <i>terc</i>-butilo	RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 1,33 (12H, s), 1,46 (9H, s), 2,98 (3H, s), 3,60 (2H, s a), 4,11 (2H, s a), 6,88 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,74 (2H, d, J = 8,6 Hz).
11	 N-Metil-N-[3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]propil]carbamato de <i>terc</i>-butilo	RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 1,33 (12H, s), 1,43 (9H, s), 1,99-2,01 (2H, m a), 2,87 (3H, s), 3,40 (2H, t, J = 6,8 Hz), 4,00 (2H, t, J = 6,3 Hz), 6,88 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,74 (2H, d, J = 8,6 Hz).
12	 N-[1-Metil-2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]etil]carbamato de <i>terc</i>-butilo	RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 1,29 (3H, d, J = 7,0 Hz), 1,33 (12H, s), 1,45 (9H, s), 3,95 (2H, d, J = 3,9 Hz), 4,06 (1H, s a), 4,79 (1H, s a), 6,89 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,74 (2H, d, J = 8,6 Hz).

[Tabla 1-3]

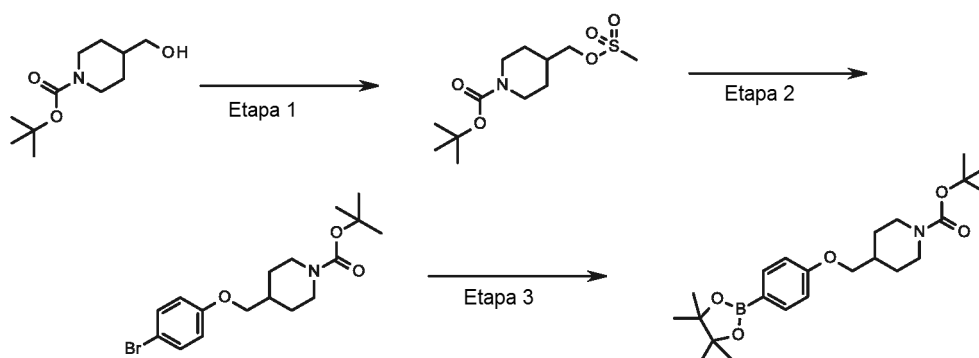
13	 N-[(1S,2R)-2-[4-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]ciclopentil]carbamato de terc-butilo	RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 1,33 (12H, s), 1,46 (9H, s), 1,54-2,11 (6H, m), 4,10 (1H, s a), 4,67 (1H, s a), 5,03 (1H, d, J = 8,5 Hz), 6,88 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,73 (2H, d, J = 8,5 Hz).
14	 N-[(1R,2S)-2-[4-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]ciclopentil]carbamato de terc-butilo	RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 1,21-2,10 (6H, m), 1,33 (12H, s), 1,42 (9H, s), 4,07 (1H, s a), 4,65-4,68 (1H, m), 5,03 (1H, d, J = 8,5 Hz), 6,87 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,73 (2H, d, J = 8,5 Hz).
15	 N-[(1R)-1-Metil-2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]etil]carbamato de terc-butilo	RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 1,29 (3H, d, J = 6,7 Hz), 1,33 (12H, s), 1,45 (9H, s), 3,94 (2H, d, J = 3,6 Hz), 4,06 (1H, s a), 4,78 (1H, s a), 6,89 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,74 (2H, d, J = 8,5 Hz).
16	 N-[(1S)-1-Metil-2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]etil]carbamato de terc-butilo	RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 1,29 (3H, d, J = 7,2 Hz), 1,33 (12H, s), 1,45 (9H, s), 3,95 (2H, d, J = 4,2 Hz), 4,06 (1H, s a), 4,77 (1H, s a), 6,89 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,74 (2H, d, J = 9,1 Hz).
17	 N-(2-Hidroxietil)-N-[2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]etil]carbamato de terc-butilo	RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 1,33 (12H, s), 1,46 (9H, s), 3,50 (2H, s a), 3,65 (2H, s a), 3,78 (2H, s a), 4,11-4,22 (2H, m), 6,89 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,75 (2H, d, J = 8,5 Hz).
18	 N-[1-(Hidroximetil)-2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]etil]carbamato de terc-butilo	RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 1,33 (12H, s), 1,46 (9H, s), 3,78-4,19 (5H, m), 5,16 (1H, s a), 6,90 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,75 (2H, d, J = 8,8 Hz).

[Tabla 1-4]

19	 N-Metil-N-[2-[[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-piridil]oxi]etil]carbamato de terc-butilo	RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 1,33 (12H, s), 1,43 (9H, s), 2,94 (3H, s), 3,59 (2H, s), 4,46 (2H, s), 6,69 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,92 (1H, dd, J = 8,5, 2,1 Hz), 8,51 (1H, d, J = 2,1 Hz).
20	 (2S)-2-[[2-Ciano-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]metil]pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo	RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 1,33 (12H, s), 1,46 (9H, s a), 1,83-2,17 (4H, m), 3,32-3,47 (2H, m), 3,94-4,26 (3H, m), 7,06 (1H, d, J = 9,1 Hz), 7,92 (1H, dd, J = 8,8, 1,5 Hz), 7,99 (1H, s).
21	 N-[(1S)-1-[[4-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]metil]propil]carbamato de terc-butilo	RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 0,97 (3H, t, J = 7,6 Hz), 1,33 (12H, s), 1,45 (9H, s), 1,61-1,76 (2H, m), 3,84 (1H, s a), 3,99 (2H, d, J = 3,6 Hz), 4,77 (1H, d, J = 6,7 Hz), 6,88 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,74 (2H, d, J = 8,5 Hz).
22	 N-[3-trans-[4-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]ciclobutil]carbamato de terc-butilo	RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 1,33 (12H, s), 1,45 (9H, s), 2,35-2,41 (2H, m), 2,53-2,59 (2H, m), 4,28 (1H, s a), 4,72-4,85 (2H, m), 6,76 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,72 (2H, d, J = 8,5 Hz).
23	 N-[(1R)-1-[[4-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]metil]propil]carbamato de terc-butilo	RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 0,97 (3H, t, J = 7,6 Hz), 1,33 (12H, s), 1,45 (9H, s), 1,61-1,76 (2H, m), 3,84 (1H, s a), 3,99 (2H, d, J = 3,6 Hz), 4,77 (1H, d, J = 6,7 Hz), 6,88 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,74 (2H, d, J = 8,5 Hz).
24	 N-[(1S)-1-Metil-2-[3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]etil]carbamato de terc-butilo	RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 1,29 (3H, d, J = 6,7 Hz), 1,34 (12H, s), 1,45 (9H, s), 3,91-4,08 (3H, m), 4,80 (1H, s a), 6,99-7,01 (1H, m), 7,27-7,33 (2H, m), 7,40 (1H, d, J = 7,3 Hz).

[Ejemplo de Referencia 25]

4-[[4-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]metil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



[Etapa 1]

4-(Metilsulfoniloximetil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

A una solución de 4-(hidroximetil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (2,5 g) en diclorometano (40 ml), se añadieron trietilamina (2,8 ml) y cloruro de metanosulfonilo (1,2 ml) en refrigeración con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadió agua a la solución de reacción para separar las dos fases. Después, la fase acuosa se sometió a extracción con cloroformo. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con una solución salina saturada y después se secaron sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano-acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (2,8 g).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,16-1,29 (2H, m), 1,46 (9H, s), 1,74 (2H, d, J = 12,8 Hz), 1,86-1,97 (1H, m), 2,71 (2H, t, J = 12,4 Hz), 3,02 (3H, s), 4,07 (2H, d, J = 6,4 Hz), 4,05-4,22 (2H, m).

[Etapa 2]

4-[(4-Bromofenoxi)metil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

A una solución del compuesto (1,9 g) obtenido en la etapa anterior 1 en N,N-dimetilformamida (30 ml), se añadieron yoduro sódico (0,97 g), carbonato de cesio (4,2 g) y 4-bromofenol (0,75 g) y la mezcla se agitó a 70 °C durante 2 horas. Después de un periodo de refrigeración, se añadió agua a la solución de reacción, seguido de la extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y una solución salina saturada en este orden y después se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano-acetato de etilo) para obtener un producto en bruto del compuesto del título. El producto en bruto del compuesto del título se disolvió en acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa 1 N de hidróxido sódico y una solución salina saturada en este orden y después se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida para obtener el compuesto del título (0,7 g).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,20-1,32 (2H, m), 1,46 (9H, s), 1,80 (2H, d, J = 13,3 Hz), 1,89-1,98 (1H, m), 2,74 (2H, t, J = 11,7 Hz), 3,76 (2H, d, J = 6,4 Hz), 4,15 (2H, s a), 6,76 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,36 (2H, d, J = 8,7 Hz).

[Etapa 3]

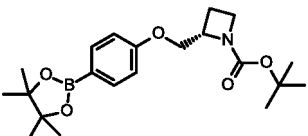
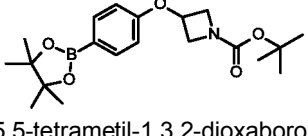
4-[[4-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]metil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

El compuesto del título (0,9 g) se obtuvo mediante los mismos procedimientos que en la etapa 2 del Ejemplo de Referencia 1 usando el compuesto (0,7 g) obtenido en la etapa anterior 2.

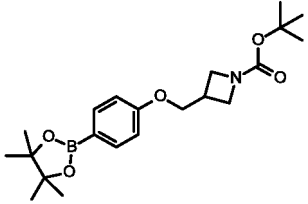
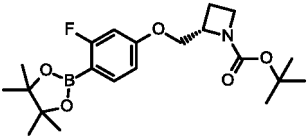
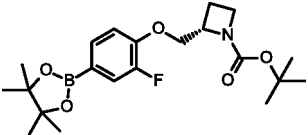
RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,21-1,30 (2H, m), 1,33 (12H, s), 1,46 (9H, s), 1,78-1,99 (3H, m), 2,68-2,80 (2H, m), 3,83 (2H, d, J = 6,4 Hz), 4,08-4,23 (2H, m), 6,87 (2H, d, J = 7,8 Hz), 7,74 (2H, d, J = 7,8 Hz).

Los siguientes compuestos se obtuvieron por los mismos procedimientos que en el Ejemplo de Referencia 25.

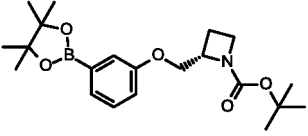
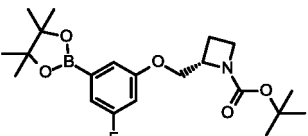
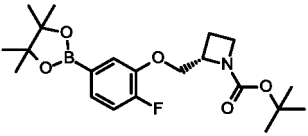
[Tabla 2-1]

Ejemplo de Referencia	Estructura y nombre	Datos instrumentales
26	 (2S)-2-[[4-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]metil]azetidin-1-carboxilato de terc-butilo	RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 1,31 (12H, s), 1,38 (9H, s), 2,19-2,35 (2H, m), 3,81-3,90 (2H, m), 4,08-4,13 (1H, m), 4,20-4,28 (1H, m a), 4,43-4,51 (1H, m a), 6,90 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,71 (2H, d, J = 8,6 Hz).
27	 3-[[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]azetidin-1-carboxilato de terc-butilo	RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 1,29 (12H, s), 1,41 (9H, s), 3,94-3,98 (2H, m), 4,24-4,29 (2H, m), 4,84-4,91 (1H, m), 6,69 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,71 (2H, d, J = 8,6 Hz).

(continuación)

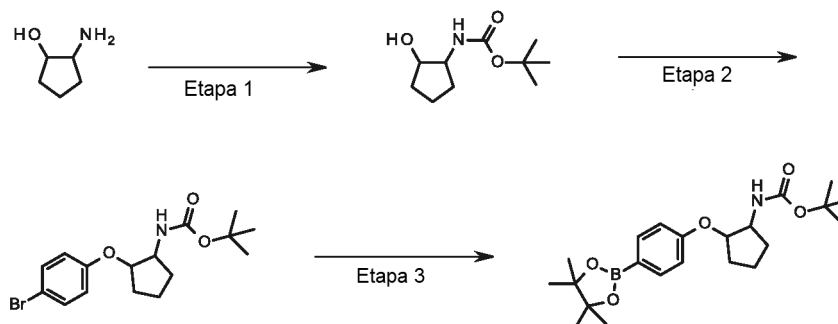
Ejemplo de Referencia	Estructura y nombre	Datos instrumentales
28	 3-[[4-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]metil]azetidin-1-carboxilato de terc-butilo	RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 1,30 (12H, s), 1,41 (9H, s), 2,89-2,98 (1H, m), 3,76 (2H, dd, J = 9,0, 4,7 Hz), 4,02-4,12 (4H, m), 6,86 (2H, d, J = 8,9 Hz), 7,72 (2H, d, J = 8,9 Hz).
29	 (2S)-2-[[3-Fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]metil]azetidin-1-carboxilato de terc-butilo	RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 1,35 (12H, s), 1,42 (9H, s), 2,20-2,39 (2H, m), 3,88 (2H, t, J = 7,9 Hz), 4,07-4,15 (1H, m), 4,27 (1H, s a), 4,46-4,53 (1H, m), 6,61 (1H, dd, J = 10,9, 2,4 Hz), 6,72 (1H, dd, J = 8,5, 3,0 Hz), 7,65 (1H, t, J = 7,6 Hz).
30	 (2S)-2-[[2-Fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]metil]azetidin-1-carboxilato de terc-butilo	RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 1,33 (12H, s), 1,41 (9H, s), 2,31-2,38 (2H, m), 3,86-3,93 (2H, m), 4,19 (1H, dd, J = 10,0, 2,7 Hz), 4,37 (1H, s), 4,49-4,53 (1H, m), 7,00 (1H, t, J = 8,2 Hz), 7,47-7,53 (2H, m).

[Tabla 2-2]

31	 (2S)-2-[[3-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]metil]azetidin-1-carboxilato de terc-butilo	RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 1,34 (12H, s), 1,42 (9H, s), 2,26-2,37 (2H, m), 3,85-3,94 (2H, m), 4,11-4,15 (1H, m), 4,28 (1H, s a), 4,49 (1H, s a), 7,04 (1H, dd, J = 8,5, 2,4 Hz), 7,27-7,31 (1H, m), 7,37-7,40 (2H, m).
32	 (2S)-2-[[3-Fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]metil]azetidin-1-carboxilato de terc-butilo	RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 1,34 (12H, s), 1,42 (9H, s), 2,21-2,37 (2H, m), 3,85-3,91 (2H, m), 4,10 (1H, dd, J = 10,0, 2,7 Hz), 4,28 (1H, s a), 4,47-4,50 (1H, m), 6,73-6,76 (1H, m), 7,09 (1H, dd, J = 8,5, 1,8 Hz), 7,15 (1H, d, J = 1,8 Hz).
33	 (2S)-2-[[2-Fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]metil]azetidin-1-carboxilato de terc-butilo	RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 1,34 (12H, s), 1,42 (9H, s), 2,26-2,40 (2H, m), 3,85-3,96 (2H, m), 4,20 (1H, dd, J = 9,7, 3,0 Hz), 4,36-4,40 (1H, m a), 4,50-4,54 (1H, m a), 7,06 (1H, dd, J = 11,5, 7,9 Hz), 7,36-7,44 (2H, m).

[Ejemplo de Referencia 34]

N-[cis-2-[4-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]ciclopentil]carbamato de terc-butilo



[Etapa 1]

5 N-(trans-2-Hidroxiciclopentil)carbamato de terc-butilo

A una solución mixta en tetrahidrofurano-agua de clorhidrato de trans-2-aminociclopentanol (5,0 g), se añadieron dicarbonato de di-terc-butilo (7,92 g) y carbonato potásico (10 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos. Se añadió agua a la solución de reacción obtenida, seguido de la extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y una solución salina saturada en este orden y después se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se lavó con n-hexano-acetato de etilo para obtener el compuesto del título (7,21 g).

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,28-1,40 (2H, m), 1,45 (9H, s), 1,59-1,81 (2H, m), 2,00-2,12 (2H, m), 3,59-3,66 (1H, m), 3,98 (1H, c, J = 6,5 Hz), 4,04 (1H, s), 4,70 (1H, s a).

[Etapa 2]

15 N-[cis-2-(4-Bromofenoxi)ciclopentil]carbamato de terc-butilo

El compuesto del título (1,35 g) se obtuvo mediante los mismos procedimientos que en la etapa 1 del Ejemplo de Referencia 1 con 4-bromofenol como material de partida usando el compuesto (3,37 g) obtenido en la etapa anterior 1 en lugar de (2S)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo.

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,18-2,11 (6H, m), 1,46 (9H, s), 4,06 (1H, s a), 4,58 (1H, t, J = 4,5 Hz), 4,97 (1H, d, J = 8,6 Hz), 6,77 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,36 (2H, d, J = 8,6 Hz).

[Etapa 3]

N-[cis-2-[4-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]ciclopentil]carbamato de terc-butilo

El compuesto del título (1,18 g) se obtuvo mediante los mismos procedimientos que en la etapa 2 del Ejemplo de Referencia 1 usando el compuesto (1,35 g) obtenido en la etapa anterior 2. RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,17-2,08 (6H, m), 1,26 (12H, s), 1,42 (9H, s), 4,10 (1H, s a), 4,66-4,67 (1H, m), 5,03 (1H, d, J = 8,6 Hz), 6,87 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,73 (2H, d, J = 8,6 Hz).

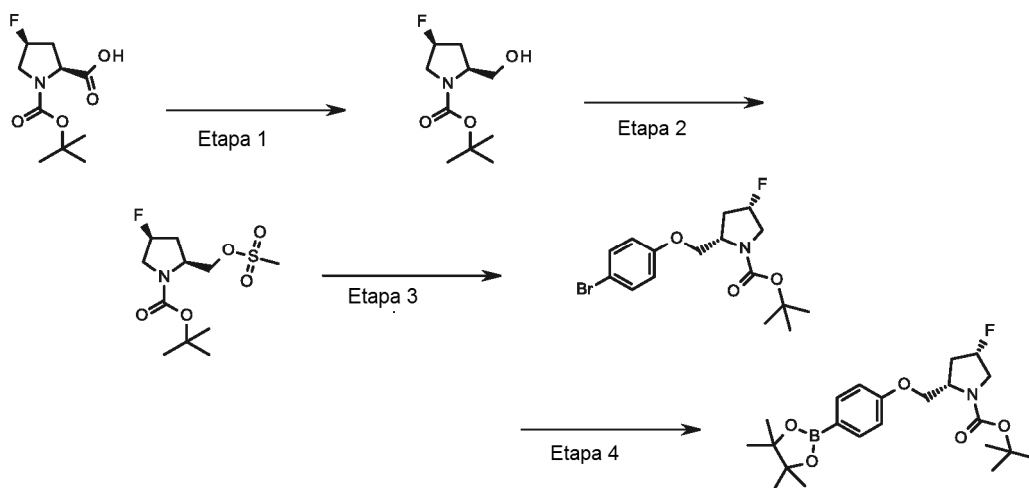
El siguiente compuesto se obtuvo mediante los mismos procedimientos que en el Ejemplo de Referencia 34.

[Tabla 3]

Ejemplo de Referencia	Estructura y nombre	Datos instrumentales
35	N-[trans-2-[4-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]ciclopentil]carbamato de terc-butilo	RMN ^1H (CDCl_3) δ: 1,33 (12H, s), 1,45 (9H, s), 1,48-2,20 (6H, m), 4,03 (1H, s a), 4,51 (1H, s a), 4,61 (1H, s a), 6,95 (2H, d, J = 8,9 Hz), 7,73 (2H, d, J = 8,9 Hz).

[Ejemplo de Referencia 36]

(2S,4S)-4-Fluoro-2-[[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoximetil]pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo



[Etapa 1]

5 (2S,4S)-4-Fluoro-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

A una solución de ácido (2S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-4-fluoropirrolidin-2-carboxílico (4,7 g) en tetrahidrofurano (40 ml), se añadió un complejo de borano-tetrahidrofurano (solución 0,95 M en tetrahidrofurano, 31,6 ml) en refrigeración con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadieron agua enfriada con hielo y una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico a la solución de reacción, seguido de la extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó con una solución salina saturada y después se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano-acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (4,2 g).

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,46 (9H, s), 1,91-2,32 (2H, m), 3,44-3,87 (4H, m), 4,10-4,25 (1H, m), 5,03-5,23 (1H, m).

[Etapa 2]

15 (2S,4S)-4-Fluoro-2-(metilsulfoniloximetil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

El compuesto del título (5,4 g) se obtuvo mediante los mismos procedimientos que en la etapa 1 del Ejemplo de Referencia 25 con el compuesto (4,2 g) obtenido en la etapa anterior 1 como material de partida.

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,45 (9H, s), 2,02-2,44 (2H, m), 3,01 (3H, s), 3,44-3,73 (2H, m), 3,98-4,25 (2H, m), 4,45-4,51 (1H, m), 5,22 (1H, d, $J = 53,2$ Hz).

20 [Etapa 3]

(2S,4S)-2-[[4-(4-Bromofenoxi)metil]-4-fluoropirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

El compuesto del título (2,0 g) se obtuvo mediante los mismos procedimientos que en la etapa 2 del Ejemplo de Referencia 25 con el compuesto (5,4 g) obtenido en la etapa anterior 2 como material de partida.

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,45 (9H, s), 2,05-2,15 (1H, m), 2,38-2,49 (1H, m), 3,47-3,83 (3H, m), 4,12-4,35 (2H, m), 5,21 (1H, d, $J = 52,4$ Hz), 6,81 (2H, d, $J = 7,8$ Hz), 7,33 (2H, d, $J = 8,6$ Hz).

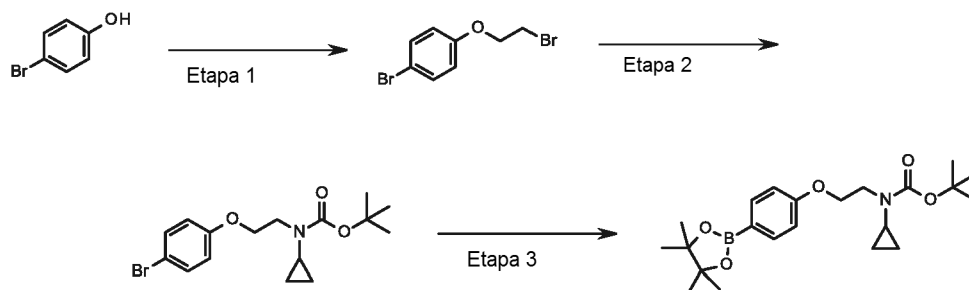
[Etapa 4]

(2S,4S)-4-Fluoro-2-[[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]metil]pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

El compuesto del título (1,8 g) se obtuvo mediante los mismos procedimientos que en la etapa 2 del Ejemplo de Referencia 1 usando el compuesto (1,9 g) obtenido en la etapa anterior 3. RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,29 (12H, s), 1,46 (9H, s), 2,00-2,21 (2H, m), 2,39-2,53 (1H, m), 3,46-3,92 (2H, m), 4,14-4,42 (2H, m), 5,10-5,30 (1H, m), 6,90 (2H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,71 (2H, d, $J = 7,8$ Hz).

[Ejemplo de Referencia 37]

N-Ciclopropil-N-[2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]etil]carbamato de terc-butilo



[Etapa 1]

5 1-Bromo-4-(2-bromoetoxy)benceno

El compuesto del título (2,7 g) se obtuvo mediante los mismos procedimientos que en la etapa 1 del Ejemplo de Referencia 1 con 4-bromofenol como material de partida usando 2-bromoetanol (1,9 g) en lugar de (2S)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo.

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 3,63 (2H, t, J = 5,4 Hz), 4,26 (2H, t, J = 6,0 Hz), 6,80 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,39 (2H, d, J = 9,1 Hz).

10 [Etapa 2]

N-[2-(4-Bromofenoxi)etil]-N-ciclopropilcarbamato de terc-butilo

A una solución del compuesto (2,7 g) obtenido en la etapa anterior 1 en N,N-dimetilformamida (20 ml), se añadió ciclopropilamina (2,0 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas. A la solución de reacción se le añadió agua, seguido de la extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y una solución salina saturada en este orden y después se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en etanol (30 ml). A esta solución, se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (2,2 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano-acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (1,0 g).

20 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 0,62-0,78 (4H, m), 1,46 (9H, s), 2,56-2,63 (1H, m), 3,59 (2H, t, J = 5,4 Hz), 4,06 (2H, t, J = 5,4 Hz), 6,77 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,36 (2H, d, J = 8,5 Hz).

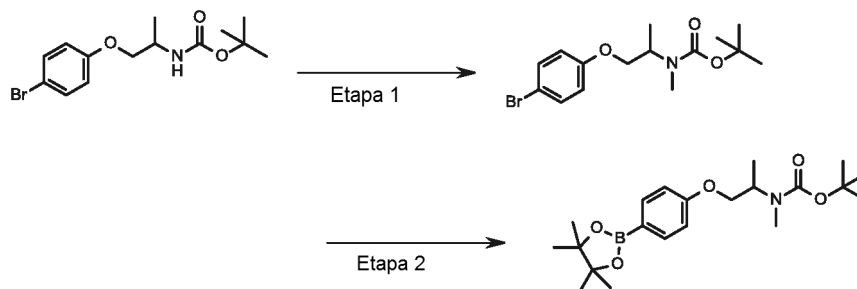
[Etapa 3]

N-Ciclopropil-N-[2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]etil]carbamato de terc-butilo

25 El compuesto del título (1,2 g) se obtuvo mediante los mismos procedimientos que en la etapa 2 del Ejemplo de Referencia 1 usando el compuesto (1,0 g) obtenido en la etapa anterior 2. RMN ^1H (CDCl_3) δ : 0,63-0,78 (4H, m), 1,33 (12H, s), 1,46 (9H, s), 2,56-2,65 (1H, m), 3,61 (2H, t, J = 6,0 Hz), 4,12 (3H, t, J = 6,0 Hz), 6,88 (2H, d, J = 7,3 Hz), 7,74 (2H, d, J = 7,3 Hz).

[Ejemplo de Referencia 38]

N-Metil-N-[1-metil-2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]etil]carbamato de terc-butilo



[Etapa 1]

N-[2-(4-Bromofenoxi)-1-metil-etil]-N-metilcarbamato de terc-butilo

A una solución del compuesto (3,80 g) obtenido en la etapa 1 del Ejemplo de Referencia 12 mediante los mismos procedimientos que en la etapa 1 del Ejemplo de Referencia 1 en N,N-dimetilformamida (40 ml), se añadió hidruro sódico (en aceite al 55 %, 0,57 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. Después, se le añadió yoduro de metilo (2,83 g) y la mezcla se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 40 minutos. Después de refrigeración con hielo, se añadió agua a la solución de reacción, seguido de la extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y una solución salina saturada en este orden y después se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano-acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (3,79 g).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,23 (3H, d, J = 6,7 Hz), 1,46 (9H, s), 2,79 (3H, s), 3,87 (1H, s a), 3,93 (1H, dd, J = 9,7, 7,3 Hz), 4,41-4,57 (1H, m), 6,77 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,36 (2H, d, J = 9,1 Hz).

[Etapa 2]

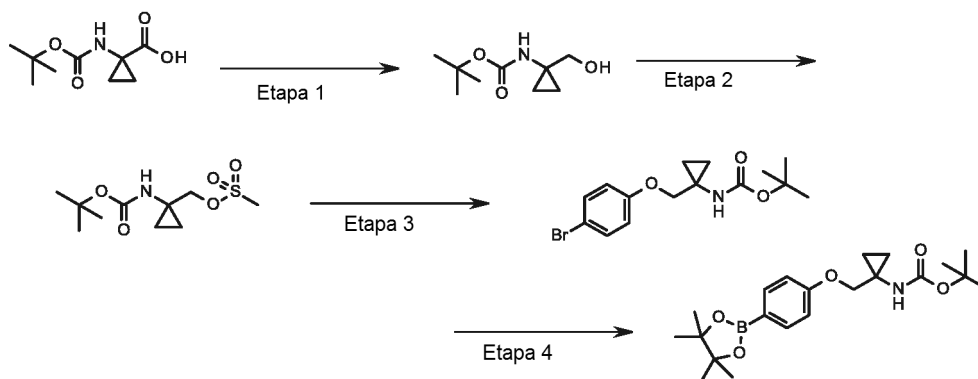
N-Metil-N-[1-metil-2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]etil]carbamato de terc-butilo

El compuesto del título (0,78 g) se obtuvo mediante los mismos procedimientos que en la etapa 2 del Ejemplo de Referencia 1 usando el compuesto (1,29 g) obtenido en la etapa anterior 1.

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,24 (3H, d, J = 6,8 Hz), 1,33 (12H, s), 1,46 (9H, s), 2,80 (3H, s), 3,93 (1H, s a), 3,99 (1H, dd, J = 9,7, 6,7 Hz), 4,44-4,59 (1H, m), 6,87 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,73 (2H, d, J = 8,5 Hz).

[Ejemplo de Referencia 39]

N-[1-[[4-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]metil]ciclopropil]carbamato de terc-butilo



[Etapa 1]

N-[1-(Hidroximetil)ciclopropil]carbamato de terc-butilo

Una solución de ácido 1-(N-terc-butoxicarbonilamino)ciclopropanocarboxílico (5 g) en tetrahidrofurano se enfrió a -20 °C. Se le añadieron cloroformato de isobutilo (3,24 ml) y N-metilmorfolina (2,74 ml) y la mezcla se agitó a la misma temperatura de antes durante 20 minutos. Después, se le añadieron borohidruro sódico (1,12 g) y agua (1 ml) y la mezcla se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 40 minutos. A la solución de reacción se le añadió agua, seguido de la extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y una solución salina saturada en este orden y después se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano-acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (4,24 g).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 0,81-0,85 (4H, m), 1,44 (9H, s), 3,43 (1H, s a), 3,59 (2H, d, J = 4,8 Hz), 5,07 (1H, s a).

[Etapa 2]

Metanosulfonato de [1-(terc-butoxicarbonilamino)ciclopropil]metilo

El compuesto del título (3,93 g) se obtuvo mediante los mismos procedimientos que en la etapa 1 del Ejemplo de Referencia 25 usando el compuesto (3,21 g) obtenido en la etapa anterior 1. RMN ¹H (CDCl₃) δ: 0,92-0,96 (4H, m), 1,44 (9H, s), 3,03 (3H, s), 4,25 (2H, s), 5,06 (1H, s a).

[Etapa 3]

N-[1-[(4-Bromofenoxi)metil]ciclopropil]carbamato de terc-butilo

El compuesto del título (0,43 g) se obtuvo mediante los mismos procedimientos que en la etapa 2 del Ejemplo de Referencia 25 usando el compuesto (2,05 g) obtenido en la etapa anterior 2. RMN ^1H (CDCl_3) δ : 0,89-0,92 (4H, m), 1,43 (9H, s), 3,94 (2H, s), 5,11 (1H, s a), 6,77 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,36 (2H, d, J = 9,1 Hz).

[Etapa 4]

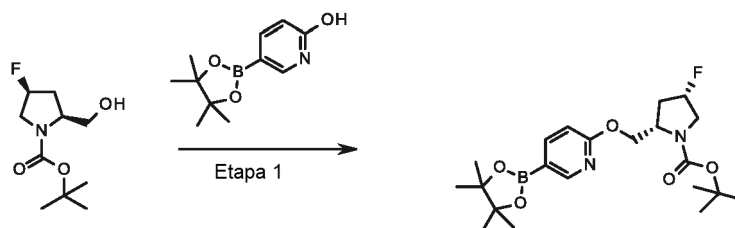
N-[1-[[4-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]metil]ciclopropil]carbamato de terc-butilo

El compuesto del título (0,39 g) se obtuvo mediante los mismos procedimientos que en la etapa 2 del Ejemplo de Referencia 1 usando el compuesto (0,43 g) obtenido en la etapa anterior 3.

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 0,89-0,92 (4H, m), 1,33 (12H, s), 1,42 (9H, s), 3,99 (2H, s), 5,14 (1H, s a), 6,88 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,73 (2H, d, J = 8,5 Hz).

[Ejemplo de Referencia 40]

(2S,4S)-4-Fluoro-2-[[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-piridil]oximetil]pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo



[Etapa 1]

(2S,4S)-4-Fluoro-2-[[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-piridil]oximetil]pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

El compuesto del título (1,0 g) se obtuvo mediante los mismos procedimientos que en la etapa 1 del Ejemplo de Referencia 1 con el compuesto (1,25 g) obtenido en la etapa 1 del Ejemplo de Referencia 36 como material de partida usando 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-ol (1,26 g) en lugar de 4-bromofenol.

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,33 (12H, s), 1,47 (9H, s), 2,06-2,24 (1H, m), 2,45 (1H, dd, J = 20,0, 14,5 Hz), 3,66-3,74 (2H, m), 4,18 (1H, s a), 4,32 (1H, s a), 4,66 (1H, s a), 5,23 (1H, d, J = 52,6 Hz), 6,71 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,92 (1H, dd, J = 8,5, 1,2 Hz), 8,52 (1H, d, J = 1,2 Hz).

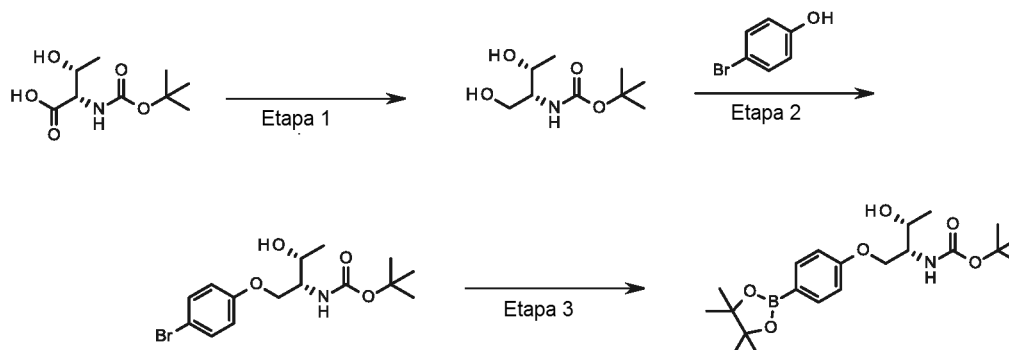
Los siguientes compuestos se obtuvieron por los mismos procedimientos que en el Ejemplo de Referencia 40.

[Tabla 4]

Ejemplo de Referencia	Estructura y nombre	Datos instrumentales
41	N-[(1R)-1-Metil-2-[[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-piridil]oxi]etil]carbamato de terc-butilo	RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,25 (3H, d, J = 7,3 Hz), 1,33 (12H, s), 1,44 (9H, s), 4,07 (1H, s a), 4,25-4,33 (2H, m), 4,87 (1H, s a), 6,72 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,93 (1H, dd, J = 8,2, 2,1 Hz), 8,51 (1H, d, J = 2,1 Hz).
42	N-[(1S)-1-Metil-2-[[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-piridil]oxi]etil]carbamato de terc-butilo	RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,25 (3H, d, J = 7,3 Hz), 1,33 (12H, s), 1,44 (9H, s), 4,08 (1H, s a), 4,25-4,33 (2H, m), 4,93-5,03 (1H, m), 6,72 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,93 (1H, dd, J = 8,2, 1,8 Hz), 8,51 (1H, d, J = 1,8 Hz).

[Ejemplo de Referencia 43]

N-[(1R,2R)-2-Hidroxi-1-[[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]metil]propil]carbamato de terc-butilo



[Etapa 1]

5 N-[(1R,2R)-2-Hidroxi-1-(hidroximetil)propil]carbamato de terc-butilo

El compuesto del título (1,58 g) se obtuvo mediante los mismos procedimientos que en la etapa 1 del Ejemplo de Referencia 39 con ácido (2S,3R)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-3-hidroxiбутírico (3,42 g) como material de partida.

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,23 (3H, d, J = 6,7 Hz), 1,46 (9H, s), 2,35 (1H, s a), 2,44 (1H, s a), 3,53 (1H, s a), 3,82-3,85 (2H, m a), 4,15 (2H, s a), 5,22 (1H, s a).

10 [Etapa 2]

N-[(1R,2R)-1-[(4-Bromofenoxi)metil]-2-hidroxipropil]carbamato de terc-butilo

El compuesto del título (1,09 g) se obtuvo mediante los mismos procedimientos que en la etapa 1 del Ejemplo de Referencia 1 con 4-bromofenol (0,87 g) como material de partida usando el compuesto (1,58 g) obtenido en la etapa anterior 1 en lugar de (2S)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo.

15 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,27 (3H, d, J = 6,7 Hz), 1,46 (9H, s), 2,30 (1H, s a), 3,81 (1H, s a), 4,07 (2H, d, J = 4,8 Hz), 4,18-4,21 (1H, m), 5,13 (1H, d, J = 8,5 Hz), 6,80 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,38 (2H, d, J = 9,1 Hz).

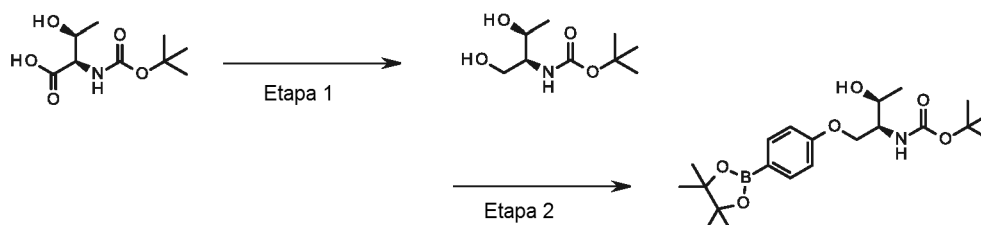
[Etapa 3]

N-[(1R,2R)-2-Hidroxi-1-[[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]metil]propil]carbamato de terc-butilo

20 El compuesto del título (1,07 g) se obtuvo mediante los mismos procedimientos que en la etapa 2 del Ejemplo de Referencia 1 usando el compuesto (1,09 g) obtenido en la etapa anterior 2. RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,26 (3H, d, J = 6,7 Hz), 1,33 (12H, s), 1,46 (9H, s), 3,83 (1H, s a), 4,14 (2H, s a), 4,21 (1H, s a), 5,18 (1H, d, J = 8,5 Hz), 6,89 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,75 (2H, d, J = 8,8 Hz).

[Ejemplo de Referencia 44]

N-[(1S,2S)-2-Hidroxi-1-[[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]metil]propil]carbamato de terc-butilo



25

[Etapa 1]

N-[(1S,2S)-2-Hidroxi-1-(hidroximetil)propil]carbamato de terc-butilo

El compuesto del título (2,24 g) se obtuvo mediante los mismos procedimientos que en la etapa 1 del Ejemplo de Referencia 39 con ácido (2R,3S)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-3-hidroxiбутírico (4,28 g) como material de partida.

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,23 (3H, d, $J = 6,7$ Hz), 1,46 (9H, s), 2,41 (1H, s a), 2,49 (1H, s a), 3,52 (1H, s a), 3,83 (2H, d, $J = 3,0$ Hz), 4,15 (2H, s a), 5,21 (1H, s a).

[Etapa 2]

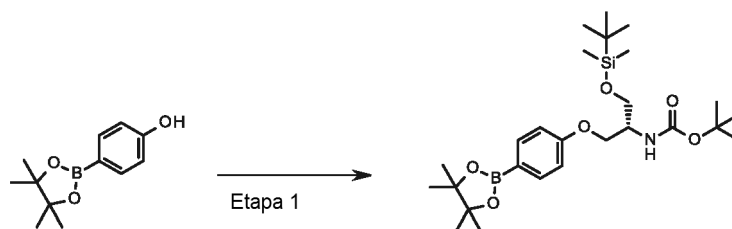
N-[(1S,2S)-2-Hidroxi-1-[[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]metil]propil]carbamato de terc-butilo

- 5 El compuesto del título (0,97 g) se obtuvo mediante los mismos procedimientos que en la etapa 1 del Ejemplo de Referencia 1 con 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (1,54 g) como material de partida usando el compuesto (2,24 g) obtenido en la etapa anterior 1 en lugar de (2S)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo.

10 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,27 (3H, d, $J = 6,7$ Hz), 1,33 (12H, s), 1,46 (9H, s), 2,44 (1H, s a), 3,82 (1H, s a), 4,13 (2H, s a), 4,19-4,23 (1H, m), 5,18 (1H, d, $J = 9,1$ Hz), 6,90 (2H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,75 (2H, d, $J = 8,5$ Hz).

[Ejemplo de Referencia 45]

N-[(1R)-1-[[terc-Butildimetilsilil]oximetil]-2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]etil]carbamato de terc-butilo



- 15 [Etapa 1]

N-[(1R)-1-[[terc-Butildimetilsilil]oximetil]-2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]etil]carbamato de terc-butilo

- 20 El compuesto del título (3,34 g) se obtuvo mediante los mismos procedimientos que en la etapa 1 del Ejemplo de Referencia 1 con 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (2,86 g) como material de partida usando N-[(1R)-1-[[terc-butildimetilsilil]oximetil]-2-hidroxietil]carbamato de terc-butilo (5,0 g) en lugar de (2S)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo.

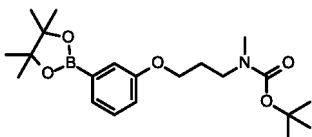
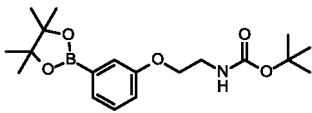
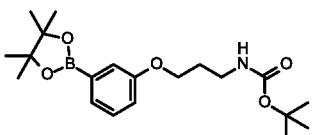
RMN ^1H (CDCl_3) δ : 0,02 (6H, s), 0,86 (9H, s), 1,33 (12H, s), 1,46 (9H, s), 3,69 (1H, dd, $J = 10,3, 5,4$ Hz), 3,84 (1H, dd, $J = 10,3, 3,3$ Hz), 3,98 (2H, s a), 4,11 (1H, s a), 4,96 (1H, d, $J = 6,0$ Hz), 6,90 (2H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,73 (2H, d, $J = 8,5$ Hz).

- 25 Los siguientes compuestos se obtuvieron por los mismos procedimientos que en el Ejemplo de Referencia 45.

[Tabla 5]

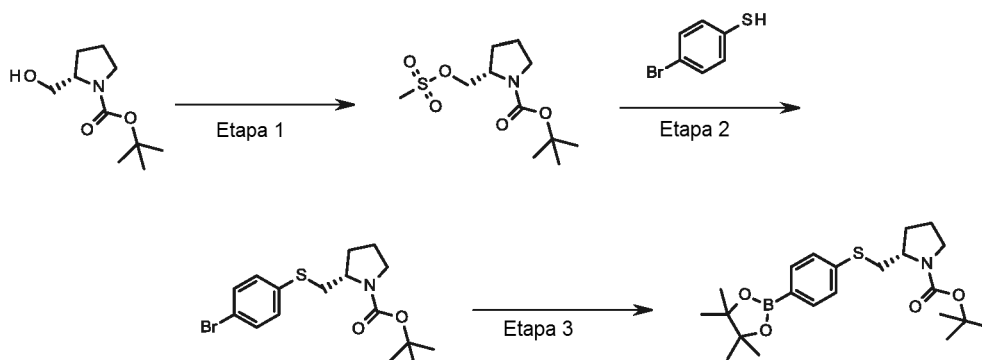
Ejemplo de Referencia	Estructura y nombre	Datos instrumentales
46	N-Metil-N-[2-[3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]etil]carbamato de terc-butilo	RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,34 (12H, s), 1,46 (9H, s), 2,99 (3H, s), 3,60 (2H, s a), 4,10 (3H, s a), 6,98-7,00 (1H, m), 7,27-7,32 (2H, m), 7,40 (1H, d, $J = 7,3$ Hz).
47	N-[(1R)-1-Metil-2-[3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]etil]carbamato de terc-butilo	RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,29 (3H, d, $J = 6,7$ Hz), 1,34 (12H, s), 1,45 (9H, s), 3,95-3,97 (2H, m), 4,05 (1H, s a), 4,80 (1H, s a), 6,99-7,01 (1H, m), 7,28 (1H, d, $J = 7,3$ Hz), 7,32-7,32 (1H, m), 7,40 (1H, d, $J = 6,7$ Hz).

(continuación)

Ejemplo de Referencia	Estructura y nombre	Datos instrumentales
48	 N-Metil-N-[3-[3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]propil]carbamato de terc-butilo	RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 1,34 (12H, s), 1,44 (9H, s), 1,97-2,01 (2H, m), 2,87 (3H, s), 3,40 (2H, t, J = 7,0 Hz), 4,00 (2H, t, J = 6,3 Hz), 6,98-7,00 (1H, m), 7,29-7,32 (2H, m), 7,39 (1H, d, J = 7,3 Hz).
49	 N-[2-[3-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]etil]carbamato de terc-butilo	RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 1,33 (12H, s), 1,45 (9H, s), 3,53 (2H, c, J = 5,0 Hz), 4,05 (2H, t, J = 5,1 Hz), 4,99 (1H, s a), 6,93-7,01 (1H, m), 7,22-7,32 (2H, m), 7,39 (1H, dd, J = 14,5, 7,3 Hz).
50	 N-[3-[3-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]propil]carbamato de terc-butilo	RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 1,34 (12H, s), 1,44 (9H, s), 1,94-2,00 (2H, m), 3,32 (2H, c, J = 6,3 Hz), 4,06 (2H, t, J = 5,7 Hz), 4,77 (1H, s a), 6,99-7,01 (1H, m), 7,27-7,33 (2H, m), 7,40 (1H, d, J = 7,3 Hz).

[Ejemplo de Referencia 51]

(2S)-2-[[4-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]sulfanilmetil]pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo



5 [Etapa 1]

(2S)-2-(Metilsulfoniloximetil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

El compuesto del título (1,4 g) se obtuvo mediante los mismos procedimientos que en la etapa 1 del Ejemplo de Referencia 25 con (2S)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,0 g) como material de partida.

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,46 (9H, s a), 1,79-2,09 (4H, m), 3,01 (3H, s), 3,31-3,46 (2H, m), 3,96-4,36 (3H, m).

10 [Etapa 2]

(2S)-2-[[4-Bromofenil]sulfanilmetil]pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

A una solución del compuesto (1,4 g) obtenido en la etapa anterior 1 en N,N-dimetilformamida (20 ml), se añadieron carbonato potásico (1,1 g) y 4-bromobenzenotiol (0,76 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 19 horas. A la solución de reacción se le añadió agua, seguido de la extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y una solución salina saturada en este orden y después se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano-acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (0,9 g).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,45 (9H, s), 1,76-2,05 (4H, m), 2,61-2,83 (1H, m), 3,28-3,51 (3H, m), 3,87-4,06 (1H, m), 7,31 (2H, d, J = 7,9 Hz), 7,39 (2H, d, J = 8,5 Hz).

[Etapa 3]

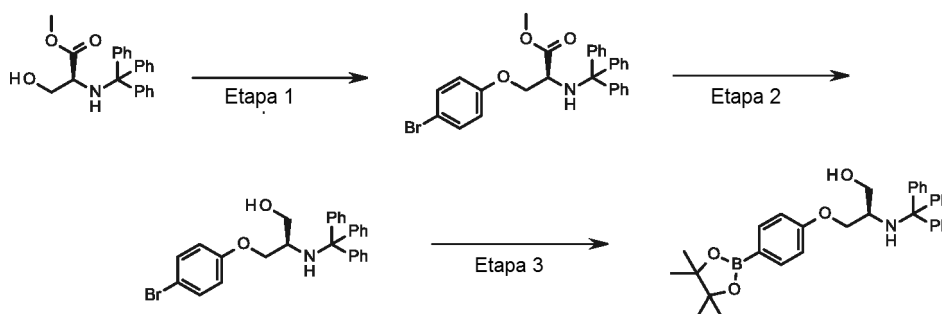
(2S)-2-[[4-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]sulfanilmetil]pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

El compuesto del título (0,7 g) se obtuvo mediante los mismos procedimientos que en la etapa 2 del Ejemplo de Referencia 1 usando el compuesto (0,9 g) obtenido en la etapa anterior 2.

- 5 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,33 (12H, s), 1,45 (9H, s a), 1,75-2,04 (4H, m), 2,61-2,87 (1H, m), 3,28-3,56 (3H, m), 3,90-4,08 (1H, m), 7,35 (2H, d, J = 7,9 Hz), 7,69 (2H, d, J = 7,9 Hz).

[Ejemplo de Referencia 52]

(2R)-3-[4-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]-2-(tritolamino)propan-1-ol



10 [Etapa 1]

(2S)-3-(4-Bromofenoxi)-2-(tritolamino)propanoato de metilo

El compuesto del título (4,80 g) se obtuvo mediante los mismos procedimientos que en la etapa 1 del Ejemplo de Referencia 1 con 4-bromofenol (3,46 g) como material de partida usando (2S)-3-hidroxi-2-(tritolamino)propanoato de metilo (7,26 g) en lugar de (2S)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo.

- 15 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2,87 (1H, d, J = 10,3 Hz), 3,23 (3H, s), 3,68-3,74 (1H, m), 3,97 (1H, dd, J = 9,7, 6,7 Hz), 4,20 (1H, dd, J = 9,7, 4,8 Hz), 6,75 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,16-7,55 (17H, m).

[Etapa 2]

(2R)-3-(4-Bromofenoxi)-2-(tritolamino)propan-1-ol

- 20 A una solución del compuesto (4,80 g) obtenido en la etapa anterior 1 en tetrahidrofurano (50 ml), se añadió hidruro de litio y aluminio (189 mg) en refrigeración con hielo, y la mezcla se agitó a 0 °C durante 2 horas. Se añadió agua a la solución de reacción para separar las dos fases. Después, la fase acuosa se sometió a extracción con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con una solución salina saturada y después se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano-acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (4,14 g).

25 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,79 (1H, t, J = 5,7 Hz), 2,42 (1H, s a), 3,02-3,12 (3H, m), 3,55-3,62 (2H, m), 6,55 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,17-7,59 (17H, m).

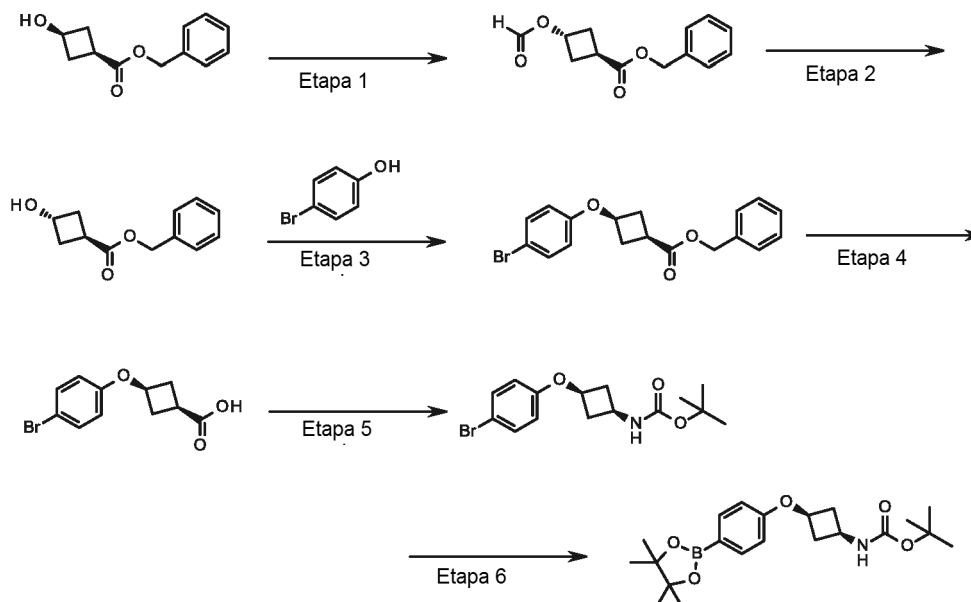
[Etapa 3]

(2R)-3-[4-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]-2-(tritolamino)propan-1-ol

- 30 El compuesto del título (1,08 g) se obtuvo mediante los mismos procedimientos que en la etapa 2 del Ejemplo de Referencia 1 usando el compuesto (1,18 g) obtenido en la etapa anterior 2. RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,33 (12H, s), 1,83 (1H, s a), 2,46 (1H, s a), 3,06 (2H, s a), 3,17 (1H, dd, J = 9,4, 6,0 Hz), 3,58-3,61 (1H, m), 3,65 (1H, dd, J = 9,4, 3,3 Hz), 6,67 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,18-7,20 (3H, m), 7,22-7,30 (6H, m), 7,52-7,62 (6H, m), 7,67 (2H, d, J = 8,8 Hz).

[Ejemplo de Referencia 53]

N-[3-cis-[4-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]ciclobutil]carbamato de terc-butilo



[Etapa 1]

5 3-cis-Formiloxiciclobutanocarboxilato de bencilo

A una solución de 3-cis-hidroxíciclobutanocarboxilato de bencilo (7,40 g) y ácido fórmico (1,62 ml) en tetrahidrofurano (80 ml), se añadieron trifenilfosfina (11,28 g) y una solución de azodicarboxilato de dietilo en tolueno (40 %, 19,5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano-acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (8,59 g).

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 2,38-2,46 (2H, m), 2,69-2,75 (2H, m), 3,17-3,24 (1H, m), 5,15 (2H, s), 5,30-5,33 (1H, m), 7,32-7,40 (5H, m), 7,97 (1H, s).

[Etapa 2]

3-trans-Hidroxíciclobutanocarboxilato de bencilo

Al compuesto (8,59 g) obtenido en la etapa anterior 1, se añadió dimetilamina (solución 2 M en tetrahidrofurano, 50 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano-acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (5,36 g).

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,81 (1H, d, J = 5,4 Hz), 2,19-2,27 (2H, m), 2,56-2,63 (2H, m), 3,05-3,11 (1H, m), 4,55-4,60 (1H, m), 5,13 (2H, s), 7,30-7,39 (5H, m).

[Etapa 3]

3-cis-(4-Bromofenoxi)ciclobutanocarboxilato de bencilo

El compuesto del título (6,03 g) se obtuvo mediante los mismos procedimientos que en la etapa 1 del Ejemplo de Referencia 1 con 4-bromofenol (4,84 g) como material de partida usando el compuesto (5,36 g) obtenido en la etapa anterior 2 en lugar de (2S)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo.

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 2,41-2,50 (2H, m), 2,69-2,77 (2H, m), 2,81-2,88 (1H, m), 4,50-4,58 (1H, m), 5,14 (2H, s), 6,68 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,30-7,39 (7H, m).

[Etapa 4]

Ácido 3-cis-(4-bromofenoxi)ciclobutanocarboxílico

A una solución del compuesto (6,03 g) obtenido en la etapa anterior 3 en etanol (40 ml), se añadió una solución acuosa 1 N de hidróxido sódico (40 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas. Se añadió ácido clorhídrico 1 N (60 ml) a la solución de reacción. La fase acuosa se sometió a extracción con acetato de etilo.

Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con una solución salina saturada y después se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida para obtener el compuesto del título (4,30 g).

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 2,43-2,52 (2H, m), 2,73-2,80 (2H, m), 2,84-2,89 (1H, m), 4,53-4,60 (1H, m), 6,68 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,36 (2H, d, $J = 8,8$ Hz).

[Etapa 5]

N-[3-cis-(4-Bromofenoxi)ciclobutil]carbamato de terc-butilo

A una solución del compuesto (4,3 g) obtenido en la etapa anterior 4 en tolueno (50 ml), se añadieron trietilamina (2,40 g) y difenilfosforil azida (4,09 ml) y la mezcla se calentó a 90 °C durante 1 hora. Se añadió terc-butanol (15 ml) a la mezcla y la mezcla resultante se agitó adicionalmente a la misma temperatura de antes durante 3 horas. Después de un periodo de refrigeración, se añadió acetato de etilo a la solución de reacción. La fase orgánica se lavó con agua y una solución salina saturada en este orden y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano-acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (2,11 g).

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,44 (9H, s), 1,95-2,05 (2H, m), 2,91-2,96 (2H, m), 3,91 (1H, s a), 4,29-4,36 (1H, m), 4,68 (1H, s a), 6,67 (2H, d, $J = 9,1$ Hz), 7,35 (2H, d, $J = 9,1$ Hz).

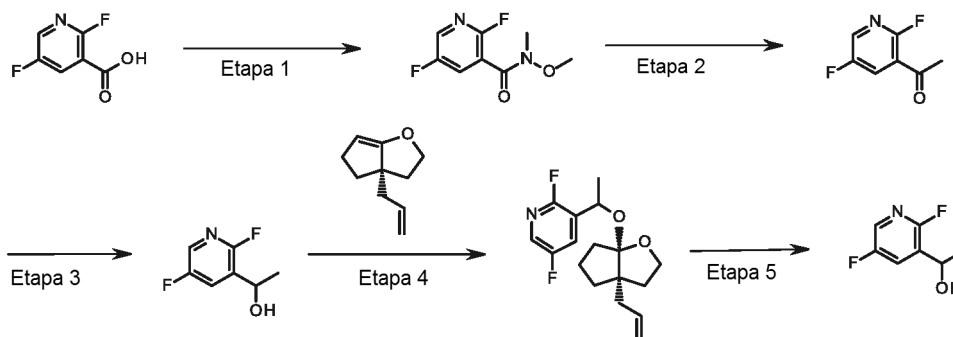
[Etapa 6]

N-[3-cis-[4-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]ciclobutil]carbamato de terc-butilo

El compuesto del título (0,84 g) se obtuvo mediante los mismos procedimientos que en la etapa 2 del Ejemplo de Referencia 1 usando el compuesto (0,85 g) obtenido en la etapa anterior 5. RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,32 (12H, s), 1,44 (9H, s), 1,95-2,03 (2H, m), 2,95 (2H, s a), 3,91 (1H, s a), 4,38-4,45 (1H, m), 4,67-4,69 (1H, m a), 6,78 (2H, d, $J = 8,9$ Hz), 7,72 (2H, d, $J = 8,9$ Hz).

[Ejemplo de Referencia 54]

(+)-1-(2,5-Difluoro-3-piridil)etanol



[Etapa 1]

2,5-Difluoro-N-metoxi-N-metilpiridin-3-carboxamida

A una solución de ácido 2,5-difluoropiridin-3-carboxílico (3,00 g), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (4,34 g), 1-hidroxibenzotriazol (127 mg) y clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (1,93 g) en N,N-dimetilformamida (30 ml), se añadió diisopropiletilamina (7,42 ml) y la mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Se añadieron acetato de etilo y agua a la solución de reacción para separar las fases acuosa y orgánica. La fase acuosa se sometió a extracción con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con una solución salina saturada, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y después se concentraron a presión reducida.

El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (2,42 g).

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 3,37 (3H, s), 3,59 (3H, s), 7,64 (1H, td, $J = 6,7, 3,0$ Hz), 8,11-8,13 (1H, m).

LEN-EM (m/z): 203 ($M+H$) $^+$.

[Etapa 2]

1-(2,5-Difluoro-3-piridil)etanona

El compuesto (2,40 g) obtenido en la etapa anterior 1 se disolvió en tetrahidrofurano (50 ml). A la solución, se añadió

bromuro de metilmagnesio (solución 1 M en tetrahidrofurano, 17,8 ml) en refrigeración con hielo y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos. Se le añadió más cantidad de bromuro de metilmagnesio (solución 1 M en tetrahidrofurano, 5,9 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, seguido de la adición de una solución acuosa saturada de cloruro de amonio. Se añadió acetato de etilo a la solución de reacción para separar las fases acuosa y orgánica. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano-acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (1,36 g).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2,70 (3H, d, J = 4,8 Hz), 8,05 (1H, td, J = 7,3, 3,9 Hz), 8,22-8,24 (1H, m).

[Etapa 3]

10 1-(2,5-Difluoro-3-piridil)etanol

Se diluyó (+)-B-clorodiisopinocanfenilborano (solución 1,6 M en n-hexano, 7,7 ml) con tetrahidrofurano (25 ml). A la disolución, se le añadió una solución del compuesto (878 mg) obtenido en la etapa anterior 2 en tetrahidrofurano (10 ml) en refrigeración con hielo. Después de agitar a 0 °C durante 5 horas, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida y se añadió éter dietílico (100 ml) al residuo. Se le añadió dietanolamina (1,29 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas. El sólido depositado se recogió por filtración. El sólido obtenido se disolvió en agua, seguido de la extracción con acetato de etilo. El extracto y el filtrado se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y después se concentraron a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano-acetato de etilo; y posteriormente gel de sílice básico, n-hexano-acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (647 mg).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,53 (3H, d, J = 6,7 Hz), 2,03 (1H, d, J = 4,2 Hz), 5,09-5,15 (1H, m), 7,73 (1H, td, J = 7,9, 3,0 Hz), 7,91-7,93 (1H, m).

[Etapa 4]

3-[1-[[[(3aS,6aS)-3a-Alil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-ciclopenta[b]furan-6a-il]oxi]etil]-2,5-difluoropiridina

El compuesto (644 mg) obtenido en la etapa anterior 3 y (3aS)-3a-alil-2,3,4,5-tetrahidrociclopenta[b]furano (730 mg) se disolvieron en tolueno (20 ml). A la solución, se añadió sal de piridina del ácido p-toluenosulfónico (712 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. Se añadieron acetato de etilo y una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico a la solución de reacción para separar las fases acuosa y orgánica. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano-acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (926 mg).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,40 (3H, d, J = 6,7 Hz), 1,49-1,74 (6H, m), 1,89-1,95 (1H, m), 2,19-2,25 (2H, m), 2,33 (1H, dd, J = 13,9, 7,9 Hz), 3,33 (1H, c, J = 7,9 Hz), 3,64 (1H, td, J = 8,5, 4,2 Hz), 5,02-5,15 (3H, m), 5,82-5,92 (1H, m), 7,62 (1H, td, J = 7,9, 3,0 Hz), 7,88-7,89 (1H, m).

[Etapa 5]

35 (+)-1-(2,5-Difluoro-3-piridil)etanol

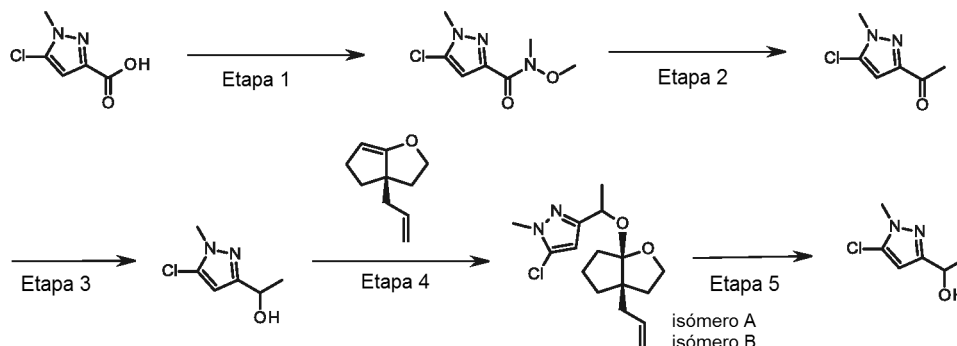
El compuesto (902 mg) obtenido en la etapa anterior 4 se disolvió en metanol (20 ml). A la solución, se añadió monohidrato del ácido p-toluenosulfónico (55 mg) y la mezcla se agitó a 50 °C durante 1 hora. Se añadieron una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y acetato de etilo a la solución de reacción para separar las fases acuosa y orgánica. La fase acuosa se sometió a extracción con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y después se concentraron a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano-acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (375 mg).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,52 (3H, d, J = 6,7 Hz), 2,21 (1H, d, J = 4,2 Hz), 5,08-5,15 (1H, m), 7,73 (1H, td, J = 7,9, 3,0 Hz), 7,91-7,92 (1H, m).

[α]_D+55,90° (c = 0,916, metanol, 25,0 °C)

[Ejemplo de Referencia 55]

(+) -1-(5-Cloro-1-metilpirazol-3-il)etanol



[Etapa 1]

5 5-Cloro-N-metoxi-N,1-dimetilpirazol-3-carboxamida

Se añadió ácido 5-cloro-1-metil-1H-pirazol-3-carboxílico (982 mg) a una solución de clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (2,39 g), 1-hidroxibenzotriazol (252 mg) y clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (1,21 g) en diclorometano (50 ml). Se añadió gota a gota trietilamina (2,4 ml) a la mezcla y la mezcla resultante se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La solución de reacción se diluyó con diclorometano (20 ml). Se añadió agua (50 ml) a la disolución para separar las fases acuosa y orgánica. La fase orgánica se lavó con agua (50 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de la filtración, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano-acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (1,14 g).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 3,37 (3H, s), 3,71-3,71 (3H, m), 3,87-3,88 (3H, m), 6,67 (1H, s).

IEN-EM (m/z): 203 (M+H)⁺.

[Etapa 2]

1-(5-Cloro-1-metilpirazol-3-il)etanona

Una solución del compuesto (1,14 g) obtenido en la etapa anterior 1 en tetrahidrofurano (15 ml) se enfrió en hielo y se le añadió gota a gota bromuro de metilmagnesio (solución 0,99 M en tetrahidrofurano, 12,5 ml) durante 5 minutos. La solución de reacción se agitó durante 2 horas en refrigeración con hielo y después a temperatura ambiente durante 30 minutos. La solución de reacción se diluyó con acetato de etilo (30 ml). Después de refrigeración con hielo, se añadió gota a gota ácido clorhídrico 1 N (6,7 ml) a la solución de reacción. Después, se añadieron adicionalmente una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (12 ml) y una solución acuosa de hidróxido sódico (4 ml) a la mezcla, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El material insoluble se retiró por filtración a través de celite y después el filtrado se separó en las fases acuosa y orgánica. La fase acuosa se sometió a extracción con acetato de etilo (20 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de la filtración, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano-acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (752 mg).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2,50 (3H, s), 3,88 (3H, s), 6,68 (1H, s).

[Etapa 3]

1-(5-Cloro-1-metilpirazol-3-il)etanol

Una solución del compuesto (741 mg) obtenido en la etapa anterior 2 en metanol (12 ml) se enfrió en hielo y se le añadió borohidruro sódico (230 mg). La mezcla se agitó durante 4 horas en refrigeración con hielo. Se añadió gota a gota una solución saturada de cloruro de amonio (0,8 ml) a la solución de reacción y la mezcla se agitó durante 5 minutos y después se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 10 minutos. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida y el residuo se diluyó con acetato de etilo (50 ml). Se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (15 ml) a la disolución para separar las fases acuosa y orgánica. La fase acuosa se sometió a extracción con acetato de etilo (20 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de la filtración, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (685 mg).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,46 (3H, d, J = 6,6 Hz), 2,43 (1H, d, J = 4,3 Hz), 3,76 (3H, s), 4,81-4,83 (1H, m), 6,13 (1H, s).

[Etapa 4]

3-[1-[(3aR,6aR)-3a-Alil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-ciclopenta[b]furan-6a-il]oxi]etil]-5-cloro-1-metilpirazol

A una solución del compuesto (1,355 g) obtenido en la etapa anterior 3 en tolueno (36 ml), se añadió una solución de (3aR)-3a-alil-2,3,4,5-tetrahidrociclopenta[b]furano (1,52 g) en tolueno (6 ml). A esta solución, se añadió sal de piridina del ácido p-toluenosulfónico (1,48 g) y la mezcla se agitó durante 3 horas. La solución de reacción se fraccionó con acetato de etilo y una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. La fase orgánica se lavó con una solución salina saturada y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de retirar por filtración el material insoluble, el disolvente en el filtrado se retiró por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano-acetato de etilo) para obtener el isómero A poco polar (1,108 g) y el isómero B altamente polar (1,017 g).

Isómero A poco polar (Fr = 0,60, n-hexano:acetato de etilo = 3:1)

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,38-1,59 (5H, m), 1,42 (3H, d, J = 6,7 Hz), 1,67-1,74 (1H, m), 1,94-2,03 (2H, m), 2,09 (1H, dd, J = 13,9, 7,3 Hz), 2,32 (1H, dd, J = 13,9, 7,3 Hz), 3,78 (3H, s), 3,81-3,90 (2H, m), 4,89 (1H, c, J = 6,7 Hz), 5,00-5,10 (2H, m), 5,81-5,91 (1H, m), 6,15 (1H, s). Isómero B altamente polar (Fr = 0,51, n-hexano:acetato de etilo = 3:1)

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,42 (3H, d, J = 6,7 Hz), 1,48-1,71 (6H, m), 1,88-1,94 (1H, m), 2,13 (1H, dd, J = 13,9, 7,3 Hz), 2,17-2,22 (1H, m), 2,28 (1H, dd, J = 13,9, 7,3 Hz), 3,58 (1H, c, J = 7,9 Hz), 3,72 (1H, td, J = 7,9, 4,2 Hz), 3,78 (3H, s), 4,87 (1H, c, J = 6,7 Hz), 5,01-5,10 (2H, m), 5,80-5,91 (1H, m), 6,16 (1H, s).

[Etapa 5]

(+) -1-(5-Cloro-1-metilpirazol-3-il)etanol

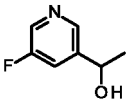
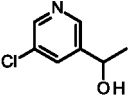
El isómero A poco polar (1,48 g) obtenido en la etapa anterior 4 se disolvió en metanol (45 ml). A la solución, se añadió monohidrato del ácido p-toluenosulfónico (91 mg) a temperatura ambiente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 3 horas, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. Se añadieron acetato de etilo y una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico al residuo para separar las fases acuosa y orgánica. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano-acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (647 mg).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,49 (3H, d, J = 6,7 Hz), 2,37 (1H, d, J = 3,6 Hz), 3,79 (3H, s), 4,84-4,89 (1H, m), 6,16 (1H, s).

[α]_D+16,7° (c = 1,08, cloroformo, 25,0 °C)

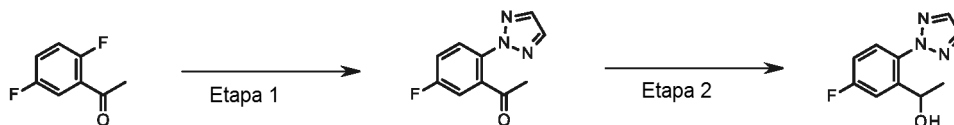
Los siguientes compuestos se obtuvieron por los mismos procedimientos que en el Ejemplo de Referencia 55.

[Tabla 6]

Ejemplo de Referencia	Estructura y nombre	Datos instrumentales
56	 (+) -1-(5-Fluoro-3-piridil)etanol	RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 1,46 (3H, d, J = 6,6 Hz), 2,75 (1H, s a), 4,94-4,97 (1H, m), 7,44-7,48 (1H, m), 8,30-8,32 (2H, m). [α] _D +43,44° (c = 0,32, cloroformo, 29,2 °C)
57	 (+) -1-(5-Cloro-3-piridil)etanol	RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 1,52 (3H, d, J = 6,7 Hz), 2,82-2,85 (1H, m a), 4,94-4,97 (1H, m), 7,75-7,75 (1H, m), 8,42-8,43 (2H, m). [α] _D +44,44° (c = 0,18, cloroformo, 22,6 °C)

[Ejemplo de Referencia 58]

1-[5-Fluoro-2-(triazol-2-il)fenil]etanol



[Etapa 1]

1-[5-Fluoro-2-(triazol-2-il)fenil]etanona

Se disolvieron 1-(2,5-difluorofenil)etanona (3,00 g) y 1H-triazol (1,99 g) en N-metilpirrolidona (5 ml). A la solución, se

añadió carbonato potásico (2,66 g) y la mezcla se agitó a 140 °C durante 4,5 horas. Después de permanecer en enfriamiento, se añadieron agua y acetato de etilo a la solución de reacción para separar las fases acuosa y orgánica. La fase acuosa se sometió a extracción con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron tres veces con una solución salina saturada, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y después se concentraron a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano-acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (1,05 g).
 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2,16 (3H, s), 7,22-7,31 (2H, m), 7,83-7,87 (3H, m).

[Etapa 2]

1-[5-Fluoro-2-(triazol-2-il)fenil]etanol

El compuesto (310 mg) obtenido en la etapa anterior 1 se disolvió en metanol (10 ml). A la solución, se añadió borohidruro sódico (86 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. La solución de reacción se inactivó mediante la adición de acetona. Se añadieron agua y acetato de etilo a la solución de reacción para separar las fases acuosa y orgánica. La fase orgánica se lavó con una solución salina saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano-acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (296 mg).
 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,46 (3H, d, J = 6,0 Hz), 3,94 (1H, d, J = 4,2 Hz), 4,83-4,89 (1H, m), 7,09-7,14 (1H, m), 7,39 (1H, dd, J = 9,7, 3,0 Hz), 7,62 (1H, dd, J = 9,1, 5,4 Hz), 7,88 (2H, s).

[Ejemplo de Referencia 59]

1-[1-(Difluorometil)triazol-4-il]etanol



[Etapa 1]

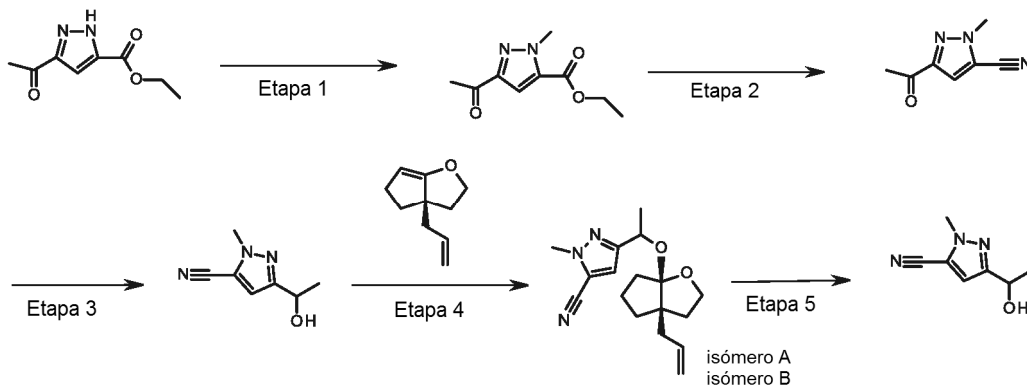
1-[1-(Difluorometil)triazol-4-il]etanol

Se añadieron terc-butanol (17,4 ml), agua (17,4 ml) y una solución acuosa 1 M de sulfato de cobre (II) (4,64 ml) a clorodifluoroacetato sódico (3,54 g), but-3-in-2-ol (2,00 ml), azida sódica (1,66 g), carbonato de cesio (11,3 g), ay cobre (1,18 g), y la mezcla se hizo reaccionar durante 30 minutos usando un aparato de reacción de microondas (300 W, 125 °C). La solución de reacción se diluyó con acetato de etilo. Mientras se estaba lavando, la disolución se filtró para retirar la fase acuosa. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se filtró. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano-acetato de metilo) para obtener el compuesto del título (196 mg).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,64 (3H, d, J = 6,0 Hz), 2,35-2,39 (1H, m), 5,11-5,19 (1H, m), 7,54 (1H, t, J = 59,2 Hz), 7,90 (1H, s).

[Ejemplo de Referencia 60]

(+)-5-(1-Hidroxietil)-2-metilpirazol-3-carbonitrilo



[Etapa 1]

5-Acetil-2-metilpirazol-3-carboxilato de etilo

Se disolvió 3-acetil-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (Chem. Commun., 2004, 394-395) (4,82 g) en N,N-dimetilformamida (80 ml). A la solución, se añadieron carbonato potásico (4,39 g) y yodometano (1,98 ml) en refrigeración con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y 50 minutos. La solución de reacción se diluyó con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución salina saturada, agua y una solución salina saturada en este orden y después se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano-acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (3,38 g). RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,38 (3H, t, J = 7,1 Hz), 2,58 (3H, s), 4,24 (3H, s), 4,36 (2H, c, J = 7,1 Hz), 7,32 (1H, s).

[Etapa 2]

5-Acetil-2-metilpirazol-3-carbonitrilo

El compuesto (3,38 g) obtenido en la etapa anterior 1 se disolvió en tetrahidrofurano (170 ml). A la solución, se añadió una solución acuosa (35 ml) de monohidrato de hidróxido de litio (1,45 g) en refrigeración con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y 45 minutos. La solución de reacción se volvió ácida mediante la adición de ácido clorhídrico 1 N en refrigeración con hielo, seguido de la extracción con diclorometano. El extracto se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en N,N-dimetilformamida (60 ml). A esta solución, se añadió 1-hidroxibenzotriazol (3,49 g). Posteriormente, se añadieron clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (4,95 g) y una solución acuosa de amoníaco (28 %, 2,79 ml) a la mezcla en refrigeración con hielo, y la mezcla resultante se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Se añadieron acetato de etilo y una solución salina saturada a la solución de reacción para separar dos fases. Después, la fase acuosa se sometió a extracción con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en tetrahidrofurano (70 ml). A esta solución, se añadieron trietilamina (6,24 ml) y una solución de anhídrido trifluoroacético en tetrahidrofurano (22 ml) a -5 °C en una atmósfera de nitrógeno y la mezcla se agitó durante 3 horas y 40 minutos en refrigeración con hielo. A la solución de reacción se le añadió agua, seguido de la extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó con una solución salina saturada y después se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano-acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (2,36 g). RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2,59 (3H, s), 4,13 (3H, s), 7,26 (1H, s).

[Etapa 3]

5-(1-Hidroxietil)-2-metilpirazol-3-carbonitrilo

El compuesto (2,36 g) obtenido en la etapa anterior 2 se disolvió en metanol (170 ml). A esta solución, se añadió borohidruro sódico (658 mg) y la mezcla se agitó durante 50 minutos. La solución de reacción se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano-acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (1,75 g). RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,53 (3H, d, J = 6,6 Hz), 2,15 (1H, d, J = 4,3 Hz), 4,03 (3H, s), 4,92-4,99 (1H, m), 6,74 (1H, s).

[Etapa 4]

5-[1-[(3aR,6aR)-3a-Alil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-ciclopenta[b]furan-6a-il]oxi]etil]-2-metilpirazol-3-carbonitrilo

El compuesto (1,75 g) obtenido en la etapa anterior 3 se disolvió en diclorometano (60 ml). A la solución, se añadió sal de piridina del ácido p-toluenosulfónico (232 mg) en refrigeración con hielo. Una solución de (3aR)-3a-alil-2,3,4,5-tetrahidrociclopenta[b]furano (2,09 g) en diclorometano (35 ml) se añadió adicionalmente a la mezcla, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y 20 minutos. Se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico a la solución de reacción, seguido de la extracción con diclorometano. El extracto se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano-acetato de etilo) para obtener el isómero A poco polar (1,56 g) y el isómero B altamente polar (1,62 g). Isómero A poco polar (Fr = 0,70, n-hexano:acetato de etilo = 7:3) RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,26-1,37 (1H, m), 1,44 (3H, d, J = 6,7 Hz), 1,47-1,62 (4H, m), 1,68-1,76 (1H, m), 1,93-2,11 (3H, m), 2,28-2,35 (1H, m), 3,80-3,91 (2H, m), 4,00 (3H, s), 4,97-5,10 (3H, m), 5,79-5,90 (1H, m), 7,26 (1H, s). Isómero B altamente polar (Fr = 0,63, n-hexano:acetato de etilo = 7:3) RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,43 (3H, d, J = 6,7 Hz), 1,47-1,73 (6H, m), 1,88-1,94 (1H, m), 2,10-2,31 (3H, m), 3,46-3,55 (1H, m), 3,67-3,74 (1H, m), 4,00 (3H, s), 4,96 (1H, c, J = 6,7 Hz), 5,02-5,11 (2H, m), 5,80-5,90 (1H, m), 6,73 (1H, s).

[Etapa 5]

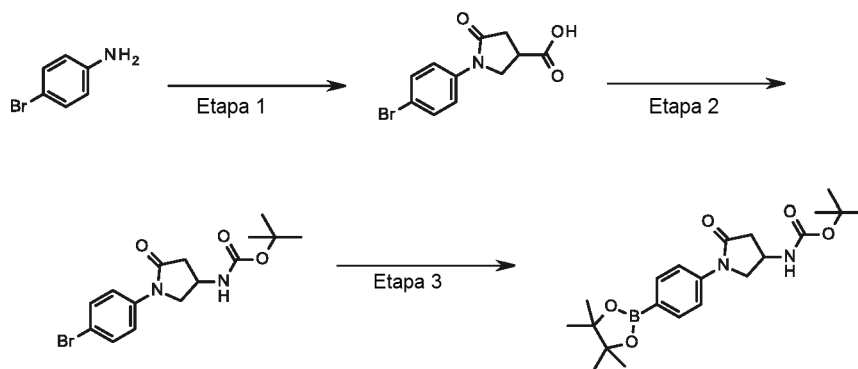
(+)5-(1-Hidroxietil)-2-metilpirazol-3-carbonitrilo

El isómero A poco polar (1,56 g) obtenido en la etapa anterior 4 se disolvió en metanol (52 ml). A la solución, se añadió monohidrato del ácido p-toluenosulfónico (1,48 g) a temperatura ambiente. Después de agitar a 50 °C durante 2 horas, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. Se añadieron diclorometano y una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico al residuo para separar las fases acuosa y orgánica. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano-acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (709 mg).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,53 (3H, d, J = 6,6 Hz), 2,15 (1H, d, J = 4,3 Hz), 4,03 (3H, s), 4,92-4,99 (1H, m), 6,74 (1H, s). [α]_D²⁰ +19,0° (c = 1,05, cloroformo, 25,0 °C)

[Ejemplo de Referencia 61]

N-[5-Oxo-1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]pirrolidin-3-il]carbamato de terc-butilo



[Etapa 1]

Ácido 1-(4-bromofenil)-5-oxopirrolidin-3-carboxílico

Una mezcla de 4-bromoanilina (8,6 g) y ácido itacónico (6,5 g) se agitó a 130 °C durante 50 minutos. Después de un periodo de refrigeración, se añadió una solución mixta de n-hexano-acetato de etilo al sólido resultante. El compuesto se recogió por filtración para obtener el compuesto del título (13,5 g). RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2,89-3,03 (2H, m), 3,38-3,47 (1H, m), 4,02-4,16 (2H, m), 7,49 (4H, s).

[Etapa 2]

N-[1-(4-Bromofenil)-5-oxopirrolidin-3-il]carbamato de terc-butilo

A una solución del compuesto (2,8 g) obtenido en la etapa anterior 1 en terc-butanol (40 ml), se añadieron trietilamina (2,1 ml) y difenilfosforilazida (2,6 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y después se agitó a 80 °C durante 3 horas. Después de un periodo de refrigeración, la solución de reacción se concentró a presión reducida y se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico al residuo, seguido de la extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó con una solución salina saturada y después se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo) para obtener el compuesto del título (2,0 g).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,45 (9H, s), 2,48 (1H, dd, J = 17,2, 4,6 Hz), 2,97 (1H, dd, J = 17,2, 8,0 Hz), 3,70 (1H, d, J = 10,9 Hz), 4,14 (1H, t, J = 8,0 Hz), 4,41 (1H, s a), 4,85 (1H, s a), 7,46-7,52 (4H, m).

[Etapa 3]

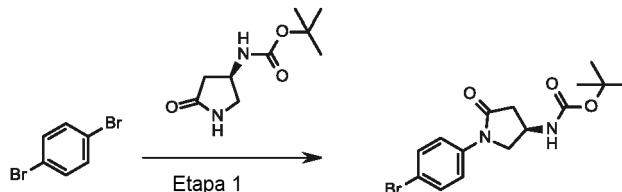
N-[5-Oxo-1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]pirrolidin-3-il]carbamato de terc-butilo

A una solución del compuesto (0,9 g) obtenido en la etapa 2 anterior en 1,4-dioxano (20 ml), se añadieron bis(pinacolato)diborano (0,77 g), acetato potásico (0,75 g) y un aducto de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II)-diclorometano (0,21 g) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 6 horas en una atmósfera de nitrógeno. Después de un periodo de refrigeración, se añadió acetato de etilo a la solución de reacción y el material insoluble se retiró por filtración. El filtrado se concentró a presión reducida. Después, el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano-acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (1,0 g). RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,34 (12H, s), 1,45 (9H, s), 2,49 (1H, dd, J = 17,8, 4,6 Hz), 2,98 (1H, dd, J = 17,2, 8,0 Hz), 3,74 (1H, d, J = 6,9 Hz), 4,15-4,21 (1H, m), 4,37-4,47 (1H, m), 4,85 (1H, s a), 7,61 (2H, d, J =

8,6 Hz), 7,81 (2H, d, J = 8,6 Hz).

[Ejemplo de Referencia 62]

N-[(3R)-1-(4-Bromofenil)-5-oxopirrolidin-3-il]carbamato de terc-butilo



5 [Etapa 1]

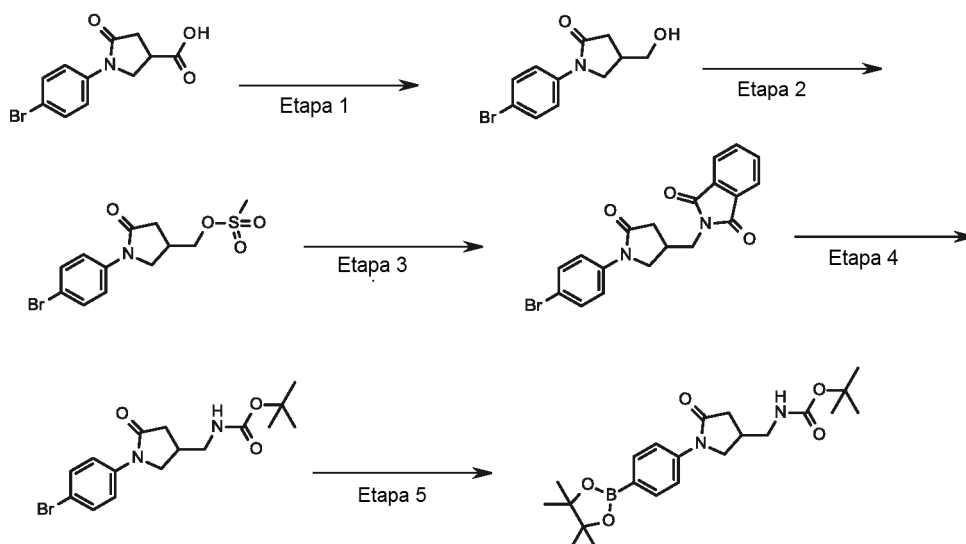
N-[(3R)-1-(4-Bromofenil)-5-oxopirrolidin-3-il]carbamato de terc-butilo

Se añadió 1,4-dioxano (8 ml) a 1,4-dibromobenceno (176 mg), N-[(3R)-5-oxopirrolidin-3-il]carbamato de t-butilo (100 mg), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (23 mg), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (29 mg) y carbonato de cesio (244 mg), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 1 hora en una atmósfera de argón y después se calentó adicionalmente a reflujo durante 1 hora. Se añadieron diclorometano y agua a la solución de reacción para separar las fases acuosa y orgánica. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano-acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (24 mg).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,45 (9H, s), 2,49 (1H, dd, J = 17,2, 4,6 Hz), 2,96 (1H, dd, J = 17,2, 8,0 Hz), 3,69 (1H, dd, J = 10,0, 3,2 Hz), 4,12 (1H, dd, J = 10,0, 7,2 Hz), 4,41 (1H, s a), 4,96 (1H, d, J = 7,2 Hz), 7,46-7,50 (4H, m). IEN-EM (m/z): 355, 357 (M+H)⁺.

[Ejemplo de Referencia 63]

N-[[5-Oxo-1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]pirrolidin-3-il]metil]carbamato de terc-butilo



20 [Etapa 1]

1-(4-Bromofenil)-4-(hidroximetil)pirrolidin-2-ona

A una solución del compuesto (2,8 g) obtenido en la etapa 1 del Ejemplo de Referencia 61 en tetrahidrofurano (30 ml), se añadió un complejo de borano-tetrahidrofurano (solución 0,98 M en tetrahidrofurano, 20,4 ml) en refrigeración con hielo, y la mezcla se agitó a la misma temperatura de antes durante 1 hora. Se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico a la solución de reacción, seguido de la extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó con una solución salina saturada y después se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano-acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (1,3 g).

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,67 (1H, s a), 2,39-2,49 (1H, m), 2,65-2,77 (2H, m), 3,67-3,81 (3H, m), 3,93 (1H, dd, J = 9,6, 7,8 Hz), 7,47 (2H, d, J = 9,2 Hz), 7,54 (2H, d, J = 8,7 Hz).

[Etapa 2]

Metanosulfonato de [1-(4-bromofenil)-5-oxo-pirrolidin-3-il]metilo

- 5 A una solución del compuesto (1,3 g) obtenido en la etapa anterior 1 en diclorometano (30 ml), se añadieron trietilamina (1,3 ml) y cloruro de metanosulfonilo (0,56 ml) en refrigeración con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Se añadió agua a la solución de reacción para separar las dos fases. Después, la fase acuosa se sometió a extracción con cloroformo. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con una solución salina saturada y después se secaron sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró por
- 10 destilación a presión reducida para obtener el compuesto del título (1,6 g). RMN ^1H (CDCl_3) δ : 2,46 (1H, dd, J = 17,8, 6,9 Hz), 2,82 (1H, dd, J = 17,2, 9,2 Hz), 2,91-3,00 (1H, m), 3,06 (3H, s), 3,73 (1H, dd, J = 10,3, 5,7 Hz), 4,00 (1H, dd, J = 9,7, 8,0 Hz), 4,26 (1H, dd, J = 10,0, 7,7 Hz), 4,34 (1H, dd, J = 10,3, 5,7 Hz), 7,46-7,53 (4H, m).

[Etapa 3]

2-[[1-(4-Bromofenil)-5-oxo-pirrolidin-3-il]metil]isoindolin-1,3-diona

- 15 A una solución del compuesto (0,5 g) obtenido en la etapa anterior 2 en N,N-dimetilformamida (20 ml), se añadieron yoduro sódico (0,26 g) y ftalimida potásica (0,32 g) y la mezcla se agitó a 70 °C durante 4 horas. Después de un periodo de refrigeración, se añadió agua a la solución de reacción, seguido de la extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y una solución salina saturada en este orden y después se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se lavó con un disolvente mixto
- 20 de acetato de etilo-éter dietílico para obtener el compuesto del título (0,38 g). RMN ^1H (CDCl_3) δ : 2,50 (1H, dd, J = 17,0, 7,3 Hz), 2,77 (1H, dd, J = 17,0, 8,7 Hz), 2,88-3,01 (1H, m), 3,73 (1H, dd, J = 10,1, 6,0 Hz), 3,82-3,91 (3H, m), 7,43-7,51 (4H, m), 7,74-7,79 (2H, m), 7,85-7,91 (2H, m).

[Etapa 4]

N-[[1-(4-Bromofenil)-5-oxopirrolidin-3-il]metil]carbamato de terc-butilo

- 25 A una solución del compuesto (0,38 g) obtenido en la etapa anterior 3 en etanol (20 ml), se añadió hidrato de hidrazina (0,11 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida. Después, se añadió cloroformo al residuo y el material insoluble se retiró por filtración. El filtrado se concentró a presión reducida. Se añadieron etanol (10 ml) y dicarbonato de di-terc-butilo (0,33 g) al residuo obtenido y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución de reacción se concentró
- 30 a presión reducida. Después, el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano-acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (0,31 g). RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,44 (9H, s), 2,34-2,40 (1H, m), 2,65-2,76 (2H, m), 3,27 (2H, s a), 3,60 (1H, dd, J = 10,3, 5,7 Hz), 3,90 (1H, dd, J = 9,7, 6,9 Hz), 4,75 (1H, s), 7,47 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,51 (2H, d, J = 9,2 Hz).

[Etapa 5]

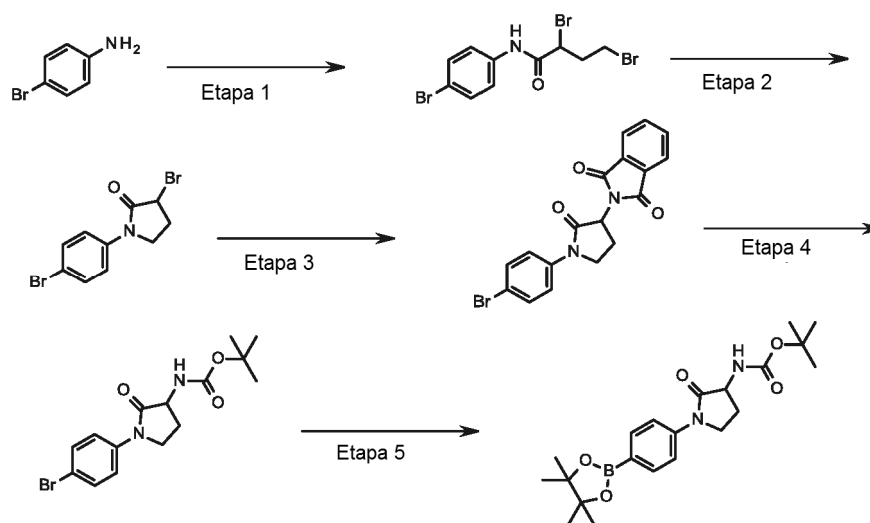
- 35 N-[[5-Oxo-1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]pirrolidin-3-il]metil]carbamato de terc-butilo

El compuesto del título (0,33 g) se obtuvo mediante los mismos procedimientos que en la etapa 3 del Ejemplo de Referencia 61 usando el compuesto (0,31 g) obtenido en la etapa anterior 4. RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,24 (12H, s), 1,44 (9H, s), 2,39 (1H, dd, J = 16,0, 5,7 Hz), 2,67-2,78 (2H, m), 3,27 (2H, s a), 3,63 (1H, dd, J = 9,7, 5,7 Hz), 3,94 (1H, dd, J = 9,7, 8,0 Hz), 4,75 (1H, s), 7,62 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,80 (2H, d, J = 8,0 Hz).

40

[Ejemplo de Referencia 64]

N-[2-Oxo-1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]pirrolidin-3-il]carbamato de terc-butilo



[Etapa 1]

5 2,4-Dibromo-N-(4-bromofenil)butanamida

A una solución de 4-bromoanilina (1,73 g) en diclorometano (40 ml), se añadieron trietilamina (2,8 ml) y una solución de cloruro de 2,4-dibromobutirilo (3,2 g) en diclorometano (10 ml) en refrigeración con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. Después de la adición de ácido clorhídrico 1 N a la solución de reacción, la mezcla se separó en dos fases. La fase acuosa se sometió a extracción con cloroformo. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y una solución salina saturada en este orden y después se secaron sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida para obtener un producto en bruto del compuesto del título, que se usó en la siguiente reacción sin ser purificado.

[Etapa 2]

15 3-Bromo-1-(4-bromofenil)pirrolidin-2-ona

A una solución del compuesto obtenido en la etapa anterior 1 en N,N-dimetilformamida (30 ml), se añadió hidruro sódico (en aceite al 55 %, 0,65 g) en refrigeración con hielo y la mezcla se agitó a la misma temperatura de antes durante 1 hora. Se añadió una solución acuosa saturada de cloruro sódico a la solución de reacción, seguido de la extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y una solución salina saturada en este orden y después se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano-acetato de etilo) y después se lavó con n-hexano para obtener el compuesto del título (1,2 g).

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 2,43-2,50 (1H, m), 2,69-2,77 (1H, m), 3,78-3,83 (1H, m), 4,00-4,06 (1H, m), 4,58 (1H, dd, J = 6,9, 2,9 Hz), 7,51 (2H, d, J = 9,2 Hz), 7,56 (2H, d, J = 9,2 Hz).

[Etapa 3]

25 2-[1-(4-Bromofenil)-2-oxo-pirrolidin-3-il]isoindolina-1,3-diona

A una solución del compuesto (0,7 g) obtenido en la etapa anterior 2 en N,N-dimetilformamida (20 ml), se añadió ftalimida potásica (0,51 g) y la mezcla se agitó a 70 °C durante 1 hora. Después de un periodo de refrigeración, se añadió agua a la solución de reacción, seguido de la extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y una solución salina saturada en este orden y después se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se lavó con éter dietílico para obtener el compuesto del título (0,35 g). RMN ^1H (CDCl_3) δ : 2,53-2,67 (2H, m), 3,87-4,02 (2H, m), 5,14 (1H, t, J = 9,9 Hz), 7,51 (2H, d, J = 9,5 Hz), 7,59 (2H, d, J = 9,5 Hz), 7,73-7,78 (2H, m), 7,85-7,90 (2H, m).

[Etapa 4]

35 N-[1-(4-Bromofenil)-2-oxopirrolidin-3-il]carbamato de terc-butilo

El compuesto del título (0,39 g) se obtuvo mediante los mismos procedimientos que en la etapa 4 del Ejemplo de

Referencia 63 usando el compuesto (0,35 g) obtenido en la etapa anterior 3. RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,47 (9H, s), 1,96-2,07 (2H, m), 2,79 (1H, s a), 3,74-3,80 (1H, m), 4,34 (1H, s a), 5,20 (1H, s), 7,49 (2H, d, $J = 9,2$ Hz), 7,55 (2H, d, $J = 9,7$ Hz).

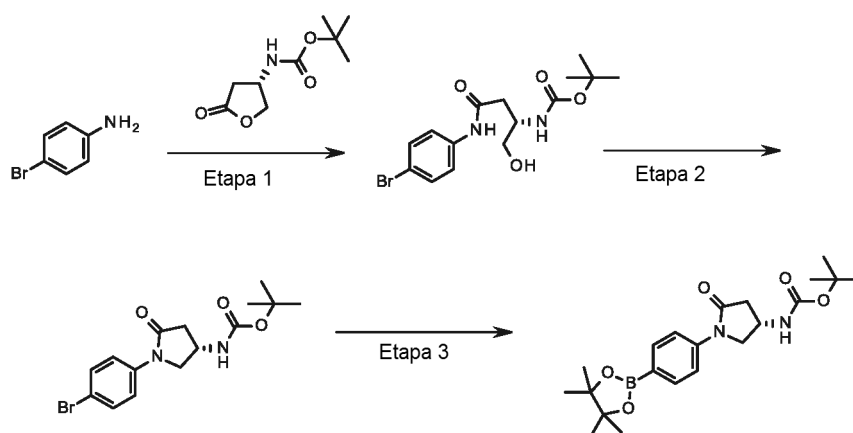
[Etapa 5]

5 N-[2-Oxo-1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]pirrolidin-3-il]carbamato de terc-butilo

El compuesto del título (0,52 g) se obtuvo mediante los mismos procedimientos que en la etapa 3 del Ejemplo de Referencia 61 usando el compuesto (0,39 g) obtenido en la etapa anterior 4. RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,24 (12H, s), 1,47 (9H, s), 1,96-2,04 (1H, m), 2,80 (1H, s a), 3,80 (1H, d, $J = 5,0$ Hz), 3,83 (1H, d, $J = 4,1$ Hz), 4,36 (1H, s a), 5,22 (1H, s a), 7,66 (2H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,82 (2H, d, $J = 9,2$ Hz).

10 [Ejemplo de Referencia 65]

N-[(3S)-5-Oxo-1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]pirrolidin-3-il]carbamato de terc-butilo



[Etapa 1]

N-[(1S)-3-(4-Bromoanilino)-1-(hidroximetil)-3-oxopropil]carbamato de terc-butilo

15 Se disolvió 4-bromoanilina (172 mg) en diclorometano (5 ml). A la solución, se añadió trimetilaluminio (solución 1,8 M en tolueno, 0,556 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se añadió N-[(3S)-5-oxotetrahydrofurano-3-il]carbamato de *terc*-butilo (201 mg) a la solución de reacción y la mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente, después se agitó a 60 °C durante 1 hora y después se calentó adicionalmente a reflujo durante 1 hora.

20 Se realizaron los mismos procedimientos de antes usando 4-bromoanilina (2,56 g), y se combinaron dos lotes. A la solución de reacción se le añadió agua, seguido de la extracción de la fase acuosa con acetato de etilo. La fase acuosa se filtró a través de celite. Después de la extracción del filtrado con diclorometano, estas dos fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y después se concentraron a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano-acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (3,82 g).

25 RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1,34 (9H, s), 2,39 (1H, dd, $J = 14,9, 7,4$ Hz), 2,54 (1H, dd, $J = 14,9, 5,7$ Hz), 3,28-3,35 (1H, m), 3,36-3,41 (1H, m), 3,82-3,88 (1H, m), 4,70-4,78 (1H, m), 6,59 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,45-7,48 (2H, m), 7,54-7,57 (2H, m), 9,97 (1H, s).
 IEN-EM (m/z): 373, 375 (M+H) $^+$.

30 [Etapa 2]

N-[(3S)-1-(4-Bromofenil)-5-oxopirrolidin-3-il]carbamato de terc-butilo

35 El compuesto (100 mg) obtenido en la etapa anterior 1 se disolvió en tetrahydrofurano (5 ml). A la solución, se añadieron azodicarboxilato de di-*terc*-butilo (74 mg) y tributilfosfina (80 μl) y la mezcla se agitó a 60 °C durante 1 hora y después se calentó a reflujo durante 2 horas. Se le añadieron adicionalmente azodicarboxilato de di-*terc*-butilo (148 mg) y tributilfosfina (160 μl) y la mezcla se calentó a reflujo adicionalmente durante 1,5 horas.

Se realizaron los mismos procedimientos de antes usando el compuesto (3,09 g) obtenido en la etapa anterior 1, y se combinaron dos lotes. La solución de reacción se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano-acetato de etilo) para obtener el compuesto del título

(1,78 g).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,45 (9H, s), 2,49 (1H, dd, J = 17,5, 4,6 Hz), 2,97 (1H, dd, J = 17,5, 8,0 Hz), 3,70 (1H, dd, J = 10,3, 3,4 Hz), 4,14 (1H, dd, J = 10,3, 6,9 Hz), 4,42 (1H, s a), 4,87 (1H, s a), 7,46-7,51 (4H, m).

LEN-EM (m/z): 355, 357 (M+H)⁺.

5 [Etapa 3]

N-[(3S)-5-Oxo-1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]pirrolidin-3-il]carbamato de terc-butilo

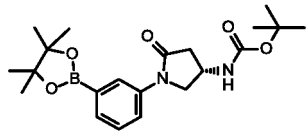
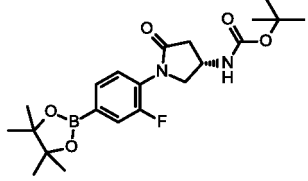
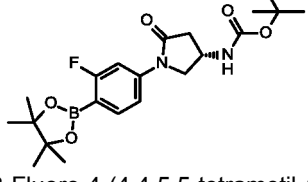
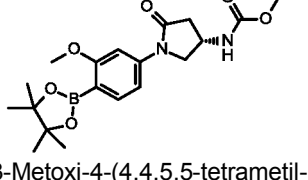
El compuesto del título (0,148 g) se obtuvo mediante los mismos procedimientos que en la etapa 3 del Ejemplo de Referencia 61 usando el compuesto (0,200 g) obtenido en la etapa anterior 2.

10 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,34 (12H, s), 1,45 (9H, s), 2,49 (1H, dd, J = 17,2, 4,6 Hz), 2,98 (1H, dd, J = 17,2, 8,0 Hz), 3,73 (1H, dd, J = 10,3, 3,4 Hz), 4,18 (1H, dd, J = 10,3, 6,3 Hz), 4,42 (1H, s a), 4,85 (1H, s a), 7,59-7,62 (2H, m), 7,80-7,82 (2H, m).

LEN-EM (m/z): 403 (M+H)⁺.

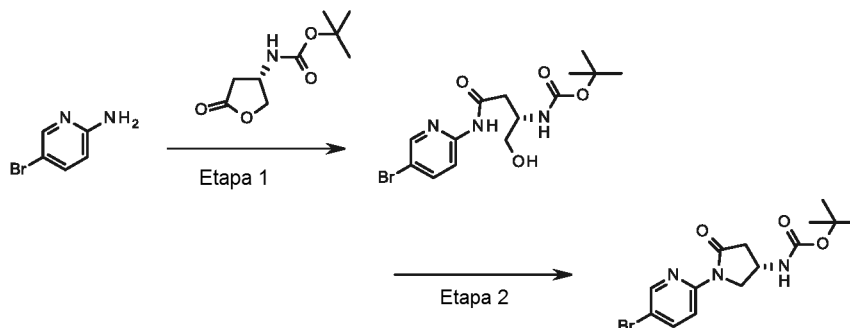
Los siguientes compuestos se obtuvieron por los mismos procedimientos que en el Ejemplo de Referencia 65.

[Tabla 7]

Ejemplo de Referencia	Estructura y nombre	Datos instrumentales
66	 N-[(3S)-5-Oxo-1-[3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]pirrolidin-3-il]carbamato de terc-butilo	RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 1,34 (12H, s), 1,46 (9H, s), 2,48 (1H, dd, J = 17,2, 4,1 Hz), 2,97 (1H, dd, J = 17,2, 7,8 Hz), 3,77 (1H, d, J = 9,8 Hz), 4,20-4,23 (1H, m), 4,43 (1H, s a), 4,86 (1H, s a), 7,39 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,61 (1H, d, J = 6,8 Hz), 7,69 (1H, s), 7,93-7,96 (1H, m).
67	 N-[(3S)-1-[2-Fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-5-oxopirrolidin-3-il]carbamato de terc-butilo	RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 1,33 (12H, s), 1,46 (9H, s), 2,45 (1H, dd, J = 17,3, 4,6 Hz), 2,92 (1H, dd, J = 17,3, 8,1 Hz), 3,70 (1H, dd, J = 10,7, 3,4 Hz), 4,12-4,16 (1H, m), 4,46 (1H, s a), 4,89 (1H, s a), 7,45 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,56 (1H, d, J = 11,2 Hz), 7,59 (1H, dd, J = 7,6, 1,0 Hz).
68	 N-[(3S)-1-[3-Fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-5-oxopirrolidin-3-il]carbamato de terc-butilo	RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 1,36 (12H, s), 1,46 (9H, s), 2,51 (1H, dd, J = 17,3, 4,6 Hz), 2,98 (1H, dd, J = 17,3, 8,1 Hz), 3,70-3,73 (1H, m), 4,10-4,16 (1H, m), 4,42 (1H, s a), 4,92 (1H, s a), 7,32 (1H, dd, J = 8,3, 2,0 Hz), 7,51 (1H, t, J = 8,3 Hz), 7,72 (1H, t, J = 7,6 Hz).
69	 N-[(3S)-1-[3-Metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-5-oxopirrolidin-3-il]carbamato de terc-butilo	RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 1,34 (12H, s), 1,45 (9H, s), 2,46-2,53 (1H, m), 2,94-3,02 (1H, m), 3,69-3,75 (1H, m), 3,85 (3H, s), 4,09-4,19 (1H, m), 4,37-4,46 (1H, m a), 4,84-4,90 (1H, m a), 6,85-6,90 (1H, m), 7,56 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,66 (1H, d, J = 8,5 Hz).

[Ejemplo de Referencia 70]

N-[(3S)-1-(5-Bromo-2-piridil)-5-oxopirrolidin-3-il]carbamato de terc-butilo



[Etapa 1]

5 N-[(1S)-3-[(5-Bromo-2-piridil)amino]-1-(hidroximetil)-3-oxopropil]carbamato de terc-butilo

El compuesto del título (0,53 g) se obtuvo mediante los mismos procedimientos que en la etapa 1 del Ejemplo de Referencia 65 usando 2-amino-5-bromopiridina (0,66 g) en lugar de 4-bromoanilina. RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,42 (9H, s), 2,76-2,80 (2H, m), 3,56 (1H, s a), 3,72-3,78 (1H, m), 3,80-3,87 (1H, m), 4,02-4,10 (1H, m), 5,64-5,67 (1H, m), 7,79 (1H, dd, $J = 9,0, 2,6$ Hz), 8,12 (1H, d, $J = 9,0$ Hz), 8,33 (1H, d, $J = 2,6$ Hz), 8,87 (1H, s).

10 IEN-EM (m/z): 374, 376 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[Etapa 2]

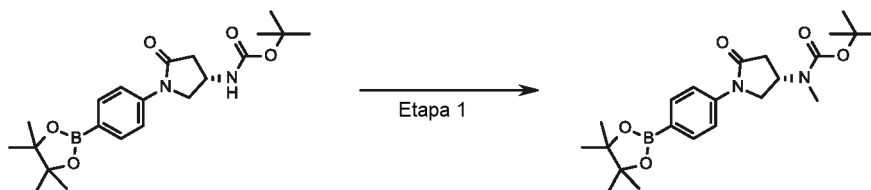
N-[(3S)-1-(5-Bromo-2-piridil)-5-oxopirrolidin-3-il]carbamato de terc-butilo

El compuesto del título (0,59 g) se obtuvo mediante los mismos procedimientos que en la etapa 2 del Ejemplo de Referencia 65 usando el compuesto (0,53 g) obtenido en la etapa anterior 1. RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,43 (9H, s), 2,55 (1H, dd, $J = 17,6, 4,3$ Hz), 2,99 (1H, dd, $J = 17,6, 7,8$ Hz), 3,91-3,97 (1H, m), 4,28 (1H, dd, $J = 11,9, 6,8$ Hz), 4,37 (1H, s a), 4,81 (1H, s a), 7,76 (1H, dd, $J = 9,0, 2,3$ Hz), 8,29 (1H, d, $J = 9,0$ Hz), 8,35 (1H, d, $J = 2,3$ Hz).

15 IEN-EM (m/z): 356, 358 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[Ejemplo de Referencia 71]

N-Metil-N-[(3S)-5-oxo-1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]pirrolidin-3-il]carbamato de terc-butilo



20

[Etapa 1]

N-Metil-N-[(3S)-5-oxo-1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]pirrolidin-3-il]carbamato de terc-butilo

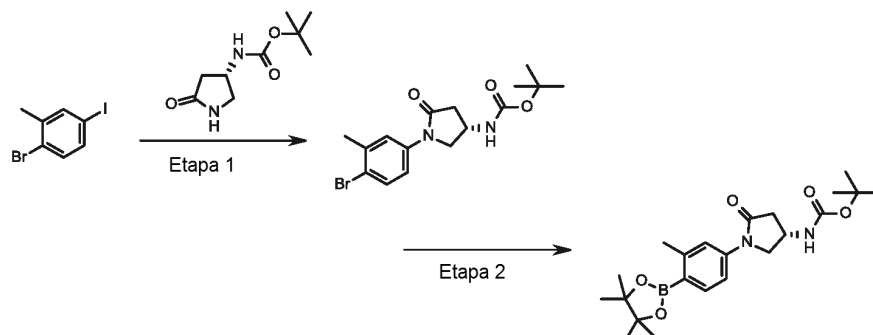
A una solución del compuesto (500 mg) obtenido en la etapa 3 del Ejemplo de Referencia 65 en N,N-dimetilformamida (10 ml), se añadieron carbonato de cesio (405 mg) y yodometano (77 μl), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se le añadió hidruro sódico (en aceite al 55 %, 60 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después, se le añadieron adicionalmente hidruro sódico (60 mg) y yodometano (77 μl) y la mezcla se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadieron acetato de etilo y agua a la solución de reacción para separar las fases acuosa y orgánica. La fase acuosa se sometió a extracción con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y después se concentraron a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano-acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (192 mg).

25 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,34 (12H, s), 1,47 (9H, s), 2,68 (1H, dd, $J = 17,5, 5,4$ Hz), 2,85 (3H, s), 2,89-2,96 (1H, m), 3,73-3,79 (1H, m), 4,10-4,15 (1H, m), 4,41-4,83 (1H, m), 7,64 (2H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,82 (2H, d, $J = 8,5$ Hz). IEN-EM (m/z): 417 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

30

[Ejemplo de Referencia 72]

N-[(3S)-1-[3-Metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-5-oxopirrolidin-3-il]carbamato de terc-butilo



[Etapa 1]

5 N-[(3S)-1-(4-Bromo-3-metilfenil)-5-oxopirrolidin-3-il]carbamato de terc-butilo

Una suspensión de 2-bromo-5-yodotolueno (1,5 g), ((S)-5-oxopirrolidin-3-il)carbamato de terc-butilo (2,7 g), yoduro de cobre (95 mg), fluoruro de cesio (1,9 g) y N,N-dimetiletilendiamina (0,11 ml) en acetonitrilo (20 ml) se agitó a 100 °C durante 3 horas en una atmósfera de nitrógeno. Después de un periodo de refrigeración, se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio a la solución de reacción, seguido de la extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó con una solución acuosa al 10 % de tiosulfato sódico y una solución salina saturada en este orden y después se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo-metanol) para obtener el compuesto del título (1,8 g).

10 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,45 (9H, s), 2,40 (3H, s), 2,47 (1H, dd, J = 17,2, 4,5 Hz), 2,96 (1H, dd, J = 17,2, 8,2 Hz), 3,69 (1H, d, J = 9,7 Hz), 4,13 (1H, dd, J = 9,7, 6,7 Hz), 4,41 (1H, s a), 4,83 (1H, s a), 7,29 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,47-7,52 (2H, m).

[Etapa 2]

N-[(3S)-1-[3-Metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-5-oxopirrolidin-3-il]carbamato de terc-butilo

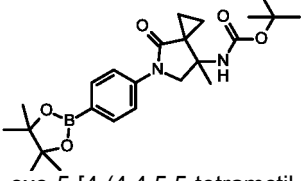
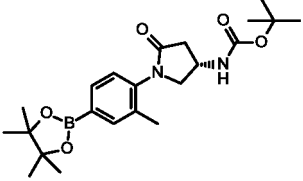
20 El compuesto del título (1,5 g) se obtuvo mediante los mismos procedimientos que en la etapa 3 del Ejemplo de Referencia 61 usando el compuesto (1,0 g) obtenido en la etapa anterior 1.

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,33 (12H, s), 1,45 (9H, s), 2,48 (1H, dd, J = 17,2, 4,5 Hz), 2,54 (3H, s), 2,97 (1H, dd, J = 17,2, 8,2 Hz), 3,71 (1H, d, J = 7,3 Hz), 4,10-4,18 (1H, m), 4,42 (1H, s a), 4,85 (1H, s a), 7,34-7,44 (2H, m), 7,76 (1H, d, J = 8,5 Hz).

Los siguientes compuestos se obtuvieron por los mismos procedimientos que en el Ejemplo de Referencia 72.

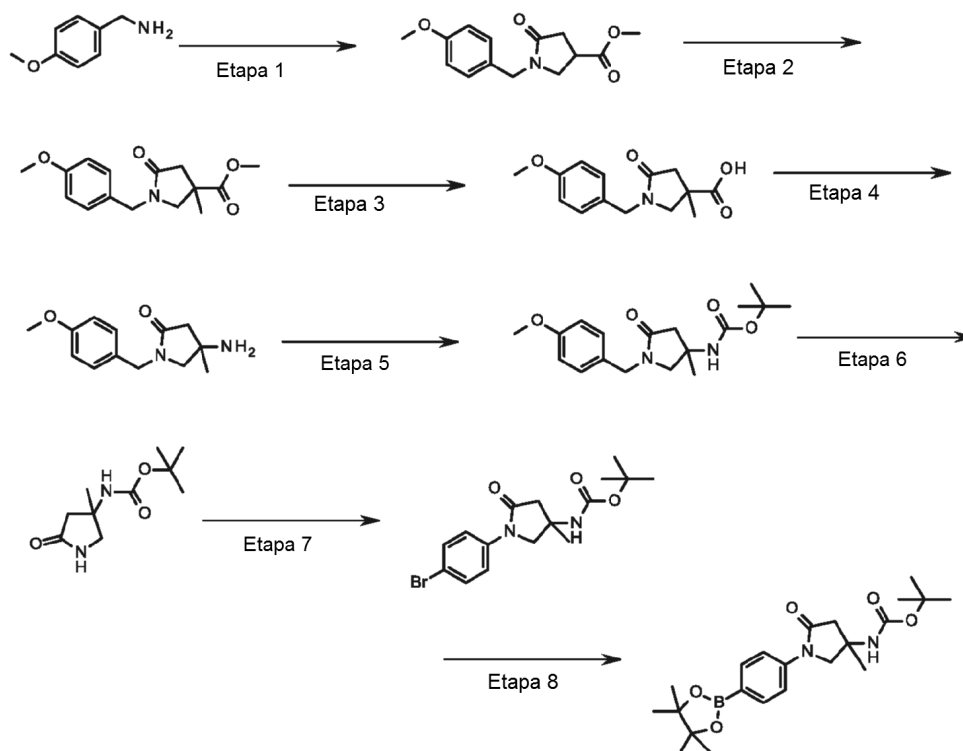
25

[Tabla 8]

Ejemplo de Referencia	Estructura y nombre	Datos instrumentales
73	 N-[7-Metil-4-oxo-5-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-5-azaespiro[2,4]heptan-7-il]carbamato de terc-butilo	RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 1,04-1,30 (4H, m), 1,26 (3H, s), 1,27 (12H, s), 1,40 (9H, s), 3,75 (1H, d, J = 10,3 Hz), 4,62 (2H, s a), 7,66 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,81 (2H, d, J = 8,5 Hz).
74	 N-[(3S)-1-[2-Metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-5-oxopirrolidin-3-il]carbamato de terc-butilo	RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 1,33 (12H, s), 1,46 (9H, s), 2,24 (3H, s), 2,44 (1H, dd, J = 17,5, 4,8 Hz), 2,94 (1H, dd, J = 17,5, 7,9 Hz), 3,59 (1H, dd, J = 10,3, 4,2 Hz), 3,97-4,05 (1H, m), 4,45 (1H, s a), 4,91 (1H, d, J = 6,0 Hz), 7,13 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,67 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,73 (1H, s).

[Ejemplo de Referencia 75]

N-[3-Metil-5-oxo-1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]pirrolidin-3-il]carbamato de terc-butilo



5 [Etapa 1]

1-[(4-Metoxifenil)metil]-5-oxopirrolidin-3-carboxilato de metilo

Una mezcla de (4-metoxifenil)metanamina (6,9 g) e itaconato de dimetilo (7,9 g) se agitó a 120 °C durante 2 horas. Después de un periodo de refrigeración, se añadió acetato de etilo a la solución de reacción. La fase orgánica se lavó con ácido clorhídrico 1 N, una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y una solución salina saturada en este orden, y después se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida para obtener el compuesto del título (12,7 g).

10

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 2,62-2,77 (2H, m), 3,10-3,20 (1H, m), 3,41 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 3,67 (3H, s), 3,75 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 3,76 (3H, s), 4,32 (1H, d, $J = 15,2$ Hz), 4,40 (1H, d, $J = 15,6$ Hz), 6,83 (2H, d, $J = 8,2$ Hz), 7,13 (2H, d, $J = 8,7$ Hz).

[Etapa 2]

5 1-[(4-Metoxifenil)metil]-3-metil-5-oxopirrolidin-3-carboxilato de metilo

A una solución del compuesto (9,8 g) obtenido en la etapa anterior 1 en N,N-dimetilformamida (100 ml), se añadieron yoduro de metilo (23,2 ml) e hidruro sódico (en aceite al 55 %, 6,5 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 7,5 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida. Después, el residuo se hizo ácido mediante la extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y una solución salina saturada en este orden y después se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida para obtener un producto en bruto del compuesto del título, que se usó directamente en la siguiente reacción.

[Etapa 3]

Ácido 1-[(4-metoxifenil)metil]-3-metil-5-oxopirrolidin-3-carboxílico

A una solución mixta en metanol (50 ml)-tetrahidrofurano (50 ml) del compuesto obtenido en la etapa anterior 2, se añadió una solución acuosa 1 N de hidróxido sódico (50 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3,5 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida. Después, el residuo se hizo ácido mediante la adición de ácido clorhídrico concentrado, seguido de la extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó con una solución salina saturada y después se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se lavó con una solución mixta de n-hexano-éter dietílico para obtener el compuesto del título (7,3 g).

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,38 (3H, s), 2,38 (1H, d, $J = 17,1$ Hz), 3,02 (1H, d, $J = 17,1$ Hz), 3,02 (1H, d, $J = 9,8$ Hz), 3,66 (1H, d, $J = 10,4$ Hz), 3,80 (3H, s), 4,31 (1H, d, $J = 14,6$ Hz), 4,49 (1H, d, $J = 14,6$ Hz), 6,86 (2H, d, $J = 9,2$ Hz), 7,16 (2H, d, $J = 8,5$ Hz).

[Etapa 4]

25 4-Amino-1-[(4-metoxifenil)metil]-4-metilpirrolidin-2-ona

A una solución del compuesto (4,5 g) obtenido en la etapa anterior 3 en tolueno (50 ml), se añadieron trietilamina (4,8 ml) y difenilfosforilazida (4,4 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 3 horas. Después de un periodo de refrigeración, la solución de reacción se concentró a presión reducida. Se añadieron 1,4-dioxano (40 ml), agua (20 ml) y ácido clorhídrico concentrado (20 ml) al residuo obtenido y la mezcla se agitó a 50 °C durante 5 horas. Después de un periodo de refrigeración, se añadió agua a la solución de reacción y la fase acuosa se lavó con acetato de etilo. La fase acuosa se hizo alcalina mediante la adición de una solución acuosa 10 N de hidróxido sódico, seguido de la extracción con cloroformo. El extracto se lavó con una solución salina saturada y después se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida para obtener un producto en bruto del compuesto del título (4,0 g), que se usó directamente en la siguiente reacción.

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,28 (3H, s), 1,57 (2H, s a), 2,39 (1H, d, $J = 16,9$ Hz), 2,46 (1H, d, $J = 16,9$ Hz), 3,04 (1H, d, $J = 9,7$ Hz), 3,12 (1H, d, $J = 9,7$ Hz), 3,80 (3H, s), 4,35 (1H, d, $J = 14,5$ Hz), 4,43 (1H, d, $J = 15,1$ Hz), 6,86 (2H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,17 (2H, d, $J = 9,1$ Hz).

[Etapa 5]

N-[1-[(4-Metoxifenil)metil]-3-metil-5-oxopirrolidin-3-il]carbamato de terc-butilo

A una solución del compuesto (4,0 g) obtenido en la etapa anterior 4 en etanol (50 ml), se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (5,6 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano-acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (2,8 g).

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,39 (3H, s), 1,40 (9H, s), 2,40 (1H, d, $J = 16,9$ Hz), 2,78 (1H, d, $J = 16,9$ Hz), 3,15 (1H, d, $J = 10,3$ Hz), 3,57 (1H, d, $J = 10,9$ Hz), 3,79 (3H, s), 4,31 (1H, d, $J = 14,5$ Hz), 4,48 (1H, d, $J = 14,5$ Hz), 4,61 (1H, s a), 6,85 (2H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,16 (2H, d, $J = 8,5$ Hz).

[Etapa 6]

N-(3-Metil-5-oxopirrolidin-3-il)carbamato de terc-butilo

A una solución del compuesto (0,55 g) obtenido en la etapa anterior 5 en tolueno (20 ml), se añadió ácido metanosulfónico (0,43 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 5 horas. Después de un periodo de refrigeración, la solución de reacción se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en 1,4-dioxano (10 ml). A esta solución, se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico para hacer la solución alcalina. Después, se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (0,53 g) a la mezcla y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 22 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó

por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo-metanol) para obtener el compuesto del título (0,2 g).
 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,44 (9H, s), 1,50 (3H, s), 2,28 (1H, d, $J = 16,3$ Hz), 2,75 (1H, d, $J = 16,3$ Hz), 3,30 (1H, d, $J = 9,7$ Hz), 3,74 (1H, d, $J = 9,7$ Hz), 4,70 (1H, s a), 5,47 (1H, s a).

[Etapa 7]

5 N-[1-(4-Bromofenil)-3-metil-5-oxopirrolidin-3-il]carbamato de terc-butilo

El compuesto del título (0,65 g) se obtuvo mediante los mismos procedimientos que en la etapa 1 del Ejemplo de Referencia 72 usando el compuesto (0,9 g) obtenido en la etapa anterior 6.

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,44 (9H, s), 1,56 (3H, s), 2,56 (1H, d, $J = 16,9$ Hz), 3,00 (1H, d, $J = 16,9$ Hz), 3,72 (1H, d, $J = 10,3$ Hz), 4,22 (1H, d, $J = 9,1$ Hz), 4,75 (1H, s a), 7,47 (2H, d, $J = 9,1$ Hz), 7,51 (2H, d, $J = 9,1$ Hz).

10 [Etapa 8]

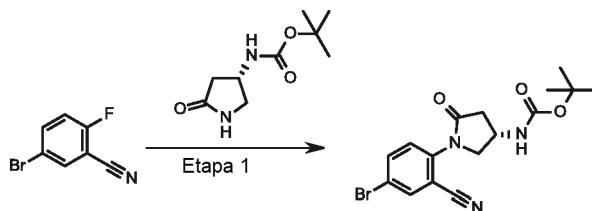
N-[3-Metil-5-oxo-1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]pirrolidin-3-il]carbamato de terc-butilo

Un producto en bruto del compuesto del título (1,0 g) se obtuvo mediante los mismos procedimientos que en la etapa 3 del Ejemplo de Referencia 61 usando el compuesto (0,65 g) obtenido en la etapa anterior 7.

15 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,34 (12H, s), 1,44 (9H, s), 1,56 (3H, s), 2,58 (1H, d, $J = 16,9$ Hz), 3,00 (1H, d, $J = 16,9$ Hz), 3,78 (1H, d, $J = 10,3$ Hz), 4,23 (1H, d, $J = 10,3$ Hz), 4,76 (1H, s a), 7,62 (2H, d, $J = 9,1$ Hz), 7,80 (2H, d, $J = 8,5$ Hz).

[Ejemplo de Referencia 76]

N-[(3S)-1-(4-Bromo-2-cianofenil)-5-oxopirrolidin-3-il]carbamato de terc-butilo



[Etapa 1]

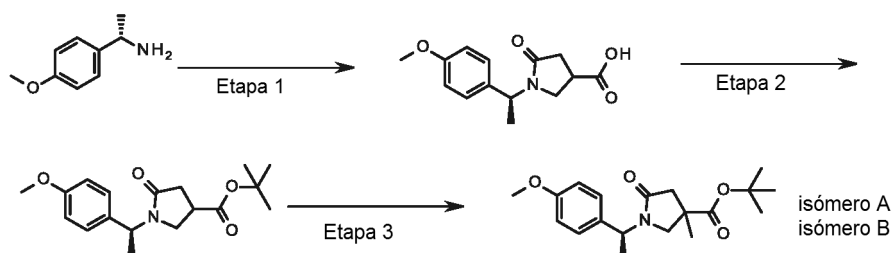
20 N-[(3S)-1-(4-Bromo-2-cianofenil)-5-oxopirrolidin-3-il]carbamato de terc-butilo

A una solución de ((S)-5-oxopirrolidin-3-il)carbamato de terc-butilo (2,0 g) en N,N-dimetilformamida (50 ml), se añadió hidruro sódico (en aceite al 55 %, 0,65 g) en refrigeración con hielo y la mezcla se agitó a la misma temperatura de antes durante 10 minutos. Se añadió 5-bromo-2-fluorobenzonitrilo (3,0 g) a la solución de reacción y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadieron agua helada y una solución acuosa saturada de cloruro de amonio a la solución de reacción, seguido de la extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y una solución salina saturada en este orden y después se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano-acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (1,5 g).

25 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,46 (9H, s), 2,52 (1H, dd, $J = 17,5, 4,8$ Hz), 2,96 (1H, dd, $J = 17,5, 7,9$ Hz), 3,81 (1H, d, $J = 6,7$ Hz), 4,19 (1H, dd, $J = 10,0, 6,3$ Hz), 4,49 (1H, s a), 4,98 (1H, s a), 7,32 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,76 (1H, dd, $J = 8,8, 2,1$ Hz), 7,83 (1H, d, $J = 2,4$ Hz).

30 [Ejemplo de Referencia 77]

1-[(1S)-1-(4-Metoxifenil)etil]-3-metil-5-oxopirrolidin-3-carboxilato de terc-butilo



[Etapa 1]

Ácido 1-[(1S)-1-(4-metoxifenil)etil]-5-oxopirrolidin-3-carboxílico

- Una mezcla de (1S)-1-(4-metoxifenil)etanamina (7,6 g) y ácido itacónico (6,5 g) se agitó a 130 °C durante 1 hora. Después de un periodo de refrigeración, se añadió clorofórmico a la solución de reacción. La fase orgánica se lavó con ácido clorhídrico 1 N y una solución salina saturada en este orden y después se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida para obtener una mezcla estereoisomérica (12,7 g) relacionada con la posición 3 del compuesto del título.

[Etapa 2]

1-[(1S)-1-(4-Metoxifenil)etil]-5-oxopirrolidin-3-carboxilato de terc-butilo

- A una solución mixta en tetrahidrofurano (50 ml)-terc-butanol (50 ml) del compuesto (12,7 g) obtenido en la etapa anterior 1, se añadieron dicarbonato de di-terc-butilo (16,4 g) y 4-dimetilaminopiridina (1,2 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano-acetato de etilo) para obtener una mezcla estereoisomérica (13,9 g) relacionada con la posición 3 del compuesto del título.

15 [Etapa 3]

1-[(1S)-1-(4-Metoxifenil)etil]-3-metil-5-oxopirrolidin-3-carboxilato de terc-butilo

- A una solución del compuesto (13,9 g) obtenido en la etapa anterior 2 en N,N-dimetilformamida (100 ml), se añadieron yoduro de metilo (27,1 ml) e hidruro sódico (en aceite al 55 %, 7,6 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 19 horas. Se añadió agua a la solución de reacción en refrigeración con hielo, seguido de la extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y una solución salina saturada en este orden y después se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano-acetato de etilo) para obtener el isómero A poco polar (3,9 g) y el isómero B altamente polar (5,0 g).

- Isómero A poco polar (Fr = 0,45, n-hexano:acetato de etilo = 1:1)

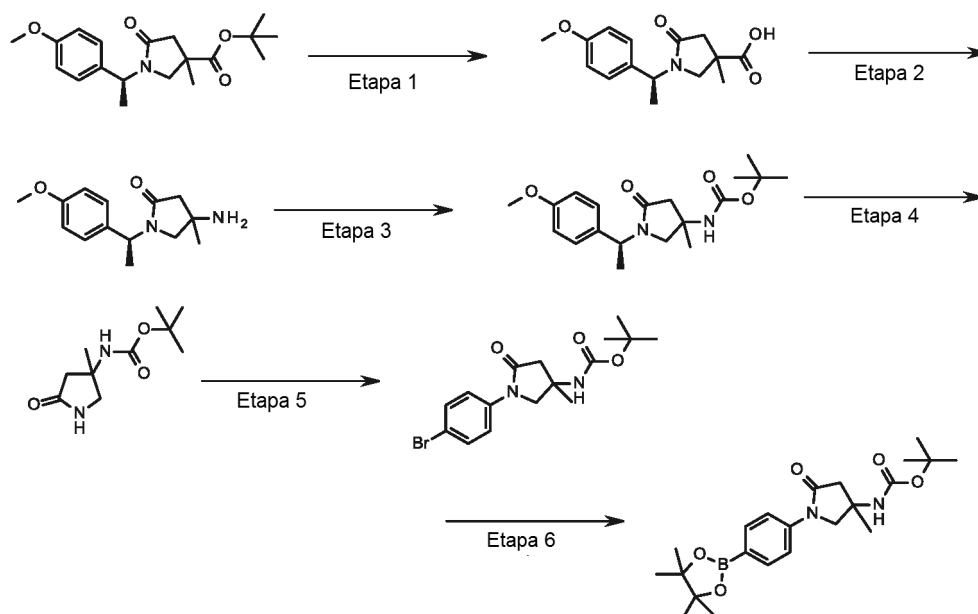
- RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,17 (3H, s), 1,44 (9H, s), 1,49 (3H, d, J = 7,3 Hz), 2,24 (1H, d, J = 16,9 Hz), 2,66 (1H, d, J = 9,7 Hz), 2,90 (1H, d, J = 16,9 Hz), 3,61 (1H, d, J = 9,7 Hz), 3,81 (3H, s), 5,46 (1H, c, J = 7,1 Hz), 6,87 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,23 (2H, d, J = 8,5 Hz).

- Isómero B altamente polar (Fr = 0,35, n-hexano:acetato de etilo = 1:1)

- RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,34 (3H, s), 1,35 (9H, s), 1,49 (3H, d, J = 7,3 Hz), 2,26 (1H, d, J = 16,9 Hz), 2,90 (1H, d, J = 16,3 Hz), 3,02 (1H, d, J = 9,7 Hz), 3,29 (1H, d, J = 9,7 Hz), 3,79 (3H, s), 5,45 (1H, c, J = 7,3 Hz), 6,86 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,21 (2H, d, J = 8,5 Hz).

[Ejemplo de Referencia 78]

N-[3-Metil-5-oxo-1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]pirrolidin-3-il]carbamato de terc-butilo



[Etapa 1]

Ácido 1-[(1S)-1-(4-metoxifenil)etil]-3-metil-5-oxopirrolidin-3-carboxílico

A una solución del isómero A poco polar (3,8 g) obtenido en la etapa 3 del Ejemplo de Referencia 77 en diclorometano (50 ml), se añadió ácido trifluoroacético (10 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Se añadió agua a la solución de reacción para separar las dos fases. Después, la fase acuosa se sometió a extracción con cloroformo. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con una solución salina saturada y después se secaron sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se lavó con n-hexano para obtener el compuesto del título (2,7 g).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,25 (3H, s), 1,50 (3H, d, J = 6,7 Hz), 2,36 (1H, d, J = 16,9 Hz), 2,74 (1H, d, J = 10,3 Hz), 3,01 (1H, d, J = 16,9 Hz), 3,72 (1H, d, J = 10,3 Hz), 3,81 (3H, s), 5,47 (1H, c, J = 7,1 Hz), 6,88 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,22 (2H, d, J = 8,5 Hz).

[Etapa 2]

4-Amino-1-[(1S)-1-(4-metoxifenil)etil]-4-metilpirrolidin-2-ona

A una solución del compuesto (2,7 g) obtenido en la etapa anterior 1 en tolueno (30 ml), se añadieron trietilamina (2,7 ml) y difenilfosforilazida (2,5 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 3 horas. Después de un periodo de refrigeración, la solución de reacción se concentró a presión reducida. Se añadieron 1,4-dioxano (10 ml), agua (5 ml) y ácido clorhídrico concentrado (5 ml) al residuo obtenido y la mezcla se agitó a 50 °C durante 2,5 horas. Después de un periodo de refrigeración, se añadió agua a la solución de reacción y la fase acuosa se lavó con acetato de etilo. La fase acuosa se hizo alcalina mediante la adición de una solución acuosa 10 N de hidróxido sódico, seguido de la extracción con cloroformo. El extracto se lavó con una solución salina saturada y después se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida para obtener un producto en bruto del compuesto del título, que se usó directamente en la siguiente reacción.

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,17 (3H, s), 1,50 (3H, d, J = 7,3 Hz), 1,64 (2H, s a), 2,37 (1H, d, J = 16,3 Hz), 2,42 (1H, d, J = 16,3 Hz), 2,82 (1H, d, J = 9,7 Hz), 3,07 (1H, d, J = 9,7 Hz), 3,80 (3H, s), 5,50 (1H, c, J = 7,1 Hz), 6,87 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,22 (2H, d, J = 7,9 Hz).

[Etapa 3]

N-[1-[(1S)-1-(4-Metoxifenil)etil]-3-metil-5-oxopirrolidin-3-il]carbamato de terc-butilo

A una solución del compuesto obtenido en la etapa anterior 2 en etanol (30 ml), se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (3,3 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano-acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (1,2 g).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,25 (3H, s), 1,43 (9H, s), 1,49 (3H, d, J = 7,9 Hz), 2,34 (1H, d, J = 16,3 Hz), 2,76 (1H, d, J = 16,3 Hz), 2,88 (1H, d, J = 9,7 Hz), 3,65 (1H, d, J = 9,7 Hz), 3,80 (3H, s), 4,62 (1H, s a), 5,49 (1H, c, J = 7,1 Hz), 6,86 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,22 (2H, d, J = 8,5 Hz).

[Etapa 4]

N-(3-Metil-5-oxopirrolidin-3-il)carbamato de terc-butilo

Se añadió ácido trifluoroacético (10 ml) al compuesto (1,2 g) obtenido en la etapa anterior 3 y la mezcla se agitó a 80 °C durante 7 horas. Después de un periodo de refrigeración, la solución de reacción se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en 1,4-dioxano (20 ml). A esta solución, se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico para hacer la solución alcalina. Después, se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (1,1 g) a la mezcla y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 23 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo-metanol) para obtener el compuesto del título (0,65 g).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,44 (9H, s), 1,50 (3H, s), 2,28 (1H, d, J = 16,3 Hz), 2,75 (1H, d, J = 16,3 Hz), 3,30 (1H, d, J = 9,7 Hz), 3,74 (1H, d, J = 9,7 Hz), 4,71 (1H, s a), 5,52 (1H, s a).

[Etapa 5]

N-[1-(4-Bromofenil)-3-metil-5-oxopirrolidin-3-il]carbamato de terc-butilo

El compuesto del título (0,8 g) se obtuvo mediante los mismos procedimientos que en la etapa 1 del Ejemplo de Referencia 72 usando el compuesto (0,65 g) obtenido en la etapa anterior 4. RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,44 (9H, s), 1,56 (3H, s), 2,56 (1H, d, J = 16,9 Hz), 3,00 (1H, d, J = 16,3 Hz), 3,72 (1H, d, J = 10,3 Hz), 4,22 (1H, d, J = 9,1 Hz), 4,73 (1H, s a), 7,47 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,51 (2H, d, J = 9,1 Hz).

[Etapa 6]

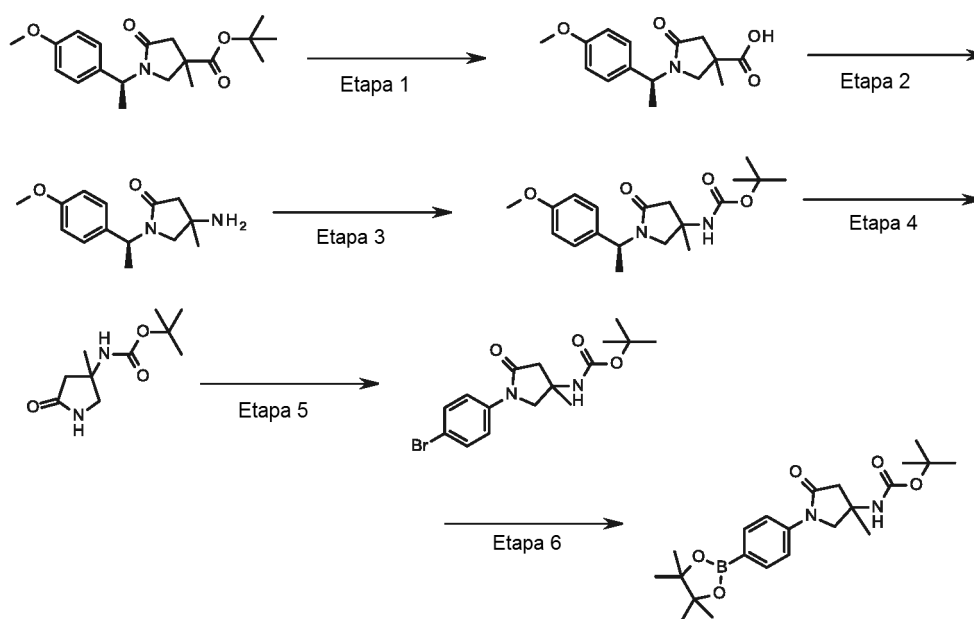
N-[3-Metil-5-oxo-1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]pirrolidin-3-il]carbamato de terc-butilo

El compuesto del título (0,65 g) se obtuvo mediante los mismos procedimientos que en la etapa 3 del Ejemplo de Referencia 61 usando el compuesto (0,8 g) obtenido en la etapa anterior 5.

- 5 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,34 (12H, s), 1,56 (3H, s), 1,44 (9H, s), 2,58 (1H, d, J = 16,9 Hz), 3,00 (1H, d, J = 16,9 Hz), 3,78 (1H, d, J = 10,3 Hz), 4,23 (1H, d, J = 10,3 Hz), 4,74 (1H, s a), 7,62 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,80 (2H, d, J = 8,5 Hz).

[Ejemplo de Referencia 79]

N-[3-Metil-5-oxo-1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]pirrolidin-3-il]carbamato de terc-butilo



10 [Etapa 1]

Ácido 1-[(1S)-1-(4-metoxifenil)etil]-3-metil-5-oxopirrolidin-3-carboxílico

El compuesto del título (2,7 g) se obtuvo mediante los mismos procedimientos que en la etapa 1 del Ejemplo de Referencia 78 usando el isómero B altamente polar (5,0 g) obtenido en la etapa 3 del Ejemplo de Referencia 77.

- 15 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,42 (3H, s), 1,50 (3H, d, J = 7,3 Hz), 2,36 (1H, d, J = 16,9 Hz), 2,96 (1H, d, J = 16,9 Hz), 3,07 (1H, d, J = 10,3 Hz), 3,33 (1H, d, J = 10,9 Hz), 3,78 (3H, s), 5,46 (1H, c, J = 7,1 Hz), 6,84 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,19 (2H, d, J = 8,5 Hz).

[Etapa 2]

4-Amino-1-[(1S)-1-(4-metoxifenil)etil]-4-metilpirrolidin-2-ona

- 20 Se obtuvo un producto en bruto del compuesto del título mediante los mismos procedimientos que en la etapa 2 del Ejemplo de Referencia 78 usando el compuesto (2,7 g) obtenido en la etapa anterior 1 y se usó directamente en la siguiente reacción.

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,31 (3H, s), 1,48 (3H, d, J = 6,7 Hz), 2,32 (1H, d, J = 16,9 Hz), 2,47 (1H, d, J = 16,3 Hz), 2,74 (1H, d, J = 9,7 Hz), 3,18 (1H, d, J = 9,7 Hz), 3,80 (3H, s), 5,49 (1H, c, J = 7,1 Hz), 6,87 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,24 (2H, d, J = 9,1 Hz).

25 [Etapa 3]

N-[1-[(1S)-1-(4-Metoxifenil)etil]-3-metil-5-oxopirrolidin-3-il]carbamato de terc-butilo

El compuesto del título (1,0 g) se obtuvo mediante los mismos procedimientos que en la etapa 3 del Ejemplo de Referencia 78 usando el compuesto obtenido en la etapa anterior 2.

- 30 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,35 (9H, s), 1,47 (3H, s), 1,48 (3H, d, J = 6,7 Hz), 2,42 (1H, d, J = 16,3 Hz), 2,64 (1H, d, J = 16,3 Hz), 3,18-3,30 (2H, m), 3,79 (3H, s), 4,54 (1H, s a), 5,47 (1H, c, J = 6,7 Hz), 6,85 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,22 (2H, d, J = 8,5 Hz).

[Etapa 4]

N-(3-Metil-5-oxopirrolidin-3-il)carbamato de terc-butilo

El compuesto del título (0,4 g) se obtuvo mediante los mismos procedimientos que en la etapa 4 del Ejemplo de Referencia 78 usando el compuesto (1,0 g) obtenido en la etapa anterior 3.

- 5 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,44 (9H, s), 1,50 (3H, s), 2,28 (1H, d, J = 16,3 Hz), 2,75 (1H, d, J = 16,3 Hz), 3,30 (1H, d, J = 9,7 Hz), 3,74 (1H, d, J = 9,7 Hz), 4,70 (1H, s a), 5,46 (1H, s a).

[Etapa 5]

N-[1-(4-Bromofenil)-3-metil-5-oxopirrolidin-3-il]carbamato de terc-butilo

El compuesto del título (0,4 g) se obtuvo mediante los mismos procedimientos que en la etapa 1 del Ejemplo de Referencia 72 usando el compuesto (0,4 g) obtenido en la etapa anterior 4.

- 10 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,44 (9H, s), 1,56 (3H, s), 2,56 (1H, d, J = 16,9 Hz), 3,00 (1H, d, J = 16,3 Hz), 3,72 (1H, d, J = 9,7 Hz), 4,22 (1H, d, J = 9,1 Hz), 4,73 (1H, s a), 7,47 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,51 (2H, d, J = 9,1 Hz).

[Etapa 6]

N-[3-Metil-5-oxo-1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]pirrolidin-3-il]carbamato de terc-butilo

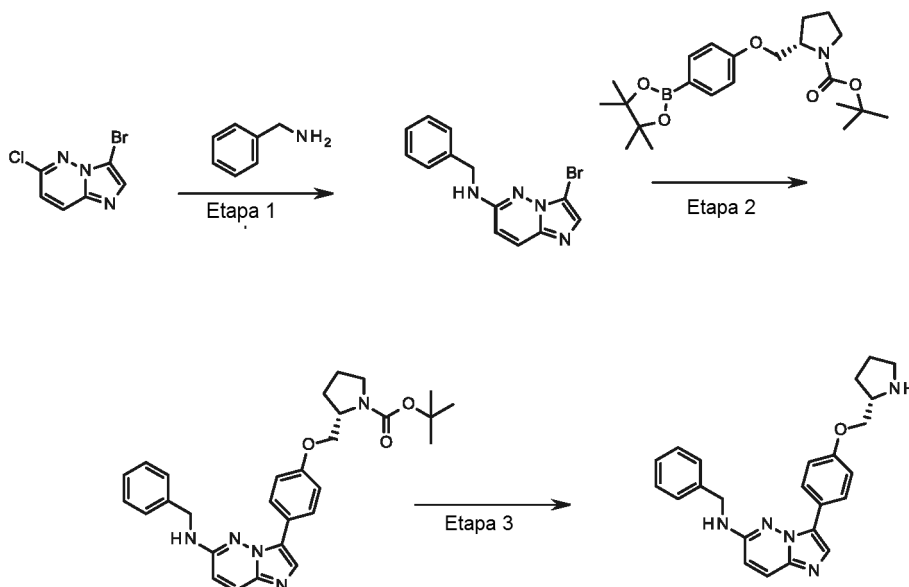
El compuesto del título (0,35 g) se obtuvo mediante los mismos procedimientos que en la etapa 3 del Ejemplo de Referencia 61 usando el compuesto (0,4 g) obtenido en la etapa anterior 5.

- 15 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,34 (12H, s), 1,44 (9H, s), 1,56 (3H, s), 2,58 (1H, d, J = 16,9 Hz), 3,00 (1H, d, J = 16,9 Hz), 3,78 (1H, d, J = 10,3 Hz), 4,23 (1H, d, J = 10,3 Hz), 4,73 (1H, s a), 7,62 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,80 (2H, d, J = 8,5 Hz).

La presente invención se describirá específicamente con referencia a los Ejemplos que se muestran más adelante. Sin embargo, estos Ejemplos no están destinados a limitar la presente invención ni a ser interpretados a como limitantes en ningún sentido. En la presente memoria descriptiva, pueden obtenerse fácilmente reactivos, disolventes y materiales de partida a través de fuentes de suministro disponibles en el mercado o pueden producirse por procedimientos conocidos en la técnica, a menos que se especifique lo contrario.

[Ejemplo 1]

- 25 N-Bencil-3-[4-[(2S)-pirrolidin-2-il]metoxi]fenil]imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina



[Etapa 1]

N-Bencil-3-bromoimidazo[1,2-b]piridazin-6-amina

Se disolvieron 3-bromo-6-cloroimidazo[1,2-b]piridazina (20,0 g), fenilmetanamina (11,3 ml) y fluoruro potásico (12,0 g) en dimetilsulfóxido (400 ml) y la solución se agitó a 130 °C durante 24 horas. Después de reposar para enfriarse a temperatura ambiente, la solución de reacción se vertió en agua enfriada con hielo (2,0 l). El sólido resultante se recogió por filtración y se secó a presión reducida. El sólido obtenido se disolvió en acetato de etilo caliente y el

30

material insoluble se filtró con calentamiento. Después de retirar el disolvente por destilación, el sólido se recrystalizó en acetato de etilo para obtener el compuesto del título (21,0 g).

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 4,61 (2H, d, J = 5,2 Hz), 4,75 (1H, s a), 6,45 (1H, d, J = 9,7 Hz), 7,31 (1H, td, J = 6,4, 2,9 Hz), 7,36-7,39 (2H, m), 7,45 (2H, d, J = 7,4 Hz), 7,49 (1H, s), 7,60 (1H, d, J = 9,7 Hz).

5 [Etapa 2]

(2S)-2-[[4-[6-(Bencilamino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]fenoxi]metil]pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

Se añadieron 1,4-dioxano (10 ml) y agua (5 ml) al compuesto (107 mg) obtenido en la etapa anterior 1, el compuesto (170 mg) obtenido en la etapa 2 del Ejemplo de Referencia 1, carbonato sódico (56 mg) y un aducto de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II)-diclorometano (29 mg) y la mezcla se calentó a reflujo durante 1 hora en una atmósfera de nitrógeno. Después de un periodo de refrigeración, se añadió agua a la solución de reacción, seguido de la extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó con una solución salina saturada y después se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (65 mg).

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,48 (9H, s), 1,81-2,13 (4H, m), 3,29-3,51 (2H, m), 3,75-4,02 (1H, m), 4,09-4,26 (2H, m), 4,59 (2H, d, J = 5,0 Hz), 6,46 (1H, d, J = 10,1 Hz), 6,98 (2H, d, J = 7,3 Hz), 7,28-7,44 (5H, m), 7,65-7,73 (2H, m), 7,88 (2H, s a).

[Etapa 3]

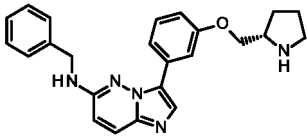
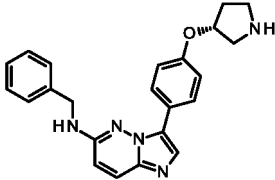
N-Bencil-3-[4-[(2S)-pirrolidin-2-il]metoxi]fenil]imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina

A una solución del compuesto (65 mg) obtenido en la etapa anterior 2 en diclorometano (5 ml), se añadió ácido trifluoroacético (1 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas. Se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico a la solución de reacción, seguido de la extracción con cloroformo. El extracto se lavó con una solución salina saturada y después se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (gel de sílice básico, cloroformo-metanol) para obtener el compuesto del título (40 mg).

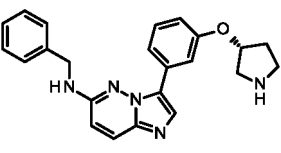
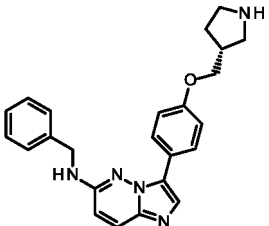
RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,70-2,02 (3H, m), 2,91-3,09 (2H, m), 3,48-3,59 (1H, m), 3,87-4,00 (2H, m), 4,59 (2H, d, J = 5,0 Hz), 4,69 (1H, s a), 6,46 (1H, d, J = 9,6 Hz), 6,95 (2H, d, J = 7,8 Hz), 7,29-7,44 (5H, m), 7,68 (1H, d, J = 9,6 Hz), 7,71 (1H, s), 7,87 (2H, d, J = 7,8 Hz).

Los siguientes compuestos se obtuvieron mediante los mismos procedimientos que en el Ejemplo 1 con el compuesto obtenido en la etapa 1 del Ejemplo 1 como material de partida usando los compuestos obtenidos en los Ejemplos de Referencia (la columna "Ejemplo de Referencia" representa el N.º del Ejemplo de Referencia de cada compuesto usado en la síntesis del compuesto del Ejemplo correspondiente).

[Tabla 9]

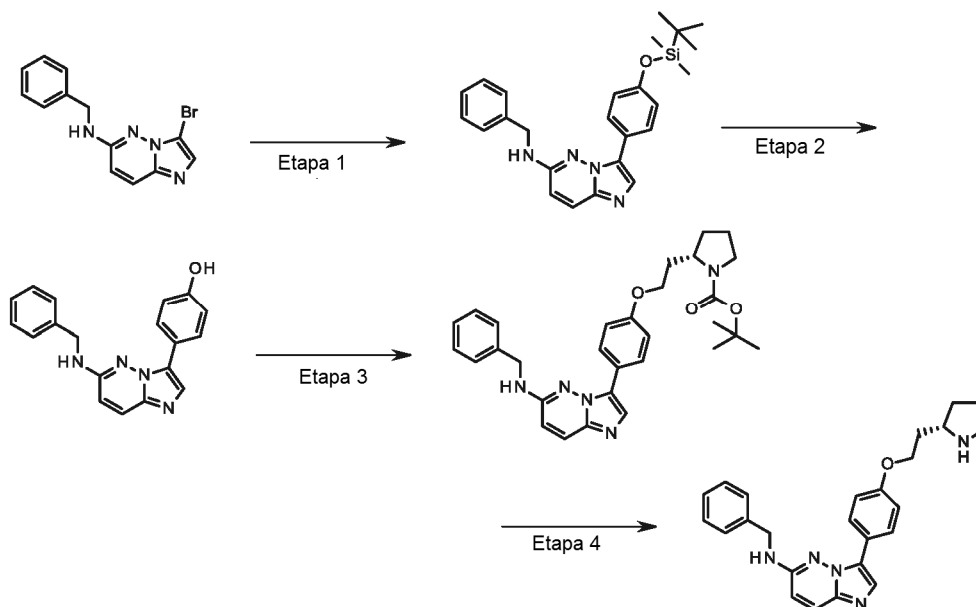
Ejemplo	Ejemplo de Referencia	Estructura y nombre	Datos instrumentales
2	2	 N-Bencil-3-[3-[(2S)-pirrolidin-2-il]metoxi]fenil]imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina	RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,47-1,94 (4H, m), 2,87-3,02 (2H, m), 3,89 (1H, t, J = 8,0 Hz), 3,96 (1H, dd, J = 8,6, 5,2 Hz), 4,62 (2H, d, J = 5,2 Hz), 4,64-4,73 (1H, m), 6,48 (1H, d, J = 9,7 Hz), 6,88 (1H, dd, J = 8,0, 4,0 Hz), 7,28-7,44 (6H, m), 7,58 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,70 (1H, d, J = 9,7 Hz), 7,76 (1H, s a), 7,81 (1H, s).
3	3	 N-Bencil-3-[4-[(3R)-pirrolidin-3-il]oxifenil]imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina	RMN ^1H (CDCl_3) δ : 2,00-2,21 (2H, m), 2,98-3,32 (4H, m), 4,59 (2H, d, J = 5,5 Hz), 4,71 (1H, t, J = 5,0 Hz), 4,91 (1H, t, J = 5,3 Hz), 6,47 (1H, d, J = 9,6 Hz), 6,90 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,29-7,43 (5H, m), 7,69 (1H, d, J = 9,6 Hz), 7,71 (1H, s), 7,87 (2H, d, J = 9,2 Hz). IEN-EM (m/z): 386 (M+H) $^+$.

(continuación)

Ejemplo	Ejemplo de Referencia	Estructura y nombre	Datos instrumentales
4	4	 N-Bencil-3-[3-[(3R)-pirrolidin-3-il]oxifenil]imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina	RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 1,92-2,08 (2H, m), 2,82-2,90 (1H, m), 2,95 (1H, dd, J = 12,8, 4,6 Hz), 3,12-3,23 (2H, m), 4,63 (2H, d, J = 5,0 Hz), 4,70 (1H, t, J = 5,0 Hz), 4,80-4,86 (1H, m), 6,49 (1H, d, J = 9,6 Hz), 6,83 (1H, dd, J = 8,5, 2,5 Hz), 7,27-7,42 (6H, m), 7,56 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,64 (1H, t, J = 2,1 Hz), 7,71 (1H, d, J = 9,6 Hz), 7,80 (1H, s).
5	5	 N-Bencil-3-[4-[[[(3R)-pirrolidin-3-il]metoxi]fenil]imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina	RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 2,01-2,12 (2H, m), 2,61-2,73 (1H, m), 2,93 (1H, dd, J = 11,5, 6,0 Hz), 2,99-3,17 (2H, m), 3,23 (1H, dd, J = 11,5, 8,7 Hz), 3,93 (1H, dd, J = 10,1, 7,3 Hz), 3,99 (1H, dd, J = 9,2, 6,0 Hz), 4,59 (2H, t, J = 5,0 Hz), 4,68 (1H, s a), 6,47 (1H, d, J = 10,1 Hz), 6,93 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,26-7,43 (5H, m), 7,70 (1H, d, J = 10,1 Hz), 7,72 (1H, s), 7,89 (2H, d, J = 8,7 Hz).

[Ejemplo 6]

N-Bencil-3-[4-[2-[(2S)-pirrolidin-2-il]etoxi]fenil]imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina



5 [Etapa 1]

N-Bencil-3-[4-[tercbutildimetilsilil]oxifenil]imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina

El compuesto del título (634 mg) se obtuvo mediante los mismos procedimientos que en la etapa 2 del Ejemplo 1 con el compuesto (606 mg) obtenido en la etapa 1 del Ejemplo 1 como material de partida usando ácido [4-[t-butildimetilsilil]oxifenil]borónico (327 mg).

10 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 0,24 (6H, s), 1,01 (9H, s), 4,59 (2H, d, J = 5,2 Hz), 4,70 (1H, t, J = 5,2 Hz), 6,46 (1H, d, J = 9,7 Hz), 6,86-6,89 (2H, m), 7,29-7,33 (1H, m), 7,36-7,39 (2H, m), 7,40-7,43 (2H, m), 7,68 (1H, d, J = 9,7 Hz), 7,72 (1H, s), 7,83-7,86 (2H, m).

IEN-EM (m/z): 431 (M+H)⁺.

[Etapa 2]

4-[6-(Bencilamino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]fenol

El compuesto (634 mg) obtenido en la etapa anterior 1 se disolvió en tetrahidrofurano (5 ml). A la solución, se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (solución 1,0 M en tetrahidrofurano, 1,5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadieron acetato de etilo y agua a la solución de reacción para separar las fases acuosa y orgánica. La fase orgánica se lavó con una solución salina saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. Se añadieron acetato de etilo y n-hexano al residuo obtenido, y el sólido se recogió por filtración para obtener el compuesto del título (439 mg).

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 4,47 (2H, d, J = 5,5 Hz), 6,73 (1H, d, J = 9,6 Hz), 6,75-6,79 (2H, m), 7,23-7,27 (1H, m), 7,33-7,37 (2H, m), 7,39-7,43 (2H, m), 7,61 (1H, t, J = 5,5 Hz), 7,67 (1H, s), 7,73 (1H, d, J = 9,6 Hz), 7,75-7,78 (2H, m), 9,54 (1H, s).

IEN-EM (m/z): 317 (M+H)⁺.

[Etapa 3]

(2S)-2-[2-[4-[6-(Bencilamino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]fenoxi]etil]pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

Se añadió diisopropiletilamina (575 µl) a una solución de ácido 2-[(2S)-1-terc-butoxicarbonilpirrolidin-2-il]acético (688 mg) en tetrahidrofurano (15 ml, y la mezcla se enfrió a -20 °C. Se le añadió cloroforniato de isobutilo (428 µl) y la mezcla se agitó a -20 °C durante 45 minutos. El sólido resultante se retiró por filtración y el sólido se lavó con tetrahidrofurano. Se añadió borohidruro sódico (227 mg) al filtrado y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. Después, se le añadió metanol (5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. Se añadieron acetato de etilo y agua a la solución de reacción para separar las fases acuosa y orgánica. La fase acuosa se sometió a extracción con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y después se concentraron a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano-acetato de etilo) para obtener (2S)-2-(2-hidroxietil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (606 mg).

El compuesto (150 mg) obtenido en la etapa anterior 2, (2S)-2-(2-hidroxietil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (153 mg), y cianometileno tributilfosforano (172 mg) se suspendieron en tolueno (8 ml) y la suspensión se calentó a reflujo durante 45 minutos. Se le añadió adicionalmente cianometileno tributilfosforano (86 mg) y la mezcla se calentó adicionalmente a reflujo durante 1 hora. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (diclorometano-metanol) para obtener el compuesto del título en forma de un producto en bruto, que se usó directamente en la siguiente reacción.

IEN-EM (m/z): 514 (M+H)⁺.

[Etapa 4]

N-Bencil-3-[4-[2-[(2S)-pirrolidin-2-il]etoxi]fenil]imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina

El producto en bruto obtenido en la etapa anterior 3 se disolvió en diclorometano (5 ml). A la solución, se le añadió una solución de ácido clorhídrico 4 N en dioxano (5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida. Se añadieron una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y diclorometano al residuo para separar las fases acuosa y orgánica. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (gel de sílice básico, diclorometano-metanol). Se añadió éter dietílico al residuo y el sólido se recogió por filtración para obtener el compuesto del título (110 mg).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,33-1,41 (1H, m), 1,71-1,83 (2H, m), 1,91-2,01 (3H, m), 2,86-2,91 (1H, m), 3,00-3,05 (1H, m), 3,21-3,27 (1H, m), 4,12 (2H, td, J = 6,3, 1,7 Hz), 4,59 (2H, d, J = 5,4 Hz), 4,74 (1H, t, J = 5,4 Hz), 6,46 (1H, d, J = 9,7 Hz), 6,92-6,96 (2H, m), 7,30-7,33 (1H, m), 7,36-7,42 (4H, m), 7,68 (1H, d, J = 9,7 Hz), 7,71 (1H, s), 7,86-7,89 (2H, m).

IEN-EM (m/z): 414 (M+H)⁺.

[Ejemplo 7]

2-[(2S)-2-[3-[6-(Bencilamino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]fenoxi]metil]pirrolidin-1-il]etanol



[Etapla 1]

2-[(2S)-2-[[3-[6-(Bencilamino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]fenoxi]metil]pirrolidin-1-il]etanol

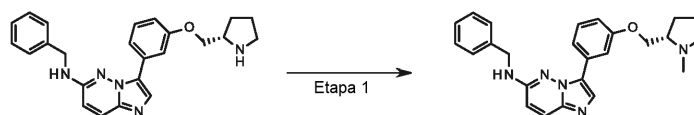
A una solución del compuesto (100 mg) obtenido en el Ejemplo 2 en diclorometano (5 ml), se añadieron trietilamina (0,07 ml) y 2-yodoetanol (0,024 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas y después se calentó a reflujo durante 7 horas. Se añadieron adicionalmente trietilamina (0,07 ml) y 2-yodoetanol (0,024 ml) a la solución de reacción y la mezcla se calentó adicionalmente a reflujo durante 2 horas. Después de un periodo de refrigeración, se añadió agua a la solución de reacción, seguido de la extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó con una solución salina saturada y después se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (gel

de sílice básico, cloroformo-metanol) para obtener el compuesto del título (55 mg).
 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,62-1,81 (3H, m), 1,94-2,05 (1H, m), 2,34 (1H, c, J = 8,3 Hz), 2,60 (1H, dt, J = 12,7, 3,6 Hz), 2,80 (1H, s a), 2,97-3,18 (3H, m), 3,52-3,65 (2H, m), 3,86 (1H, dd, J = 8,9, 6,2 Hz), 3,96 (1H, dd, J = 8,7, 5,5 Hz), 4,61 (2H, d, J = 5,5 Hz), 4,74 (1H, s a), 6,48 (1H, d, J = 9,6 Hz), 6,87 (1H, d, J = 9,2 Hz), 7,27-7,44 (5H, m), 7,56 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,70 (1H, dd, J = 9,4, 1,1 Hz), 7,80 (1H, s a), 7,82 (1H, s).

LEN-EM (m/z): 444 (M+H)⁺.

[Ejemplo 8]

N-Bencil-3-[3-[[[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]fenil]imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina



[Etapla 1]

N-Bencil-3-[3-[[[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]fenil]imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina

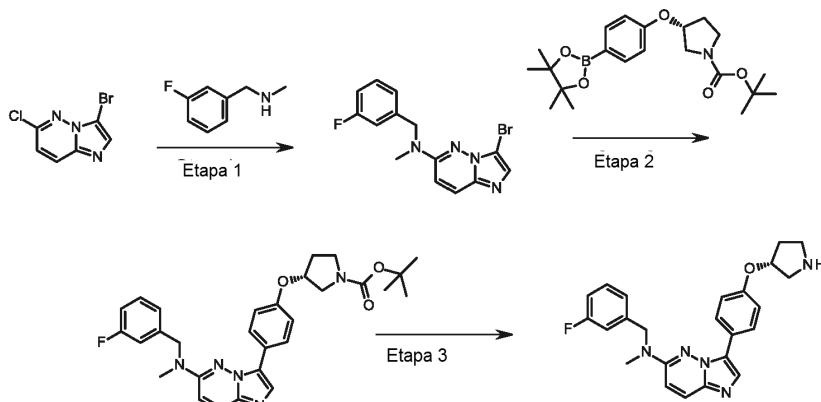
A una solución del compuesto (90 mg) obtenido en el Ejemplo 2 en tetrahidrofurano (10 ml), se añadieron una solución acuosa al 35 % de formaldehído (1 ml) y triacetoxiborohidruro sódico (72 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas. Se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico a la solución de reacción, seguido de la extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó con una solución salina saturada y después se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (gel de sílice básico, cloroformo-metanol) para obtener el compuesto del título (65 mg).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,64-1,83 (3H, m), 1,95-2,05 (1H, m), 2,27 (1H, td, J = 9,6, 7,3 Hz), 2,44 (3H, s), 2,60-2,67 (1H, m), 3,07 (1H, t, J = 8,9 Hz), 3,94 (1H, dd, J = 9,2, 5,7 Hz), 4,03 (1H, dd, J = 9,2, 5,7 Hz), 4,61 (2H, d, J = 5,2 Hz), 4,68 (1H, t, J = 5,2 Hz), 6,47 (1H, d, J = 9,7 Hz), 6,88 (1H, dd, J = 8,0, 3,4 Hz), 7,29-7,33 (2H, m), 7,37 (2H, t, J = 7,4 Hz), 7,42 (2H, d, J = 7,4 Hz), 7,58 (1H, dd, J = 6,9, 1,7 Hz), 7,69 (1H, d, J = 9,2 Hz), 7,76 (1H, t, J = 2,0 Hz), 7,81 (1H, s).

LEN-EM (m/z): 414 (M+H)⁺.

[Ejemplo 9]

N-[(3-Fluorofenil)metil]-N-metil-3-[4-[(3R)-pirrolidin-3-il]oxifenil]imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina



[Etapa 1]

3-Bromo-N-[(3-fluorofenil)metil]-N-metilimidazo[1,2-b]piridazin-6-amina

El compuesto del título (4,04 g) se obtuvo mediante los mismos procedimientos que en la etapa 1 del Ejemplo 1 usando 1-(3-fluorofenil)-N-metil-metanamina en lugar de fenilmetanamina.

5 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 3,20 (3H, s), 4,76 (2H, s), 6,72 (1H, d, J = 9,7 Hz), 6,95-7,00 (1H, m), 7,03-7,06 (1H, m), 7,10-7,11 (1H, m), 7,28-7,34 (1H, m), 7,53 (1H, s), 7,66 (1H, d, J = 9,7 Hz).

[Etapa 2]

(3R)-3-[4-[6-[(3-Fluorofenil)metil-metilamino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]fenoxi]pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

10 El compuesto del título (276 mg) se obtuvo mediante los mismos procedimientos que en la etapa 2 del Ejemplo 1 usando el compuesto (250 mg) obtenido en la etapa anterior 1 y el compuesto (371 mg) obtenido en el Ejemplo de Referencia 3.

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,47 (9H, s), 2,10-2,23 (2H, m), 3,49-3,67 (4H, m), 4,74 (2H, s), 4,93 (1H, s a), 6,75 (1H, d, J = 9,7 Hz), 6,90 (2H, d, J = 8,6 Hz), 6,95-7,01 (2H, m), 7,04-7,06 (1H, m), 7,29-7,34 (1H, m), 7,75 (2H, d, J = 10,3 Hz), 7,87-7,91 (2H, m).

15 [Etapa 3]

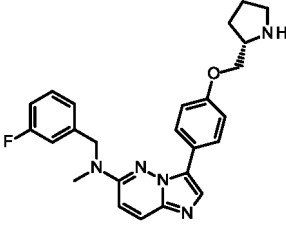
N-[(3-Fluorofenil)metil]-N-metil-3-[4-[(3R)-pirrolidin-3-il]oxifenil]imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina

El compuesto del título (241 mg) se obtuvo mediante los mismos procedimientos que en la etapa 3 del Ejemplo 1 con el compuesto (276 mg) obtenido en la etapa anterior 2 como material de partida.

20 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,94-2,06 (1H, m), 2,09-2,16 (1H, m), 2,74-2,95 (2H, m), 3,02-3,22 (2H, m), 3,23 (3H, s), 4,74 (2H, s), 4,83-4,89 (1H, m), 6,72-6,75 (1H, m), 6,86-6,90 (2H, m), 6,95-6,99 (2H, m), 7,04-7,06 (1H, m), 7,27-7,33 (1H, m), 7,74-7,76 (2H, m), 7,88 (2H, d, J = 9,2 Hz).

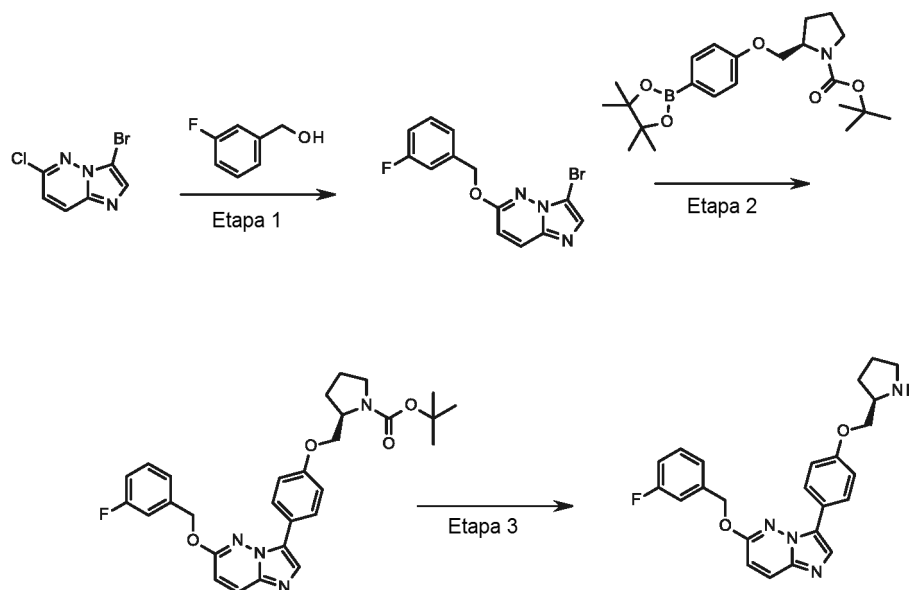
El siguiente compuesto se obtuvo mediante los mismos procedimientos que en el Ejemplo 9 con el compuesto obtenido en la etapa 1 del Ejemplo 9 como material de partida usando el compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia.

25 [Tabla 10]

Ejemplo	Ejemplo de Referencia	Estructura y nombre	Datos instrumentales
10	1	 N-[(3-Fluorofenil)metil]-N-metil-3-[4-[[2S]-pirrolidin-2-il]metoxi]fenil]imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina	RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,54-1,61 (1H, m), 1,72-1,87 (2H, m), 1,93-1,99 (1H, m), 2,93-2,98 (1H, m), 3,02-3,07 (1H, m), 3,22 (3H, s), 3,50-3,56 (1H, m), 3,90 (1H, dd, J = 9,2, 6,9 Hz), 3,97 (1H, dd, J = 9,2, 5,2 Hz), 4,73 (2H, s), 6,73 (1H, d, J = 9,7 Hz), 6,92-6,98 (4H, m), 7,03-7,06 (1H, m), 7,28-7,34 (1H, m), 7,72-7,76 (2H, m), 7,89 (2H, d, J = 8,6 Hz).

[Ejemplo 11]

6-[(3-Fluorofenil)metoxi]-3-[4-[(2R)-pirrolidin-2-il]metoxi]fenil]imidazo[1,2-b]piridazina



[Etapa 1]

5 3-Bromo-6-[(3-fluorofenil)metoxi]imidazo[1,2-b]piridazina

A una solución de 3-fluorobencil alcohol (0,59 g) en N,N-dimetilformamida (20 ml), se añadió hidruro sódico (en aceite al 55 %, 0,26 g) en refrigeración con hielo y la mezcla se agitó a la misma temperatura de antes durante 10 minutos. Se añadió 3-bromo-6-cloroimidazo[1,2-b]piridazina (1 g) a la solución de reacción y la mezcla se agitó a la misma temperatura de antes durante 1 hora. Se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio a la solución de reacción, seguido de la extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y una solución salina saturada en este orden y después se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se lavó con n-hexano para obtener el compuesto del título (1,2 g).
 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 5,45 (2H, s), 6,78 (1H, d, J = 9,6 Hz), 7,02-7,08 (1H, m), 7,25-7,40 (3H, m), 7,61 (1H, s), 7,79 (1H, d, J = 9,6 Hz).

[Etapa 2]

(2R)-2-[4-[6-[(3-Fluorofenil)metoxi]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]fenoxi]metil]pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

Se añadieron 1,4-dioxano (10 ml) y agua (5 ml) al compuesto (0,26 g) obtenido en la etapa anterior 1, el compuesto (0,4 g) obtenido en el Ejemplo de Referencia 6, carbonato sódico (0,13 g) y un aducto de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio (II)-diclorometano (68 mg) y la mezcla se calentó a reflujo durante 1,5 horas en una atmósfera de nitrógeno. Después de un periodo de refrigeración, se añadió agua a la solución de reacción y la mezcla se sometió a extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó con una solución salina saturada y después se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano-acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (0,35 g).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,49 (9H, s), 1,85-2,13 (4H, m), 3,32-3,49 (2H, m a), 3,83-4,03 (1H, m a), 4,14-4,29 (2H, m), 5,40 (2H, s), 6,77 (1H, d, J = 9,6 Hz), 7,00-7,06 (3H, m), 7,19 (1H, d, J = 9,6 Hz), 7,25 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,34-7,41 (1H, m), 7,79-7,89 (4H, m).

[Etapa 3]

6-[(3-Fluorofenil)metoxi]-3-[4-[(2R)-pirrolidin-2-il]metoxi]fenil]imidazo[1,2-b]piridazina

A una solución del compuesto (0,35 g) obtenido en la etapa anterior 2 en diclorometano (10 ml), se añadió ácido trifluoroacético (3 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. Se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico a la solución de reacción, seguido de la extracción con cloroformo. El extracto se lavó con una solución salina saturada y después se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida. Se añadió acetato de etilo al residuo obtenido y los depósitos se recogieron por filtración para obtener el compuesto del título (65 mg).

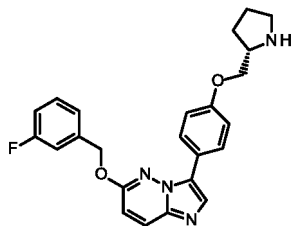
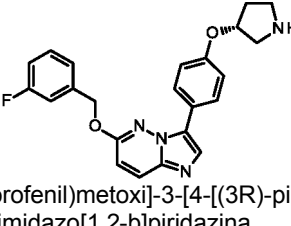
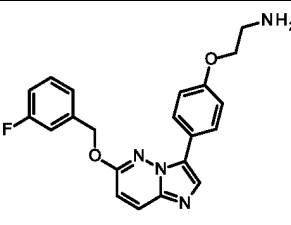
RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,83-2,21 (5H, m), 3,23-3,36 (2H, m), 3,84-3,92 (1H, m), 4,21-4,25 (2H, m), 5,35 (2H, s), 6,76

(1H, d, J = 9,6 Hz), 7,00-7,06 (3H, m), 7,17 (1H, d, J = 9,6 Hz), 7,23 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,37 (1H, td, J = 7,9, 5,8 Hz), 7,76 (1H, s), 7,81 (2H, d, J = 9,5 Hz), 7,86 (1H, d, J = 9,6 Hz).

Los siguientes compuestos se obtuvieron mediante los mismos procedimientos que en el Ejemplo 11 con el compuesto obtenido en la etapa 1 del Ejemplo 11 como material de partida usando los compuestos obtenidos en los Ejemplos de Referencia.

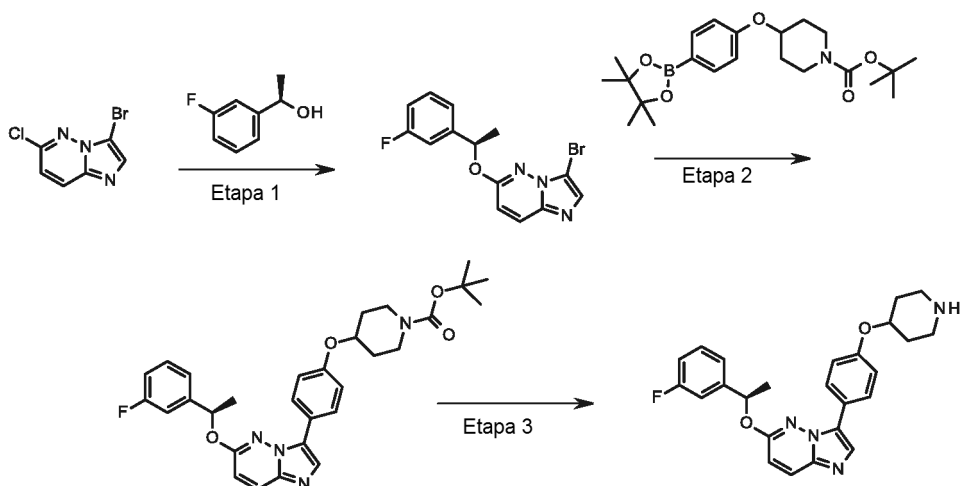
5

[Tabla 11]

Ejemplo n.º	N.º de Ejemplo de Referencia	Estructura y nombre	Datos instrumentales
12	1	 6-[(3-Fluorofenil)metoxi]-3-[4-[(2S)-pirrolidin-2-il]metoxi]fenil]imidazo[1,2-b]piridazina	RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 1,69-2,12 (5H, m), 3,06-3,21 (2H, m), 3,66-3,74 (1H, m), 4,03-4,13 (2H, m), 5,38 (2H, s), 6,77 (1H, d, J = 9,6 Hz), 7,00-7,06 (3H, m), 7,18 (1H, d, J = 9,6 Hz), 7,24 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,37 (1H, td, J = 7,9, 5,8 Hz), 7,79 (1H, s), 7,82 (2H, d, J = 9,5 Hz), 7,86 (1H, d, J = 9,6 Hz).
13	3	 6-[(3-Fluorofenil)metoxi]-3-[4-[(3R)-pirrolidin-3-il]oxifenil]imidazo[1,2-b]piridazina	RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 1,78 (1H, s a), 2,02-2,21 (2H, m), 2,96-3,03 (1H, m), 3,12 (1H, dd, J = 12,4, 4,6Hz), 3,20-3,31 (2H, m), 4,93 (1H, t, J = 5,3 Hz), 5,40 (2H, s), 6,78 (1H, d, J = 9,6 Hz), 6,97 (2H, d, J = 9,2 Hz), 7,05 (1H, td, J = 8,5, 2,0 Hz), 7,19 (1H, d, J = 9,2 Hz), 7,24 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,37 (1H, td, J = 8,0, 6,0 Hz), 7,81 (1H, s), 7,83 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,87 (1H, d, J = 9,2 Hz).
14	7	 2-[4-[6-[(3-Fluorofenil)metoxi]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]fenoxi]etanamina	RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 1,60 (2H, s a), 3,14 (2H, t, J = 5,0 Hz), 4,08 (2H, t, J = 4,6 Hz), 5,40 (2H, s), 6,78 (1H, d, J = 9,6 Hz), 7,00-7,07 (3H, m), 7,19 (1H, d, J = 9,6 Hz), 7,24 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,38 (1H, td, J = 7,9, 5,8 Hz), 7,81 (1H, s), 7,84 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,87 (1H, d, J = 9,6 Hz).

[Ejemplo 15]

6-[(1R)-1-(3-Fluorofenil)etoxi]-3-[4-(4-piperidiloxi)fenil]imidazo[1,2-b]piridazina



[Etapa 1]

3-Bromo-6-[(1R)-1-(3-fluorofenil)etoxi]imidazo[1,2-b]piridazina

El compuesto del título (3,3 g) se obtuvo mediante los mismos procedimientos que en la etapa 1 del Ejemplo 11 usando (1R)-1-(3-fluorofenil)etanol (1,54 g) en lugar de 3-fluorobencil alcohol.

5 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,72 (3H, d, J = 6,4 Hz), 6,12 (1H, c, J = 6,4 Hz), 6,73 (1H, d, J = 10,1 Hz), 6,93-7,01 (1H, m), 7,22-7,34 (3H, m), 7,55 (1H, s), 7,74 (1H, d, J = 9,2 Hz).

[Etapa 2]

4-[4-[6-[(1R)-1-(3-Fluorofenil)etoxi]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]fenoxi]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

10 Se añadieron 1,4-dioxano (10 ml) y agua (5 ml) al compuesto (200 mg) obtenido en la etapa anterior 1, el compuesto (290 mg) obtenido en el Ejemplo de Referencia 8, carbonato sódico (73 mg) y un aducto de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio (II)-diclorometano (49 mg) y la mezcla se calentó a reflujo durante 1 hora en una atmósfera de nitrógeno. Después de un periodo de refrigeración, se añadió agua a la solución de reacción y la mezcla se sometió a extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó con una solución salina saturada y después se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo

15 obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano-acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (240 mg).
 20 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,49 (9H, s), 1,68 (3H, d, J = 6,4 Hz), 1,76-1,88 (2H, m a), 1,94-2,04 (2H, m), 3,35-3,43 (2H, m), 3,72-3,80 (2H, m), 4,53-4,59 (1H, m), 5,92 (1H, c, J = 6,6 Hz), 6,76 (1H, d, J = 9,6 Hz), 6,95-7,02 (3H, m), 7,13 (1H, dt, J = 9,6, 1,8 Hz), 7,20 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,34 (1H, td, J = 7,8, 6,0 Hz), 7,62 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,74 (1H, s), 7,83 (1H, d, J = 9,6 Hz).

[Etapa 3]

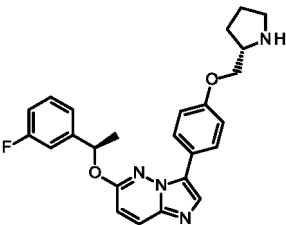
6-[(1R)-1-(3-Fluorofenil)etoxi]-3-[4-(4-piperidiloxi)fenil]imidazo[1,2-b]piridazina

25 A una solución del compuesto (240 mg) obtenido en la etapa anterior 2 en diclorometano (10 ml), se añadió ácido trifluoroacético (2 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico a la solución de reacción, seguido de la extracción con cloroformo. El extracto se lavó con una solución salina saturada y después se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida. Se añadió acetato de etilo al residuo obtenido y los depósitos se recogieron por filtración para obtener el compuesto del título (20 mg).

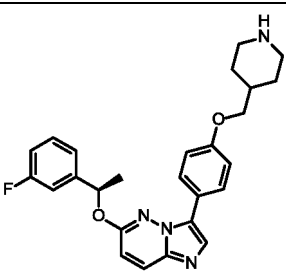
30 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,68 (3H, d, J = 6,4 Hz), 1,85 (1H, s a), 2,08-2,18 (2H, m a), 2,25-2,35 (2H, m a), 3,19-3,28 (2H, m), 3,40 (2H, t, J = 10,3 Hz), 4,70 (1H, s a), 5,91 (1H, c, J = 6,9 Hz), 6,78 (1H, d, J = 10,1 Hz), 6,94-7,02 (3H, m), 7,12 (1H, d, J = 9,2 Hz), 7,21 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,31-7,39 (1H, m), 7,63 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,74 (1H, s), 7,84 (1H, d, J = 9,6 Hz).

35 Los siguientes compuestos se obtuvieron mediante los mismos procedimientos que en el Ejemplo 15 con el compuesto obtenido en la etapa 1 del Ejemplo 15 como material de partida usando los compuestos obtenidos en los Ejemplos de Referencia.

[Tabla 12]

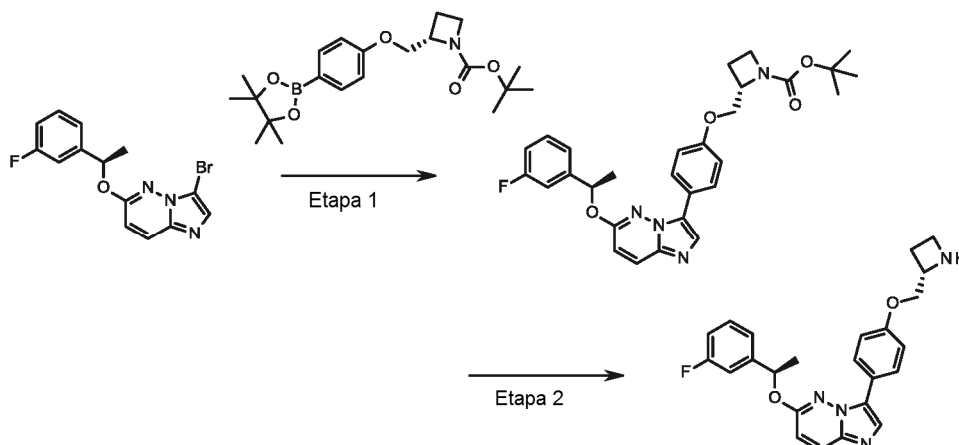
Ejemplo	Ejemplo de Referencia	Estructura y nombre	Datos instrumentales
16	1	 6-[(1R)-1-(3-Fluorofenil)etoxi]-3-[4-[(2S)-piperidin-2-il]metoxi]fenil]imidazo[1,2-b]piridazina	RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 1,58-2,04 (5H, m), 1,67 (3H, d, J = 6,9 Hz), 2,96-3,12 (2H, m), 3,55-3,62 (1H, m), 3,95 (1H, dd, J = 9,2, 6,9 Hz), 4,02 (1H, dd, J = 9,2, 5,0 Hz), 5,93 (1H, c, J = 6,7 Hz), 6,76 (1H, d, J = 9,2 Hz), 6,95-7,01 (3H, m), 7,14 (1H, d, J = 9,6 Hz), 7,20 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,30-7,39 (1H, m), 7,62 (2H, d, J = 9,3 Hz), 7,73 (1H, s), 7,83 (1H, d, J = 9,6 Hz).

(continuación)

Ejemplo	Ejemplo de Referencia	Estructura y nombre	Datos instrumentales
17	25	 6-[(1R)-1-(3-Fluorofenil)etoxi]-3-[4-(4-piperidilmetoxi)fenil]imidazo[1,2-b]piridazina	RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 1,68 (3H, d, J = 6,3 Hz), 1,88 (2H, c, J = 11,8 Hz), 2,11-2,19 (3H, m), 2,98 (2H, dd, J = 12,9, 10,6 Hz), 3,61 (2H, d, J = 12,6 Hz), 3,95 (2H, d, J = 5,7 Hz), 5,92 (1H, c, J = 6,7 Hz), 6,77 (1H, d, J = 9,7 Hz), 6,93-7,01 (3H, m), 7,13 (1H, dt, J = 9,5, 1,7 Hz), 7,21 (1H, d, J = 7,4 Hz), 7,35 (1H, td, J = 8,0, 5,7 Hz), 7,61-7,63 (2H, m), 7,74 (1H, s), 7,84 (1H, d, J = 9,7 Hz). IEN-EM (m/z): 447 (M+H) ⁺ .

[Ejemplo 18]

Clorhidrato de 3-[4-[(2S)-azetidin-2-il]metoxi]fenil]-6-[(1R)-1-(3-fluorofenil)etoxi]imidazo[1,2-b]piridazina



5 [Etapa 1]

(2S)-2-[4-[6-[(1R)-1-(3-Fluorofenil)etoxi]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]fenoxi]metil]azetidin-1-carboxilato de terc-butilo

Se añadieron 1,4-dioxano (20 ml) y agua (10 ml) al compuesto (0,8 g) obtenido en la etapa 1 del Ejemplo 15, el compuesto (1,1 g) obtenido en el Ejemplo de Referencia 26, carbonato sódico (0,38 g) y un aducto de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II)-diclorometano (0,19 g), y la mezcla se calentó a reflujo durante 40 minutos en una atmósfera de nitrógeno. Después de un periodo de refrigeración, se añadió agua a la solución de reacción y la mezcla se sometió a extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó con una solución salina saturada y después se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano-acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (0,85 g).

10 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,45 (9H, s), 1,68 (3H, d, J = 6,0 Hz), 3,89-3,99 (2H, m), 3,89-3,99 (2H, m), 4,20 (1H, dd, J = 10,0, 2,7 Hz), 4,34 (1H, s), 4,52-4,61 (1H, m), 5,94 (1H, c, J = 6,7 Hz), 6,76 (1H, d, J = 9,7 Hz), 6,95-7,03 (3H, m), 7,14 (1H, dt, J = 9,7, 2,1 Hz), 7,21 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,35 (1H, td, J = 8,0, 5,8 Hz), 7,64 (2H, d, J = 9,7 Hz), 7,75 (1H, s), 7,83 (1H, d, J = 9,7 Hz).

[Etapa 2]

20 Clorhidrato de 3-[4-[(2S)-azetidin-2-il]metoxi]fenil]-6-[(1R)-1-(3-fluorofenil)etoxi]imidazo[1,2-b]piridazina

A una solución del compuesto (0,85 g) obtenido en la etapa anterior 1 en diclorometano (10 ml), se añadió ácido trifluoroacético (3 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico a la solución de reacción, seguido de la extracción con cloroformo. El extracto se lavó con una solución salina saturada y después se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida. Una solución de ácido clorhídrico 2 N en etanol (5 ml) se añadió al residuo obtenido y la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en etanol. A la solución, se añadió acetato de etilo y los depósitos se recogieron por filtración para obtener el compuesto del título (0,61 g).

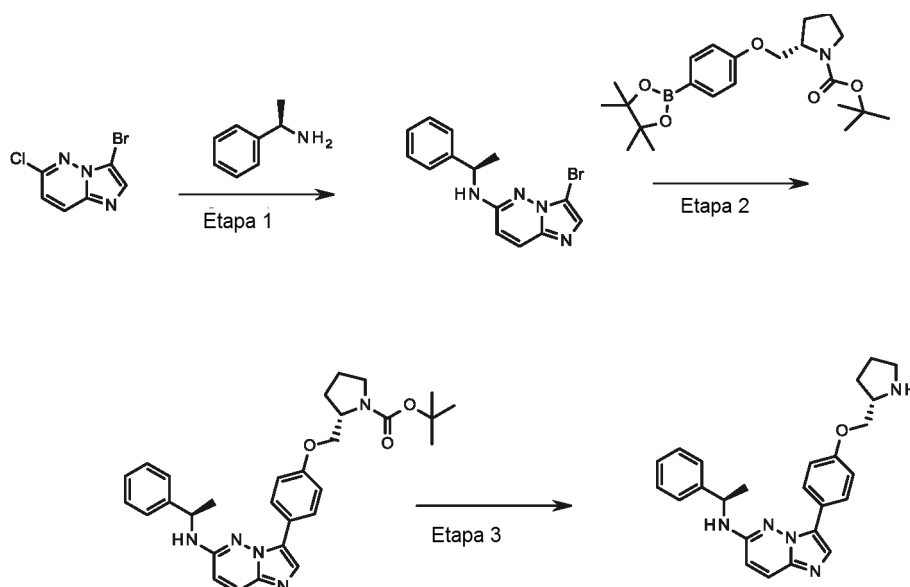
25

RMN ^1H (DMSO-d_6) δ : 1,68 (3H, d, $J = 6,7$ Hz), 2,37-2,60 (2H, m), 3,88-4,01 (3H, m), 4,35 (1H, dd, $J = 10,9, 3,6$ Hz), 4,45-4,54 (1H, m), 4,77 (1H, s a), 6,04 (1H, c, $J = 6,4$ Hz), 7,11-7,17 (3H, m), 7,34 (2H, d, $J = 7,9$ Hz), 7,40 (1H, d, $J = 9,7$ Hz), 7,43-7,50 (1H, m), 7,85 (2H, d, $J = 8,5$ Hz), 8,32 (1H, d, $J = 10,3$ Hz), 8,38 (1H, s), 9,34 (1H, s a), 9,52 (1H, s a).

5 IEN-EM (m/z): 419 ($M+H$) $^+$.

[Ejemplo 19]

N-[(1R)-1-Feniletil]-3-[4-[[[(2S)-pirrolidin-2-il]metoxi]fenil]imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina



[Etapa 1]

10 3-Bromo-N-[(1R)-1-feniletil]imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina

El compuesto del título (1,07 g) se obtuvo mediante los mismos procedimientos que en la etapa 1 del Ejemplo 1 usando (1R)-1-feniletanamina (0,71 ml) en lugar de fenilmetanamina. RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,62 (3H, s), 4,83 (1H, d, $J = 6,3$ Hz), 5,01-5,07 (1H, m), 6,40 (1H, t, $J = 4,6$ Hz), 7,27 (1H, tt, $J = 7,4, 1,6$ Hz), 7,35 (2H, td, $J = 7,7, 3,2$ Hz), 7,45 (3H, td, $J = 4,6, 2,1$ Hz), 7,55 (1H, d, $J = 9,7$ Hz).

15 [Etapa 2]

(2S)-2-[[4-[6-[(1R)-1-Feniletil]amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]fenoxi]metil]pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

Se añadieron 1,4-dioxano (20 ml) y agua (10 ml) al compuesto (0,72 g) obtenido en la etapa anterior 1, el compuesto (1,1 g) obtenido en la etapa 2 del Ejemplo de Referencia 1, carbonato sódico (0,36 g) y un aducto de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropalladio (II)-diclorometano (185 mg) y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas en una atmósfera de nitrógeno. Después de un periodo de refrigeración, se añadió agua a la solución de reacción y la mezcla se sometió a extracción con cloroformo. El extracto se lavó con una solución salina saturada y después se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano-acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (0,85 g).

25 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,50 (9H, s), 1,59 (3H, d, $J = 6,0$ Hz), 1,87-2,12 (4H, m), 3,42-3,45 (2H, m), 3,78-4,27 (3H, m), 4,68 (1H, d, $J = 5,4$ Hz), 4,96 (1H, c, $J = 6,3$ Hz), 6,45 (1H, d, $J = 10,3$ Hz), 6,89-6,98 (2H, m), 7,22-7,44 (5H, m), 7,62-7,71 (4H, m).

[Etapa 3]

N-[(1R)-1-Feniletil]-3-[4-[[[(2S)-pirrolidin-2-il]metoxi]fenil]imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina

30 A una solución del compuesto (0,85 g) obtenido en la etapa anterior 2 en diclorometano (10 ml), se añadió ácido trifluoroacético (3 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico a la solución de reacción, seguido de la extracción con cloroformo. El extracto se lavó con una solución salina saturada y después se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida. Se añadió cloroformo al residuo obtenido y los depósitos se recogieron por filtración para obtener el compuesto del título (0,3 g).

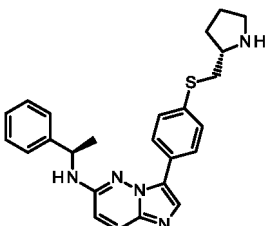
35

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,49 (3H, d, $J = 6,7$ Hz), 1,74-1,83 (1H, m), 1,88-2,05 (2H, m), 2,12-2,20 (1H, m), 3,17-3,35 (3H, m), 3,88-3,98 (1H, m), 4,18 (1H, s a), 4,32 (1H, dd, $J = 10,9, 3,6$ Hz), 4,80-4,88 (1H, m), 6,78 (1H, d, $J = 9,1$ Hz), 6,99 (2H, d, $J = 9,1$ Hz), 7,21 (1H, t, $J = 7,9$ Hz), 7,36 (2H, t, $J = 7,6$ Hz), 7,43 (2H, d, $J = 6,7$ Hz), 7,65 (1H, s a), 7,74 (2H, t, $J = 4,8$ Hz), 7,83 (2H, d, $J = 9,1$ Hz).

5 IEN-EM (m/z): 414 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

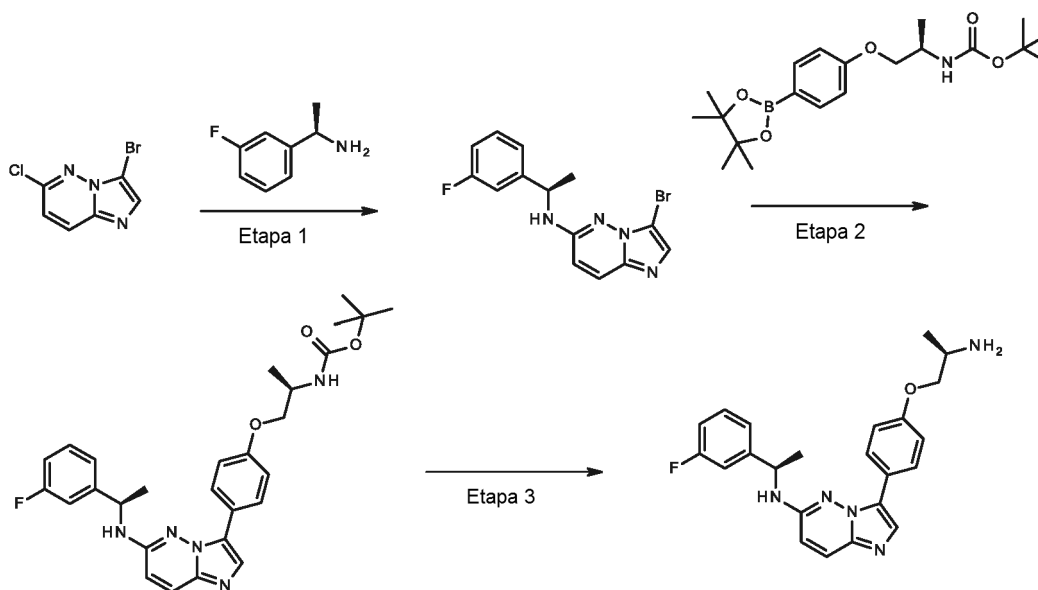
El siguiente compuesto se obtuvo mediante los mismos procedimientos que en el Ejemplo 19 con el compuesto obtenido en la etapa 1 del Ejemplo 19 como material de partida usando el compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia.

[Tabla 13]

Ejemplo	Ejemplo de Referencia	Estructura y nombre	Datos instrumentales
20	51	 N-[(1R)-1-Feniletil]-3-[4-[(2S)-pirrolidin-2-il]metilsulfanil]fenilimidazo[1,2-b]piridazin-6-amina	RMN ^1H (CDCl_3) δ: 1,47-1,57 (1H, m), 1,59 (3H, d, $J = 6,7$ Hz), 1,71-2,03 (4H, m), 2,89-2,96 (1H, m), 3,01-3,12 (3H, m), 3,31-3,38 (1H, m), 4,73 (1H, d, $J = 5,4$ Hz), 4,92-4,99 (1H, m), 6,48 (1H, d, $J = 9,7$ Hz), 7,26-7,44 (7H, m), 7,66 (1H, d, $J = 9,1$ Hz), 7,69 (2H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,72 (1H, s). IEN-EM (m/z): 431 ($\text{M}+\text{H}$)$^+$.

10 [Ejemplo 21]

3-[4-[(2R)-2-Aminopropoxi]fenil]-N-[(1R)-1-(3-fluorofenil)etil]imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina



[Etapa 1]

3-Bromo-N-[(1R)-1-(3-fluorofenil)etil]imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina

15 El compuesto del título (0,59 g) se obtuvo mediante los mismos procedimientos que en la etapa 1 del Ejemplo 1 usando (1R)-1-(3-fluorofenil)etanamina (0,39 g) en lugar de fenilmetanamina.

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,61 (3H, d, $J = 6,9$ Hz), 4,83 (1H, d, $J = 6,3$ Hz), 5,01-5,06 (1H, m), 6,42 (1H, d, $J = 9,7$ Hz), 6,93-6,97 (1H, m), 7,17 (1H, dt, $J = 9,9, 2,1$ Hz), 7,24 (1H, d, $J = 7,4$ Hz), 7,30 (1H, td, $J = 7,9, 5,9$ Hz), 7,46 (1H, s), 7,57 (1H, t, $J = 4,6$ Hz).

20

[Etapa 2]

N-[(1R)-2-[4-[6-[[[(1R)-1-(3-Fluorofenil)etil]amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]fenoxi]-1-metiletil]carbamato de terc-butilo

Se añadieron 1,4-dioxano (25 ml) y agua (5 ml) al compuesto (0,34 g) obtenido en la etapa anterior 1, el compuesto (0,39 g) obtenido en el Ejemplo de Referencia 15, carbonato potásico (0,55 g) y un aducto de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II)-diclorometano (81 mg), y la mezcla se calentó a reflujo durante 1,5 horas en una atmósfera de nitrógeno. Después de un periodo de refrigeración, se añadió agua a la solución de reacción, seguido de la extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó con una solución salina saturada y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo-metanol) para obtener el compuesto del título (0,39 g).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,33 (3H, d, J = 6,7 Hz), 1,48 (9H, s), 1,57 (3H, d, J = 6,7 Hz), 3,99 (2H, d, J = 3,6 Hz), 4,10-4,13 (1H, m), 4,68 (1H, d, J = 4,8 Hz), 4,83 (1H, s a), 4,92 (1H, dc, J = 4,8, 6,7 Hz), 6,47 (1H, d, J = 9,7 Hz), 6,90 (2H, d, J = 9,1 Hz), 6,97 (1H, td, J = 8,5, 2,4 Hz), 7,11-7,14 (1H, m), 7,20 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,36 (1H, td, J = 7,9, 6,0 Hz), 7,61-7,62 (2H, m), 7,67 (2H, d, J = 9,7 Hz).

[Etapa 3]

3-[4-[(2R)-2-Aminopropoxi]fenil]-N-[(1R)-1-(3-fluorofenil)etil]imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina

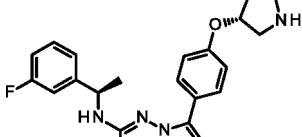
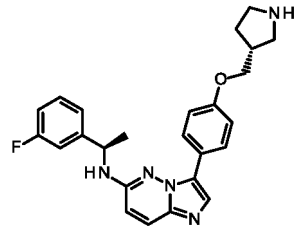
A una solución del compuesto (0,39 g) obtenido en la etapa anterior 1 en metanol (3 ml), se añadió una solución de ácido clorhídrico 4 N en 1,4-dioxano (8 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 40 minutos. La solución de reacción se concentró a presión reducida. Se añadió una solución acuosa 1 N de hidróxido sódico se añadió al residuo obtenido, seguido de la extracción con cloroformo-metanol. El extracto se lavó con una solución salina saturada y después se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (gel de sílice básico, cloroformo-metanol) para obtener el compuesto del título (0,09 g).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,21 (3H, d, J = 6,7 Hz), 1,57 (3H, d, J = 6,7 Hz), 3,37-3,41 (1H, m), 3,75 (1H, dd, J = 9,1, 7,9 Hz), 3,93 (1H, dd, J = 9,1, 4,2 Hz), 4,67 (1H, d, J = 4,8 Hz), 4,92 (1H, dc, J = 4,8, 6,7 Hz), 6,47 (1H, d, J = 9,7 Hz), 6,89-6,92 (2H, m), 6,97 (1H, td, J = 8,5, 3,2 Hz), 7,11-7,14 (1H, m), 7,20 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,30-7,37 (1H, m), 7,60-7,63 (2H, m), 7,67 (2H, d, J = 8,5 Hz). RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 1,08 (3H, d, J = 6,0 Hz), 1,48 (3H, d, J = 7,3 Hz), 1,65 (2H, s a), 3,12-3,21 (1H, m), 4,19-4,19 (2H, m), 4,80-4,89 (1H, m), 6,77 (1H, d, J = 9,7 Hz), 6,93 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,03 (1H, td, J = 8,5, 2,2 Hz), 7,22-7,29 (2H, m), 7,37-7,44 (1H, m), 7,62 (1H, d, J = 6,0 Hz), 7,70-7,77 (4H, m).

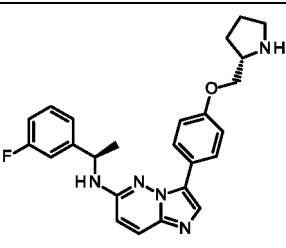
LEN-EM (m/z): 406 (M+H)⁺.

Los siguientes compuestos se obtuvieron mediante los mismos procedimientos que en el Ejemplo 21 con el compuesto obtenido en la etapa 1 del Ejemplo 21 como material de partida usando los compuestos obtenidos en los Ejemplos de Referencia.

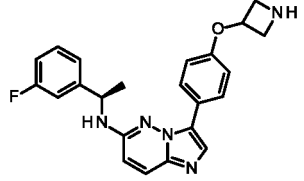
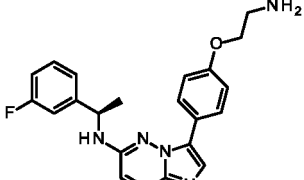
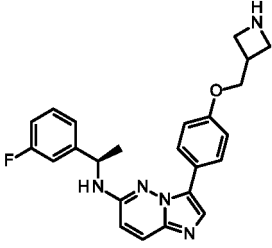
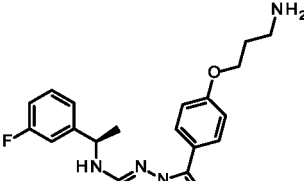
[Tabla 14-1]

Ejemplo	Ejemplo de Referencia	Estructura y nombre	Datos instrumentales
22	3	 N-[(1R)-1-(3-Fluorofenil)etil]-3-[4-[(3R)-pirrolidin-3-il]oxifenil]imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina	RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 1,57 (3H, d, J = 6,9 Hz), 1,96-2,05 (1H, m), 2,10-2,19 (1H, m), 2,93-2,95 (1H, m), 3,07 (1H, dd, J = 12,6, 5,2 Hz), 3,19-3,26 (2H, m), 4,74 (1H, d, J = 5,2 Hz), 4,87-4,95 (2H, m), 6,48 (1H, d, J = 9,7 Hz), 6,86 (2H, d, J = 8,6 Hz), 6,97 (1H, td, J = 8,2, 2,1 Hz), 7,12 (1H, d, J = 9,7 Hz), 7,20 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,33 (1H, td, J = 7,9, 5,9 Hz), 7,59 (2H, dd, J = 9,5, 2,6 Hz), 7,65 (1H, s), 7,67 (1H, d, J = 9,7 Hz).
23	5	 N-[(1R)-1-(3-Fluorofenil)etil]-3-[4-[(3R)-pirrolidin-3-il]metoxifenil]imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina	RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 1,56 (3H, d, J = 6,9 Hz), 1,64-1,66 (1H, m), 2,05-2,07 (1H, m), 2,60-2,73 (1H, m), 2,89-2,91 (1H, m), 2,99-3,02 (1H, m), 3,09-3,11 (1H, m), 3,21 (1H, dd, J = 11,2, 7,7 Hz), 3,90-4,02 (2H, m), 4,75 (1H, d, J = 5,2 Hz), 4,89-4,94 (1H, m), 6,47 (1H, d, J = 9,2 Hz), 6,89 (2H, d, J = 8,6 Hz), 6,96 (1H, td, J = 8,2, 2,3 Hz), 7,12 (1H, d, J = 9,7 Hz), 7,20 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,34 (1H, td, J = 7,9, 5,9 Hz), 7,61 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,65 (1H, s), 7,67 (1H, d, J = 9,7 Hz).

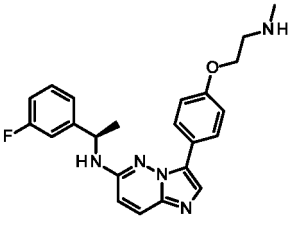
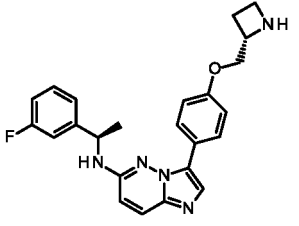
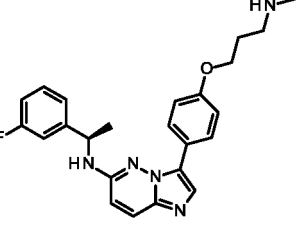
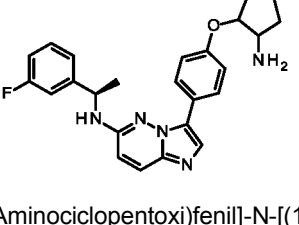
(continuación)

Ejemplo	Ejemplo de Referencia	Estructura y nombre	Datos instrumentales
24	1	 N-[(1R)-1-(3-Fluorofenil)etil]-3-[4-[[[(2S)-pirrolidin-2-il]metoxi]fenil]imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina	RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,56 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,58-1,63 (1H, m), 1,78-1,86 (2H, m), 1,93-2,01 (1H, m), 2,96 (1H, dt, J = 10,7, 7,1 Hz), 3,02-3,08 (1H, m), 3,53-3,56 (1H, m), 3,91 (1H, dd, J = 9,2, 6,8 Hz), 3,98 (1H, dd, J = 9,2, 5,1 Hz), 4,67 (1H, d, J = 5,1 Hz), 4,92 (1H, dc, J = 5,1, 6,6 Hz), 6,45 (1H, d, J = 9,8 Hz), 6,88-6,91 (2H, m), 6,93-6,98 (1H, m), 7,09-7,12 (1H, m), 7,19 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,33 (1H, td, J = 8,0, 5,9 Hz), 7,58-7,61 (2H, m), 7,66 (2H, d, J = 9,0 Hz). RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 1,42-1,52 (1H, m), 1,48 (3H, d, J = 6,7 Hz), 1,60-1,77 (2H, m), 1,83-1,91 (1H, m), 2,77-2,88 (2H, m), 3,36-3,44 (1H, m), 3,84 (2H, d, J = 6,0 Hz), 4,80-4,88 (1H, m), 6,76 (1H, d, J = 9,1 Hz), 6,92 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,03 (1H, td, J = 8,6, 2,2 Hz), 7,22-7,29 (2H, m), 7,36-7,43 (1H, m), 7,62 (1H, d, J = 6,0 Hz), 7,71-7,77 (4H, m). IEN-EM (m/z): 432 (M+H)⁺.

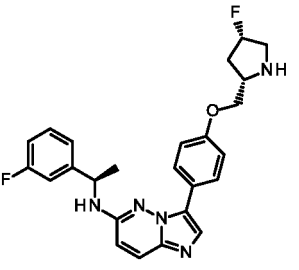
[Tabla 14-2]

25	27	 3-[4-(Azetidin-3-iloxi)fenil]-N-[(1R)-1-(3-fluorofenil)etil]imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina	RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,58 (3H, d, J = 7,0 Hz), 3,83-3,88 (2H, m), 3,97-4,01 (2H, m), 4,72 (1H, s a), 4,89-4,93 (1H, m), 5,07 (1H, tt, J = 6,2, 6,0 Hz), 6,49 (1H, d, J = 9,8 Hz), 6,75-6,77 (2H, m), 6,98 (1H, td, J = 8,3, 2,6 Hz), 7,11-7,14 (1H, m), 7,20 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,35 (1H, td, J = 8,0, 5,9 Hz), 7,58-7,60 (2H, m), 7,66 (1H, s), 7,68 (1H, d, J = 9,8 Hz). IEN-EM (m/z): 404 (M+H)⁺.
26	7	 3-[4-(2-Aminoetoxi)fenil]-N-[(1R)-1-(3-fluorofenil)etil]imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina	RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,53 (3H, d, J = 6,6 Hz), 3,10 (2H, t, J = 5,2 Hz), 4,02 (2H, t, J = 5,2 Hz), 4,67 (1H, d, J = 6,6 Hz), 4,89 (1H, dc, J = 6,6, 6,6 Hz), 6,44 (1H, d, J = 9,8 Hz), 6,86-6,89 (2H, m), 6,91-6,95 (1H, m), 7,07-7,11 (1H, m), 7,16 (1H, d, J = 7,4 Hz), 7,28-7,34 (1H, m), 7,57-7,59 (2H, m), 7,63-7,65 (2H, m). IEN-EM (m/z): 392 (M+H)⁺.
27	28	 3-[4-(Azetidin-3-ilmetoxi)fenil]-N-[(1R)-1-(3-fluorofenil)etil]imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina	RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,53 (3H, d, J = 6,3 Hz), 3,14-3,17 (1H, m), 3,55 (2H, dd, J = 7,9, 6,3 Hz), 3,78 (2H, t, J = 7,9 Hz), 4,15 (2H, d, J = 6,6 Hz), 4,65 (1H, s a), 4,89 (1H, dc, J = 6,3, 6,3 Hz), 6,43 (1H, d, J = 9,8 Hz), 6,88 (2H, d, J = 10,7 Hz), 6,93 (1H, td, J = 8,3, 2,2 Hz), 7,08-7,10 (1H, m), 7,17 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,29-7,33 (1H, m), 7,58 (2H, d, J = 10,7 Hz), 7,64 (2H, d, J = 8,6 Hz). IEN-EM (m/z): 418 (M+H)⁺.
28	9	 3-[4-(3-Aminopropoxi)fenil]-N-[(1R)-1-(3-fluorofenil)etil]imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina	RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,57 (3H, d, J = 7,0 Hz), 1,98 (2H, tt, J = 6,8, 6,1 Hz), 2,96 (2H, t, J = 6,8 Hz), 4,13 (2H, t, J = 6,1 Hz), 4,69 (1H, s a), 4,90-4,96 (1H, m), 6,47 (1H, d, J = 9,8 Hz), 6,90-6,93 (2H, m), 6,95-7,00 (1H, m), 7,12-7,14 (1H, m), 7,20 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,35 (1H, td, J = 8,0, 5,9 Hz), 7,60-7,63 (2H, m), 7,68 (2H, d, J = 9,4 Hz). IEN-EM (m/z): 406 (M+H)⁺.

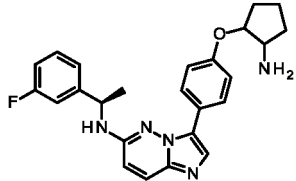
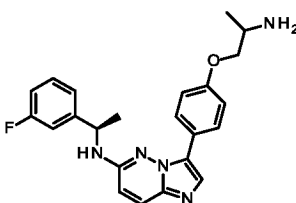
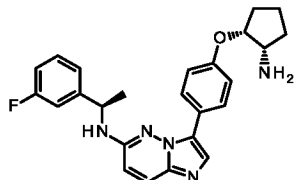
[Tabla 14-3]

29	10	 N-[(1R)-1-(3-Fluorofenil)etil]-3-[4-[2-(metilamino)etoksi]fenil]-imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina	RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,53 (3H, d, J = 7,0 Hz), 2,51 (3H, s), 2,98 (2H, t, J = 5,2 Hz), 4,10 (2H, t, J = 5,2 Hz), 4,65 (1H, d, J = 5,1 Hz), 4,88 (1H, dc, J = 5,1, 7,0 Hz), 6,43 (1H, d, J = 9,4 Hz), 6,86-6,96 (3H, m), 7,07-7,10 (1H, m), 7,16 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,31 (1H, td, J = 7,8, 5,9 Hz), 7,56-7,65 (3H, m). IEN-EM (m/z): 406 (M+H)⁺.
30	26	 3-[4-[(2S)-Azetidin-2-il]metoksi]fenil]-N-[(1R)-1-(3-fluorofenil)etil]imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina	RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,53 (3H, d, J = 7,0 Hz), 2,23-2,29 (1H, m), 2,37-2,45 (1H, m), 3,45-3,50 (1H, m), 3,69 (1H, c, J = 8,0 Hz), 4,00-4,12 (1H, m), 4,23-4,30 (1H, m), 4,67 (1H, d, J = 5,1 Hz), 4,89 (1H, dc, J = 5,1, 7,0 Hz), 6,43 (1H, d, J = 9,8 Hz), 6,87-6,96 (3H, m), 7,09 (1H, dt, J = 9,8, 2,1 Hz), 7,15-7,17 (1H, m), 7,28-7,33 (1H, m), 7,57-7,65 (4H, m). IEN-EM (m/z): 418 (M+H)⁺.
31	11	 N-[(1R)-1-(3-Fluorofenil)etil]-3-[4-[3-(metilamino)propoksi]fenil]imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina	RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,53 (3H, d, J = 7,0 Hz), 1,98 (2H, tt, J = 6,8, 6,3 Hz), 2,45 (3H, s), 2,78 (2H, t, J = 6,8 Hz), 4,07 (2H, t, J = 6,3 Hz), 4,65 (1H, d, J = 5,5 Hz), 4,89 (1H, dc, J = 5,5, 7,0 Hz), 6,43 (1H, d, J = 9,8 Hz), 6,85-6,88 (2H, m), 6,91-6,95 (1H, m), 7,07-7,10 (1H, m), 7,16 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,31 (1H, td, J = 7,9, 6,0 Hz), 7,56-7,59 (2H, m), 7,63 (2H, d, J = 9,4 Hz). IEN-EM (m/z): 420 (M+H)⁺.
32	34	 3-[4-(cis-2-Aminociclopentoksi)fenil]-N-[(1R)-1-(3-fluorofenil)etil]imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina	RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,58 (3H, d, J = 7,0 Hz), 1,66-2,06 (6H, m), 3,39-3,43 (1H, m), 4,51-4,55 (1H, m), 4,70 (1H, d, J = 5,1 Hz), 4,93 (1H, dc, J = 5,1, 7,0 Hz), 6,48 (1H, d, J = 9,4 Hz), 6,91-6,93 (2H, m), 6,96-7,00 (1H, m), 7,12-7,15 (1H, m), 7,21 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,32-7,38 (1H, m), 7,59-7,63 (2H, m), 7,67 (1H, s), 7,68 (1H, d, J = 9,8 Hz). IEN-EM (m/z): 432 (M+H)⁺.

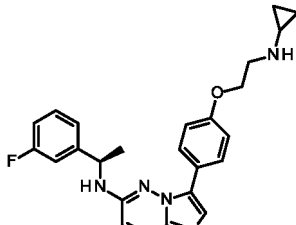
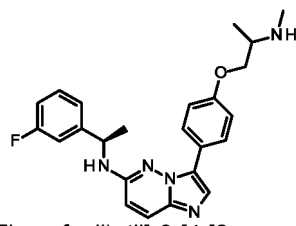
[Tabla 14-4]

33	36	 N-[(1R)-1-(3-Fluorofenil)etil]-3-[4-[(2S,4S)-4-fluoropirrolidin-2-il]metoksi]fenil]imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina	RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,57 (3H, d, J = 7,0 Hz), 1,95-2,08 (1H, m), 2,21-2,37 (1H, m), 3,01 (1H, ddd, J = 35,6, 12,9, 3,9 Hz), 3,36-3,44 (1H, m), 3,57-3,61 (1H, m), 4,04-4,15 (2H, m), 4,69 (1H, d, J = 5,5 Hz), 4,92 (1H, dc, J = 5,5, 7,0 Hz), 5,27 (1H, dt, J = 54,7, 4,7 Hz), 6,47 (1H, d, J = 9,4 Hz), 6,91-6,99 (3H, m), 7,12 (1H, dt, J = 9,9, 2,1 Hz), 7,19-7,21 (1H, m), 7,35 (1H, td, J = 7,9, 6,0 Hz), 7,60-7,63 (2H, m), 7,67 (2H, d, J = 9,4 Hz). IEN-EM (m/z): 450 (M+H)⁺.
----	----	---	---

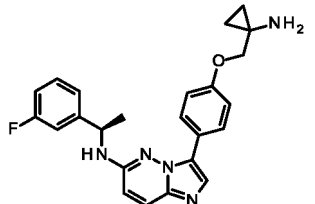
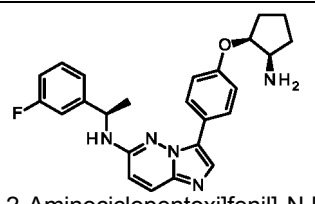
(continuación)

34	35	 3-[4-(trans-2-Aminociclopentoxi)fenil]-N-[(1R)-1-(3-fluorofenil)etil]imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina	RMN ^1H (CDCl_3) δ: 1,43-1,48 (1H, m), 1,57 (3H, d, J = 6,7 Hz), 1,78-1,87 (3H, m), 2,05-2,15 (1H, m), 2,20-2,25 (1H, m), 3,47-3,53 (1H, m), 4,35-4,38 (1H, m), 4,69 (1H, d, J = 5,1 Hz), 4,92 (1H, dc, J = 5,1, 6,7 Hz), 6,47 (1H, d, J = 9,4 Hz), 6,89 (2H, d, J = 7,8 Hz), 6,97 (1H, td, J = 8,4, 2,3 Hz), 7,12-7,14 (1H, m), 7,20 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,34 (1H, td, J = 7,8, 5,9 Hz), 7,57-7,61 (2H, m), 7,66 (1H, s), 7,67 (1H, d, J = 9,8 Hz). IEN-EM (m/z): 432 (M+H)$^+$.
35	12	 3-[4-(2-Aminopropoxi)fenil]-N-[(1R)-1-(3-fluorofenil)etil]imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina	RMN ^1H (CDCl_3) δ: 1,21 (3H, d, J = 6,7 Hz), 1,57 (3H, d, J = 6,7 Hz), 3,36-3,41 (1H, m), 3,72-3,77 (1H, m), 3,92-3,96 (1H, m), 4,67-4,70 (1H, m a), 4,89-4,96 (1H, m), 6,46 (1H, d, J = 9,7 Hz), 6,91 (2H, d, J = 8,5 Hz), 6,97 (1H, td, J = 8,5, 2,4 Hz), 7,12 (1H, d, J = 9,7 Hz), 7,20 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,30-7,37 (1H, m), 7,62 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,66 (1H, s), 7,67 (1H, d, J = 9,5 Hz). IEN-EM (m/z): 406 (M+H)$^+$.
36	13	 3-[4-[(1R,2S)-2-Aminociclopentoxi]fenil]-N-[(1R)-1-(3-fluorofenil)etil]imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina	RMN ^1H (CDCl_3) δ: 1,57 (3H, d, J = 6,7 Hz), 1,63-1,73 (2H, m), 1,81-2,08 (4H, m), 3,39-3,44 (1H, m), 4,51-4,54 (1H, m), 4,73-4,75 (1H, m a), 4,89-4,96 (1H, m), 6,47 (1H, d, J = 9,7 Hz), 6,89-6,93 (2H, m), 6,97 (1H, td, J = 8,5, 2,4 Hz), 7,11-7,14 (1H, m), 7,20 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,30-7,37 (1H, m), 7,59-7,63 (2H, m), 7,66 (1H, s), 7,67 (1H, d, J = 9,7 Hz). IEN-EM (m/z): 432 (M+H)$^+$.

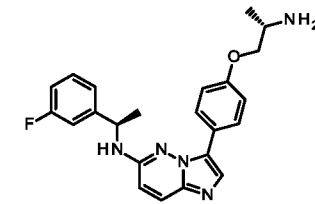
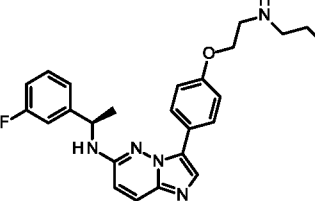
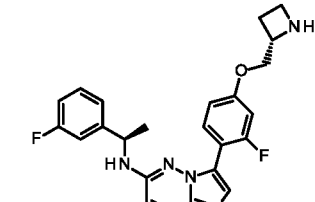
[Tabla 14-5]

37	37	 3-[4-[2-(Ciclopropilamino)etoxi]fenil]-N-[(1R)-1-(3-fluorofenil)etil]imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina	RMN ^1H (CDCl_3) δ: 0,39-0,43 (2H, m), 0,45-0,52 (2H, m), 1,57 (3H, d, J = 6,7 Hz), 2,22-2,27 (1H, m), 3,14 (2H, t, J = 5,1 Hz), 4,14 (2H, t, J = 5,1 Hz), 4,70 (1H, d, J = 5,4 Hz), 4,92 (1H, dc, J = 5,4, 6,7 Hz), 6,47 (1H, d, J = 9,1 Hz), 6,90-6,92 (2H, m), 6,95-6,99 (1H, m), 7,20 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,34 (1H, td, J = 7,9, 6,0 Hz), 7,60-7,62 (2H, m), 7,67 (2H, d, J = 9,1 Hz). IEN-EM (m/z): 432 (M+H)$^+$.
38	38	 N-[(1R)-1-(3-Fluorofenil)etil]-3-[4-[2-(metilamino)propoxi]fenil]imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina	RMN ^1H (CDCl_3) δ: 1,19 (3H, d, J = 6,7 Hz), 1,57 (3H, d, J = 6,7 Hz), 2,52 (3H, s), 3,02-3,08 (1H, m), 3,86-3,91 (1H, m), 3,93-3,98 (1H, m), 4,70 (1H, d, J = 4,8 Hz), 4,92 (1H, dc, J = 4,8, 6,7 Hz), 6,47 (1H, d, J = 9,7 Hz), 6,89-6,92 (2H, m), 6,97 (1H, td, J = 8,2, 2,4 Hz), 7,11-7,14 (1H, m), 7,20 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,34 (1H, td, J = 7,9, 6,0 Hz), 7,60-7,63 (2H, m), 7,66 (1H, s), 7,67 (1H, d, J = 9,1 Hz). IEN-EM (m/z): 420 (M+H)$^+$.

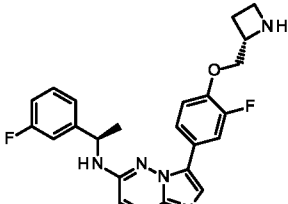
(continuación)

39	39	 3-[4-[(1-aminociclopropil)metoxi]fenil]-N-[(1R)-1-(3-fluorofenil)etil]imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina	RMN ¹H (CDCl₃) δ: 0,68 (2H, dd, J = 6,3, 5,1 Hz), 0,79 (2H, dd, J = 6,3, 4,5 Hz), 1,57 (4H, d, J = 6,7 Hz), 3,90 (2H, s), 4,67 (1H, d, J = 5,4 Hz), 4,92 (1H, dc, J = 5,4, 6,7 Hz), 6,47 (1H, d, J = 9,7 Hz), 6,90-6,92 (2H, m), 6,97 (1H, td, J = 8,5, 2,2 Hz), 7,11-7,14 (1H, m), 7,20 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,35 (1H, td, J = 7,9, 6,0 Hz), 7,60-7,63 (2H, m), 7,66 (1H, s), 7,68 (1H, d, J = 9,1 Hz). IEN-EM (m/z): 418 (M+H)⁺.
40	14	 3-[4-[(1S,2R)-2-aminociclopentoxi]fenil]-N-[(1R)-1-(3-fluorofenil)etil]imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina	RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,57 (3H, d, J = 7,0 Hz), 1,62-1,73 (2H, m), 1,81-2,10 (4H, m), 3,38-3,43 (1H, m), 4,51-4,54 (1H, m), 4,69 (1H, s a), 4,89-4,96 (1H, m), 6,47 (1H, d, J = 9,7 Hz), 6,90-6,92 (2H, m), 6,97 (1H, td, J = 8,3, 2,6 Hz), 7,11-7,15 (1H, m), 7,20 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,34 (1H, td, J = 7,9, 6,0 Hz), 7,59-7,61 (2H, m), 7,67 (2H, d, J = 9,1 Hz). IEN-EM (m/z): 432 (M+H)⁺.

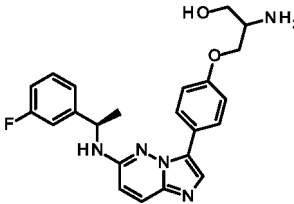
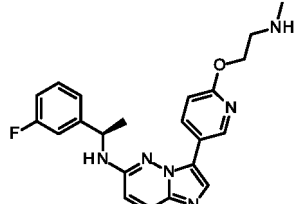
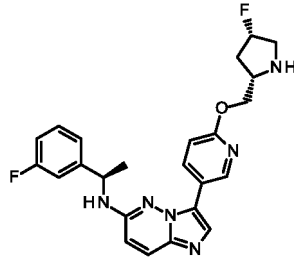
[Tabla 14-6]

41	16	 3-[4-[(2S)-2-aminopropoxi]fenil]-N-[(1R)-1-(3-fluorofenil)etil]imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina	RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,21 (3H, d, J = 6,7 Hz), 1,57 (3H, d, J = 6,7 Hz), 3,35-3,43 (1H, m), 3,74 (1H, dd, J = 9,1, 7,9 Hz), 3,94 (1H, dd, J = 9,1, 4,2 Hz), 4,70 (1H, s a), 4,89-4,96 (1H, m), 6,47 (1H, d, J = 9,4 Hz), 6,89-6,92 (2H, m), 6,93-6,99 (1H, m), 7,12 (1H, dt, J = 9,9, 2,0 Hz), 7,20 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,30-7,37 (1H, m), 7,60-7,63 (2H, m), 7,66-7,69 (2H, m). IEN-EM (m/z): 406 (M+H)⁺.
42	17	 2-[2-[4-[6-[[[(1R)-1-(3-fluorofenil)etil]amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]fenoxi] etilamino]etanol	RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,56 (3H, d, J = 6,8 Hz), 1,73 (1H, s a), 2,90 (2H, t, J = 5,1 Hz), 3,08 (2H, t, J = 4,8 Hz), 3,70 (2H, t, J = 5,1 Hz), 4,14 (2H, t, J = 4,8 Hz), 4,70 (1H, d, J = 4,8 Hz), 4,92 (1H, dc, J = 4,8, 6,8 Hz), 6,47 (1H, d, J = 9,7 Hz), 6,90 (2H, d, J = 9,1 Hz), 6,94-6,99 (1H, m), 7,11-7,13 (1H, m), 7,20 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,30-7,37 (1H, m), 7,61 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,67 (2H, d, J = 9,1 Hz). IEN-EM (m/z): 436 (M+H)⁺.
43	29	 3-[4-[(2S)-Azetidin-2-il]metoxi]-2-fluoro-fenil]-N-[(1R)-1-(3-fluorofenil)etil]imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina	RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,56 (3H, d, J = 6,7 Hz), 2,27-2,32 (1H, m), 2,39-2,45 (1H, m), 3,47-3,52 (1H, m), 3,73 (1H, c, J = 7,9 Hz), 3,99-4,08 (2H, m), 4,28-4,33 (1H, m), 4,67 (1H, d, J = 5,4 Hz), 4,89 (1H, dc, J = 5,4, 6,7 Hz), 6,49 (1H, d, J = 9,7 Hz), 6,67-6,76 (2H, m), 6,90-6,98 (1H, m), 7,06-7,09 (1H, m), 7,15-7,17 (1H, m), 7,30-7,35 (1H, m), 7,61-7,70 (2H, m), 7,77 (1H, d, J = 3,6 Hz). IEN-EM (m/z): 436 (M+H)⁺.

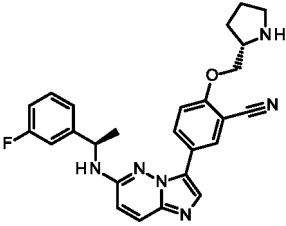
(continuación)

44	30	 3-[4-[[[(2S)-Azetidin-2-il]metoxi]-3-fluoro-fenil]-N-[(1R)-1-(3-fluorofenil)etil]imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina	RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,58 (3H, d, J = 7,0 Hz), 2,25-2,33 (1H, m), 2,40-2,48 (1H, m), 3,48-3,53 (1H, m), 3,72 (1H, c, J = 7,9 Hz), 4,10-4,16 (2H, m), 4,30-4,37 (1H, m), 4,72 (1H, d, J = 5,4 Hz), 4,97 (1H, dc, J = 5,4, 7,0 Hz), 6,49 (1H, d, J = 9,1 Hz), 6,92-7,01 (2H, m), 7,11 (1H, dt, J = 10,1, 2,0 Hz), 7,21-7,23 (1H, m), 7,30-7,37 (1H, m), 7,40-7,42 (1H, m), 7,65-7,69 (3H, m). IEN-EM (m/z): 436 (M+H)⁺.
----	----	---	---

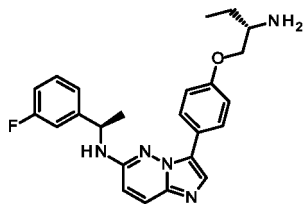
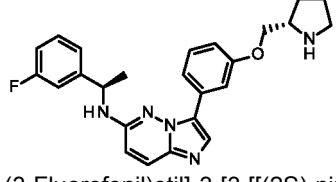
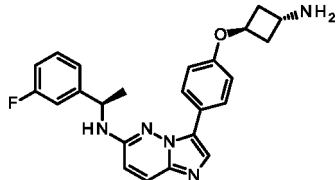
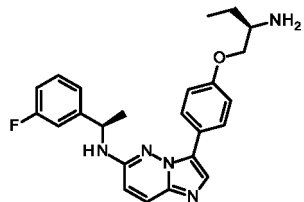
[Tabla 14-7]

45	18	 2-Amino-3-[4-[6-[[[(1R)-1-(3-fluorofenil)etil]amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]fenoxi]propan-1-ol	RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,57 (3H, d, J = 6,7 Hz), 3,34-3,37 (1H, m), 3,66 (1H, dd, J = 10,8, 6,0 Hz), 3,78 (1H, dd, J = 10,8, 4,5 Hz), 3,96-4,00 (1H, m), 4,04-4,08 (1H, m), 4,69 (1H, d, J = 5,4 Hz), 4,92 (1H, dc, J = 5,4, 6,7 Hz), 6,47 (1H, d, J = 9,7 Hz), 6,88-6,93 (2H, m), 6,97 (1H, td, J = 8,3, 2,6 Hz), 7,10-7,14 (1H, m), 7,20 (1H, t, J = 7,3 Hz), 7,30-7,37 (1H, m), 7,60-7,63 (2H, m), 7,67 (2H, d, J = 10,9 Hz). IEN-EM (m/z): 422 (M+H)⁺
46	19	 N-[(1R)-1-(3-Fluorofenil)etil]-3-[6-[2-(metilamino)etoxi]-3-piridil]imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina	RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,57 (3H, d, J = 6,7 Hz), 2,54 (3H, s), 3,02 (2H, t, J = 5,1 Hz), 4,48 (2H, t, J = 5,1 Hz), 4,71 (1H, d, J = 5,4 Hz), 4,87-4,93 (1H, m), 6,49 (1H, d, J = 9,7 Hz), 6,74 (1H, d, J = 8,5 Hz), 6,93-7,00 (1H, m), 7,08-7,11 (1H, m), 7,17 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,33 (1H, td, J = 8,0, 5,6 Hz), 7,67-7,70 (2H, m), 7,77 (1H, dd, J = 9,1, 2,4 Hz), 8,54 (1H, d, J = 2,4 Hz).
47	40	 N-[(1R)-1-(3-Fluorofenil)etil]-3-[6-[[[(2S,4S)-4-fluoropirrolidin-2-il]metoxi]-3-piridil]imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina	RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,57 (3H, d, J = 7,0 Hz), 1,88-2,03 (1H, m), 2,20-2,35 (1H, m), 2,97 (1H, ddd, J = 35,1, 13,3, 3,9 Hz), 3,40 (1H, dd, J = 20,9, 13,3 Hz), 3,56-3,62 (1H, m), 4,43 (1H, dd, J = 10,9, 6,7 Hz), 4,50 (1H, dd, J = 10,9, 4,8 Hz), 4,70 (1H, d, J = 5,4 Hz), 4,87-4,93 (1H, m), 5,25 (1H, dt, J = 54,6, 4,7 Hz), 6,49 (1H, d, J = 9,7 Hz), 6,76 (1H, d, J = 8,5 Hz), 6,95 (1H, td, J = 8,5, 1,8 Hz), 7,09 (1H, dt, J = 10,1, 2,0 Hz), 7,17 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,33 (1H, td, J = 7,9, 6,0 Hz), 7,67 (1H, s), 7,68 (1H, d, J = 10,9 Hz), 7,79 (1H, dd, J = 8,5, 2,4 Hz), 8,53 (1H, d, J = 2,4 Hz). IEN-EM (m/z): 451 (M+H)⁺.

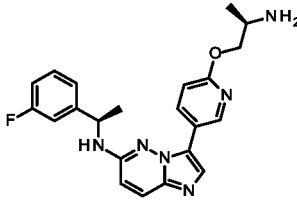
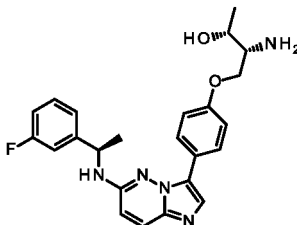
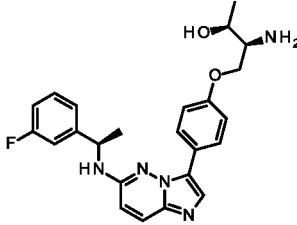
(continuación)

48	20	 5-[6-[[[(1R)-1-(3-Fluorofenil)etil]amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]-2-[[[(2S)-pirrolidin-2-il]metoxi]benzonitrilo	RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,60 (3H, d, J = 6,7 Hz), 1,61-1,70 (1H, m), 1,77-2,06 (3H, m), 2,96-3,03 (1H, m), 3,06-3,12 (1H, m), 3,60-3,64 (1H, m), 4,03 (1H, dd, J = 9,1, 6,7 Hz), 4,10 (1H, dd, J = 9,1, 5,1 Hz), 4,78 (1H, d, J = 5,4 Hz), 4,92-4,99 (1H, m), 6,52 (2H, d, J = 9,7 Hz), 6,95 (1H, d, J = 9,1 Hz), 7,09 (1H, dt, J = 9,9, 2,0 Hz), 7,24-7,26 (1H, m), 7,37 (1H, td, J = 7,9, 6,0 Hz), 7,69 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,80 (1H, dd, J = 8,8, 2,1 Hz), 8,19 (1H, d, J = 1,8 Hz). IEN-EM (m/z): 457 (M+H)⁺.
----	----	---	---

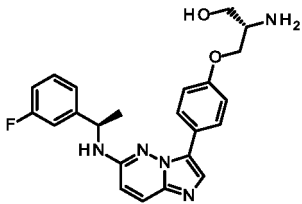
[Tabla 14-8]

49	21	 3-[4-[(2S)-2-Aminobutoxi]fenil]-N-[(1R)-1-(3-fluorofenil)etil]imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina	RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,05 (3H, t, J = 7,6 Hz), 1,42-1,70 (2H, m), 1,57 (3H, d, J = 6,7 Hz), 3,12-3,16 (1H, m), 3,79 (1H, dd, J = 9,1, 7,6 Hz), 4,01 (1H, dd, J = 9,1, 3,6 Hz), 4,71 (1H, d, J = 4,8 Hz), 4,89-4,96 (1H, m), 6,47 (1H, d, J = 9,7 Hz), 6,91 (2H, d, J = 9,1 Hz), 6,97 (1H, td, J = 8,5, 1,8 Hz), 7,12 (1H, dt, J = 9,9, 2,0 Hz), 7,20 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,34 (1H, td, J = 7,9, 6,0 Hz), 7,62 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,66 (1H, s), 7,67 (1H, d, J = 9,6 Hz). IEN-EM (m/z): 420 (M+H)⁺.
50	2	 N-[(1R)-1-(3-Fluorofenil)etil]-3-[3-[[[(2S)-pirrolidin-2-il]metoxi]fenil]imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina	RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,59 (3H, d, J = 6,7 Hz), 1,73-2,01 (4H, m), 2,92-3,06 (2H, m), 3,52-3,59 (1H, m), 3,92 (1H, dd, J = 9,1, 6,7 Hz), 3,97 (1H, dd, J = 9,1, 5,4 Hz), 4,70 (1H, d, J = 6,0 Hz), 4,98-5,04 (1H, m), 6,47 (1H, d, J = 9,1 Hz), 6,87 (1H, dd, J = 7,6, 2,1 Hz), 6,94 (1H, td, J = 8,5, 2,0 Hz), 7,13 (1H, dt, J = 9,9, 2,1 Hz), 7,21 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,25-7,37 (3H, m), 7,51 (1H, t, J = 2,1 Hz), 7,68 (1H, d, J = 9,7 Hz), 7,75 (1H, s). IEN-EM (m/z): 432 (M+H)⁺.
51	22	 3-[4-(3-trans-Aminociclobutoxi)fenil]-N-[(1R)-1-(3-fluorofenil)etil]imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina	RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,57 (3H, d, J = 6,7 Hz), 2,22-2,28 (2H, m), 2,50-2,56 (2H, m), 3,81-3,87 (1H, m), 4,68 (1H, d, J = 4,8 Hz), 4,89-4,94 (2H, m), 6,46 (1H, d, J = 9,7 Hz), 6,79 (2H, d, J = 8,5 Hz), 6,96 (1H, td, J = 8,5, 2,4 Hz), 7,12 (1H, dt, J = 9,9, 2,0 Hz), 7,19 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,34 (1H, td, J = 7,9, 6,0 Hz), 7,59 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,67 (2H, d, J = 10,3 Hz). IEN-EM (m/z): 418 (M+H)⁺.
52	23	 3-[4-[(2R)-2-Aminobutoxi]fenil]-N-[(1R)-1-(3-fluorofenil)etil]imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina	RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,04 (3H, t, J = 7,6 Hz), 1,45-1,67 (2H, m), 1,57 (3H, d, J = 6,7 Hz), 3,11-3,17 (1H, m), 3,80 (1H, dd, J = 9,1, 7,9 Hz), 4,00 (1H, dd, J = 9,1, 4,2 Hz), 4,68 (1H, d, J = 5,4 Hz), 4,89-4,96 (1H, m), 6,46 (1H, d, J = 9,1 Hz), 6,91 (2H, d, J = 8,5 Hz), 6,97 (1H, td, J = 8,5, 2,4 Hz), 7,12 (1H, dt, J = 10,1, 2,1 Hz), 7,20 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,34 (1H, td, J = 7,9, 6,0 Hz), 7,62 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,66 (1H, s), 7,67 (1H, d, J = 9,6 Hz). IEN-EM (m/z): 420 (M+H)⁺.

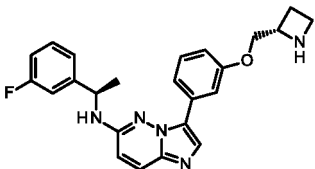
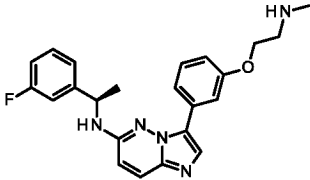
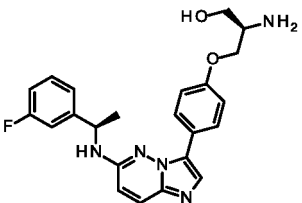
[Tabla 14-9]

53	41	 3-[6-[(2R)-2-Aminopropoxy]-3-piridil]-N-[(1R)-1-(3-fluorofenil)etil]imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina	RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,21 (3H, d, J = 6,7 Hz), 1,57 (3H, d, J = 6,7 Hz), 3,37-3,41 (1H, m), 4,07 (1H, dd, J = 10,3, 7,9 Hz), 4,31 (1H, dd, J = 10,3, 4,2 Hz), 4,75 (1H, d, J = 5,4 Hz), 4,87-4,94 (1H, m), 6,49 (1H, d, J = 9,7 Hz), 6,75 (1H, d, J = 8,5 Hz), 6,96 (1H, td, J = 8,2, 2,4 Hz), 7,10 (1H, d, J = 9,7 Hz), 7,17 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,33 (1H, td, J = 7,9, 6,0 Hz), 7,68 (2H, d, J = 9,7 Hz), 7,79 (1H, dd, J = 8,5, 2,4 Hz), 8,54 (1H, d, J = 2,4 Hz). IEN-EM (m/z): 407 (M+H)⁺.
54	43	 (2R,3R)-3-Amino-4-[4-[6-[(1R)-1-(3-fluorofenil)etil]amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]fenoxi]butan-2-ol	RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,29 (3H, d, J = 6,0 Hz), 1,57 (3H, d, J = 6,7 Hz), 3,00-3,02 (1H, m), 3,10 (1H, s a), 3,79-3,85 (1H, m), 3,96 (1H, dd, J = 9,7, 6,7 Hz), 4,11 (1H, dd, J = 9,7, 4,2 Hz), 4,67 (1H, d, J = 4,8 Hz), 4,89-4,95 (1H, m), 6,47 (1H, d, J = 9,7 Hz), 6,90 (2H, d, J = 8,5 Hz), 6,97 (1H, td, J = 8,3, 2,8 Hz), 7,12 (1H, dt, J = 9,9, 2,0 Hz), 7,20 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,34 (1H, td, J = 7,9, 6,0 Hz), 7,62 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,67 (2H, d, J = 9,1 Hz). IEN-EM (m/z): 436 (M+H)⁺.
55	44	 (2S,3S)-3-Amino-4-[4-[6-[(1R)-1-(3-fluorofenil)etil]amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]fenoxi]butan-2-ol	RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,29 (3H, d, J = 6,0 Hz), 1,57 (3H, d, J = 7,0 Hz), 3,00-3,02 (1H, m), 3,10 (1H, s a), 3,79-3,85 (1H, m), 3,97 (1H, dd, J = 9,1, 6,7 Hz), 4,10 (1H, dd, J = 9,1, 4,2 Hz), 4,68 (1H, s a), 4,89-4,95 (1H, m), 6,47 (1H, d, J = 9,7 Hz), 6,90 (2H, d, J = 8,5 Hz), 6,97 (1H, td, J = 8,5, 2,4 Hz), 7,12 (1H, dt, J = 9,7, 1,8 Hz), 7,20 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,34 (1H, td, J = 7,9, 5,8 Hz), 7,63 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,66 (1H, s), 7,67 (1H, d, J = 9,7 Hz). IEN-EM (m/z): 436 (M+H)⁺.

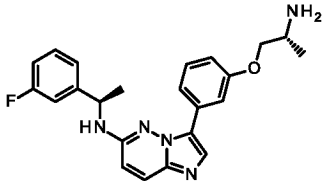
(continuación)

56	45	 (2S)-2-Amino-3-[4-[6-[(1R)-1-(3-fluorofenil)etil]amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]fenoxi]propan-1-ol	RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,57 (3H, d, J = 7,0 Hz), 3,34-3,37 (1H, m), 3,66 (1H, dd, J = 10,9, 6,0 Hz), 3,78 (1H, dd, J = 10,9, 4,2 Hz), 3,98 (1H, dd, J = 9,1, 6,7 Hz), 4,07 (1H, dd, J = 9,1, 4,8 Hz), 4,67 (1H, d, J = 5,4 Hz), 4,89-4,95 (1H, m), 6,47 (1H, d, J = 9,7 Hz), 6,90 (2H, d, J = 9,1 Hz), 6,97 (1H, td, J = 8,3, 2,6 Hz), 7,12 (1H, dt, J = 10,1, 2,1 Hz), 7,20 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,34 (1H, td, J = 7,9, 6,0 Hz), 7,62 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,67 (2H, d, J = 10,3 Hz). IEN-EM (m/z): 422 (M+H)⁺.
----	----	---	--

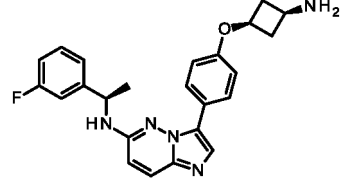
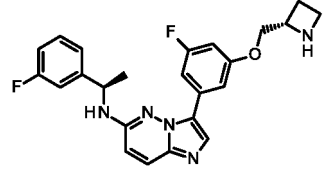
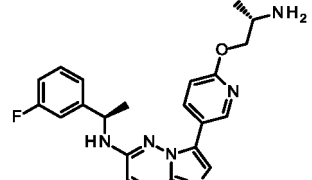
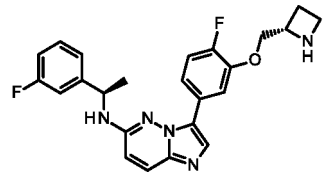
[Tabla 14-10]

57	31	 3-[3-[(2S)-Azetidin-2-il]metoxi]fenil]-N-[(1R)-1-(3-fluorofenil)etil]imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina	RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,58 (3H, d, J = 6,7 Hz), 2,21-2,30 (1H, m), 2,39-2,46 (1H, m), 3,49 (1H, td, J = 7,9, 4,8 Hz), 3,69 (1H, c, J = 7,9 Hz), 4,02-4,10 (2H, m), 4,26-4,33 (1H, m), 4,72 (1H, s a), 4,98-5,04 (1H, m), 6,47 (1H, d, J = 9,7 Hz), 6,88 (1H, dd, J = 8,2, 2,7 Hz), 6,91-6,96 (1H, m), 7,11-7,15 (1H, m), 7,21 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,27-7,31 (2H, m), 7,36 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,52 (1H, t, J = 2,1 Hz), 7,68 (1H, d, J = 9,7 Hz), 7,75 (1H, s). IEN-EM (m/z): 418 (M+H)⁺.
58	46	 N-[(1R)-1-(3-Fluorofenil)etil]-3-[3-[2-(metilamino)etoxi]fenil]imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina	RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,59 (3H, d, J = 6,7 Hz), 2,52 (3H, s), 3,01 (2H, t, J = 5,1 Hz), 4,12 (2H, t, J = 5,1 Hz), 4,69 (1H, d, J = 5,4 Hz), 4,98-5,04 (1H, m), 6,47 (1H, d, J = 9,7 Hz), 6,88 (1H, dd, J = 8,8, 2,1 Hz), 6,94 (1H, td, J = 8,3, 2,6 Hz), 7,13 (1H, dt, J = 9,9, 2,0 Hz), 7,20 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,28-7,34 (2H, m), 7,37 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,48 (1H, t, J = 1,8 Hz), 7,68 (1H, d, J = 9,7 Hz), 7,75 (1H, s). IEN-EM (m/z): 406 (M+H)⁺.
59	52	 (2R)-2-Amino-3-[4-[6-[(1R)-1-(3-fluorofenil)etil]amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]fenoxi]propan-1-ol	RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,57 (3H, d, J = 7,0 Hz), 3,33-3,38 (1H, m), 3,66 (1H, dd, J = 10,6, 6,0 Hz), 3,78 (1H, dd, J = 10,6, 4,5 Hz), 3,98 (1H, dd, J = 9,4, 6,3 Hz), 4,06 (1H, dd, J = 9,4, 5,1 Hz), 4,68 (1H, s a), 4,89-4,95 (1H, m), 6,47 (1H, d, J = 9,1 Hz), 6,90 (2H, d, J = 8,5 Hz), 6,96 (1H, td, J = 8,2, 2,4 Hz), 7,10-7,13 (1H, m), 7,19 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,34 (1H, td, J = 7,9, 6,0 Hz), 7,62 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,66 (1H, s), 7,67 (1H, d, J = 8,5 Hz). IEN-EM (m/z): 422 (M+H)⁺.

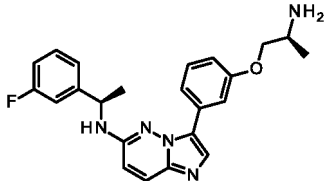
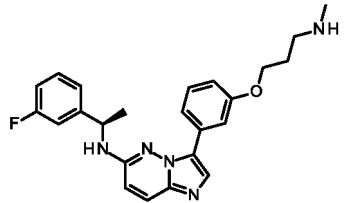
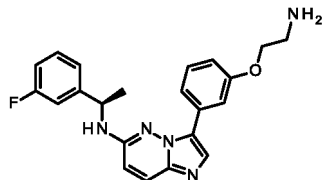
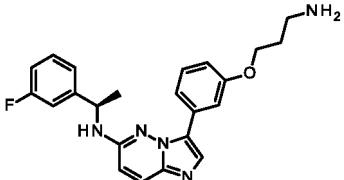
(continuación)

60	47	 3-[3-[(2R)-2-Aminopropoxy]fenil]-N-[(1R)-1-(3-fluorofenil)etil]imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina	RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,19 (3H, d, J = 6,7 Hz), 1,59 (3H, d, J = 6,7 Hz), 3,35-3,40 (1H, m), 3,74 (1H, dd, J = 8,8, 7,9 Hz), 3,93 (1H, dd, J = 8,8, 4,2 Hz), 4,72 (1H, d, J = 6,0 Hz), 4,98-5,05 (1H, m), 6,47 (1H, d, J = 9,7 Hz), 6,87 (1H, dd, J = 8,5, 1,8 Hz), 6,94 (1H, td, J = 8,5, 2,0 Hz), 7,13 (1H, dt, J = 9,9, 2,0 Hz), 7,21 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,28-7,34 (2H, m), 7,37 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,49 (1H, t, J = 2,1 Hz), 7,68 (1H, d, J = 9,1 Hz), 7,76 (1H, s). IEN-EM (m/z): 406 (M+H)⁺.
----	----	---	---

[Tabla 14-11]

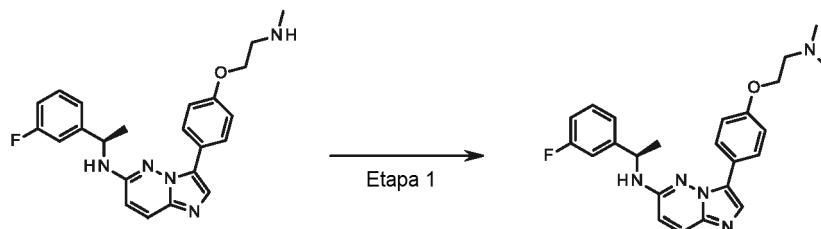
61	53	 3-[4-(3-cis-Aminociclobutoxi)fenil]-N-[(1R)-1-(3-fluorofenil)etil]imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina	RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,57 (3H, d, J = 6,7 Hz), 1,88-1,95 (2H, m), 2,93-2,98 (2H, m), 3,19-3,26 (1H, m), 4,33-4,40 (1H, m), 4,67 (1H, d, J = 4,8 Hz), 4,88-4,95 (1H, m), 6,47 (1H, d, J = 9,7 Hz), 6,81 (2H, d, J = 8,5 Hz), 6,97 (1H, td, J = 8,5, 2,6 Hz), 7,12 (1H, dt, J = 9,9, 2,0 Hz), 7,19 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,34 (1H, td, J = 7,9, 6,0 Hz), 7,58 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,65 (1H, s), 7,67 (1H, d, J = 9,7 Hz). IEN-EM (m/z): 418 (M+H)⁺.
62	32	 3-[3-[(2S)-Azetidin-2-il]metoxi]-5-fluoro-fenil]-N-[(1R)-1-(3-fluorofenil)etil]imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina	RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,60 (3H, d, J = 6,7 Hz), 2,22-2,29 (1H, m), 2,38-2,46 (1H, m), 3,45-3,51 (1H, m), 3,71 (1H, c, J = 7,9 Hz), 4,01 (1H, dd, J = 9,1, 4,8 Hz), 4,06 (1H, dd, J = 9,1, 6,3 Hz), 4,27-4,31 (1H, m), 4,77 (1H, s a), 5,00-5,07 (1H, m), 6,50 (1H, d, J = 9,7 Hz), 6,59 (1H, dt, J = 10,3, 2,4 Hz), 6,92 (1H, td, J = 8,0, 2,2 Hz), 7,12 (1H, dt, J = 10,1, 2,0 Hz), 7,22-7,37 (4H, m), 7,68 (1H, d, J = 9,7 Hz), 7,77 (1H, s). IEN-EM (m/z): 436 (M+H)⁺.
63	42	 3-[6-[(2S)-2-Aminopropoxi]-3-piridil]-N-[(1R)-1-(3-fluorofenil)etil]imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina	RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,21 (3H, d, J = 6,0 Hz), 1,57 (3H, d, J = 6,7 Hz), 3,34-3,42 (1H, m), 4,08 (1H, dd, J = 10,3, 7,9 Hz), 4,31 (1H, dd, J = 10,3, 4,2 Hz), 4,72 (1H, d, J = 5,4 Hz), 4,87-4,94 (1H, m), 6,49 (1H, d, J = 9,7 Hz), 6,75 (1H, d, J = 8,5 Hz), 6,93-6,98 (1H, m), 7,08-7,11 (1H, m), 7,17 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,30-7,36 (1H, m), 7,69 (2H, d, J = 10,9 Hz), 7,79 (1H, dd, J = 8,5, 2,4 Hz), 8,54 (1H, d, J = 2,4 Hz). IEN-EM (m/z): 407 (M+H)⁺.
64	33	 3-[3-[(2S)-Azetidin-2-il]metoxi]-4-fluoro-fenil]-N-[(1R)-1-(3-fluorofenil)etil]imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina	RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,59 (3H, d, J = 7,3 Hz), 2,20-2,28 (1H, m), 2,36-2,44 (1H, m), 3,43-3,50 (1H, m), 3,69 (1H, c, J = 7,9 Hz), 4,10 (2H, ddd, J = 17,8, 9,7, 5,7 Hz), 4,27-4,33 (1H, m), 4,72 (1H, d, J = 5,4 Hz), 4,95-5,02 (1H, m), 6,49 (1H, d, J = 9,7 Hz), 6,96 (1H, td, J = 8,3, 2,6 Hz), 7,05 (1H, dd, J = 10,9, 8,5 Hz), 7,10-7,12 (1H, m), 7,18 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,27-7,35 (2H, m), 7,49 (1H, dd, J = 8,2, 2,1 Hz), 7,69 (1H, d, J = 9,7 Hz), 7,69 (1H, s). IEN-EM (m/z): 436 (M+H)⁺.

[Tabla 14-12]

65	24	 3-[3-[(2S)-2-Aminopropoxy]fenil]-N-[(1R)-1-(3-fluorofenil)etil]imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina	RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,19 (3H, d, J = 6,7 Hz), 1,59 (3H, d, J = 7,3 Hz), 3,36-3,40 (1H, m), 3,74 (1H, dd, J = 8,8, 7,9 Hz), 3,93 (1H, dd, J = 8,8, 4,2 Hz), 4,73 (1H, d, J = 6,0 Hz), 4,98-5,05 (1H, m), 6,47 (1H, d, J = 9,7 Hz), 6,86-6,88 (1H, m), 6,92-6,96 (1H, m), 7,13 (1H, dt, J = 9,9, 2,0 Hz), 7,21 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,28-7,33 (2H, m), 7,36-7,38 (1H, m), 7,50-7,51 (1H, m), 7,68 (1H, d, J = 9,1 Hz), 7,76 (1H, s). IEN-EM (m/z): 406 (M+H)⁺.
66	48	 N-[(1R)-1-(3-Fluorofenil)etil]-3-[3-(metilamino)propoxi]fenil]imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina	RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,59 (3H, d, J = 7,3 Hz), 2,01 (2H, tt, J = 7,0, 6,3 Hz), 2,46 (3H, s), 2,79 (2H, t, J = 7,0 Hz), 4,09 (2H, t, J = 6,3 Hz), 4,71 (1H, d, J = 5,4 Hz), 4,98-5,05 (1H, m), 6,47 (1H, d, J = 9,7 Hz), 6,85-6,88 (1H, m), 6,94 (1H, td, J = 8,5, 2,0 Hz), 7,12-7,14 (1H, m), 7,21 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,28-7,36 (3H, m), 7,50 (1H, t, J = 1,8 Hz), 7,68 (1H, d, J = 9,7 Hz), 7,75 (1H, s). IEN-EM (m/z): 420 (M+H)⁺.
67	49	 3-[3-(2-Aminoetoxi)fenil]-N-[(1R)-1-(3-fluorofenil)etil]imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina	RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,59 (3H, d, J = 6,7 Hz), 3,12 (2H, t, J = 5,1 Hz), 4,04 (2H, t, J = 5,1 Hz), 4,73 (1H, s a), 4,98-5,04 (1H, m), 6,48 (1H, d, J = 9,7 Hz), 6,88 (1H, dd, J = 7,9, 2,4 Hz), 6,94 (1H, td, J = 8,3, 2,6 Hz), 7,12-7,14 (1H, m), 7,21 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,29-7,37 (3H, m), 7,49 (1H, t, J = 1,8 Hz), 7,68 (1H, d, J = 9,7 Hz), 7,75 (1H, s). IEN-EM (m/z): 392 (M+H)⁺.
68	50	 3-[3-(3-Aminopropoxi)fenil]-N-[(1R)-1-(3-fluorofenil)etil]imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina	RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,58 (3H, d, J = 6,7 Hz), 1,93-2,00 (2H, m), 2,94 (2H, t, J = 6,7 Hz), 4,10 (2H, t, J = 6,0 Hz), 4,75 (1H, s a), 4,98-5,04 (1H, m), 6,47 (1H, d, J = 9,7 Hz), 6,86-6,87 (1H, m), 6,92-6,96 (1H, m), 7,13 (1H, dt, J = 9,9, 2,1 Hz), 7,21 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,28-7,36 (3H, m), 7,49 (1H, t, J = 2,1 Hz), 7,68 (1H, d, J = 9,7 Hz), 7,75 (1H, s). IEN-EM (m/z): 406 (M+H)⁺.

[Ejemplo 69]

3-[4-(2-Dimetilaminoetoxi)fenil]-N-[(1R)-1-(3-fluorofenil)etil]imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina



5 [Etapa 1]

3-[4-(2-Dimetilaminoetoxi)fenil]-N-[(1R)-1-(3-fluorofenil)etil]imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina

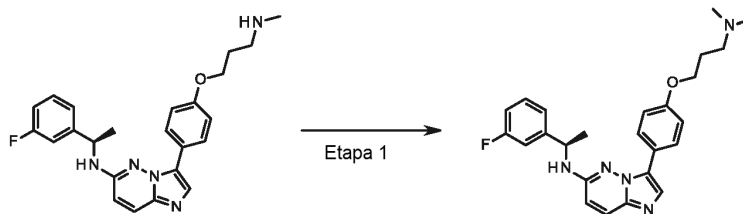
El compuesto del título (0,24 g) se obtuvo mediante los mismos procedimientos que en la etapa 1 del Ejemplo 8 usando el compuesto (0,28 g) obtenido en el Ejemplo 29.

10 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,56 (3H, d, J = 7,0 Hz), 2,37 (6H, s), 2,77 (2H, t, J = 5,9 Hz), 4,13 (2H, t, J = 5,9 Hz), 4,70 (1H, d, J = 5,1 Hz), 4,92 (1H, dc, J = 5,1, 7,0 Hz), 6,47 (1H, d, J = 9,4 Hz), 6,91-6,98 (3H, m), 7,12 (1H, dt, J = 9,5, 2,1 Hz), 7,19 (1H, d, J = 7,4 Hz), 7,34 (1H, td, J = 8,0, 5,9 Hz), 7,61 (2H, dt, J = 9,5, 2,5 Hz), 7,66-7,68 (2H, m).

IEN-EM (m/z): 420 (M+H)⁺.

[Ejemplo 70]

3-[4-[3-(Dimetilamino)propoxi]fenil]-N-[(1R)-1-(3-fluorofenil)etil]imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina



[Etapa 1]

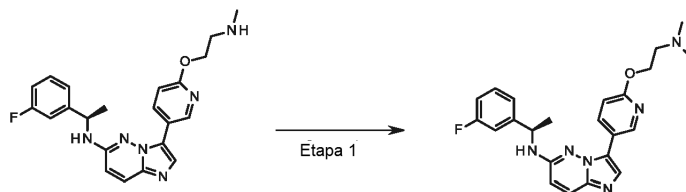
5 3-[4-[3-(Dimetilamino)propoxi]fenil]-N-[(1R)-1-(3-fluorofenil)etil]imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina

El compuesto del título (0,26 g) se obtuvo mediante los mismos procedimientos que en la etapa 1 del Ejemplo 8 usando el compuesto (0,28 g) obtenido en el Ejemplo 31.

10 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,57 (3H, d, J = 6,7 Hz), 1,98-2,02 (2H, m), 2,29 (6H, s), 2,49 (2H, t, J = 7,2 Hz), 4,08 (2H, t, J = 6,3 Hz), 4,67 (1H, d, J = 5,1 Hz), 4,90-4,96 (1H, m), 6,46 (1H, d, J = 9,8 Hz), 6,90 (2H, d, J = 9,0 Hz), 6,94-6,99 (1H, m), 7,12 (1H, dt, J = 9,9, 2,1 Hz), 7,20 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,34 (1H, td, J = 8,0, 5,9 Hz), 7,62 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,67 (2H, d, J = 9,0 Hz).
 IEN-EM (m/z): 434 (M+H)⁺.

[Ejemplo 71]

3-[6-(2-Dimetilaminoetoxi)-3-piridil]-N-[(1R)-1-(3-fluorofenil)etil]imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina



15

[Etapa 1]

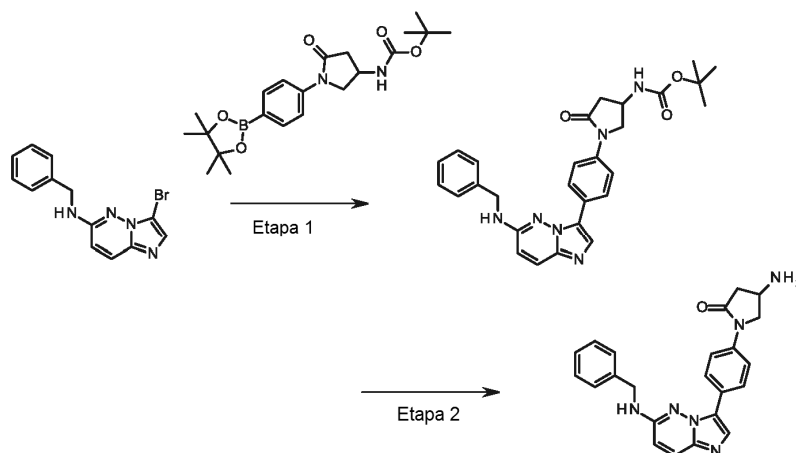
20 3-[6-(2-Dimetilaminoetoxi)-3-piridil]-N-[(1R)-1-(3-fluorofenil)etil]imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina

El compuesto del título (0,10 g) se obtuvo mediante los mismos procedimientos que en la etapa 1 del Ejemplo 8 usando el compuesto obtenido en el Ejemplo 46.

20 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,57 (3H, d, J = 7,0 Hz), 2,37 (6H, s), 2,76 (2H, t, J = 5,7 Hz), 4,48 (2H, t, J = 5,7 Hz), 4,70 (1H, d, J = 4,8 Hz), 4,87-4,93 (1H, m), 6,49 (1H, d, J = 9,7 Hz), 6,78 (1H, d, J = 9,1 Hz), 6,95 (1H, td, J = 8,3, 2,6 Hz), 7,07-7,11 (1H, m), 7,17 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,33 (1H, td, J = 8,0, 5,6 Hz), 7,68 (2H, d, J = 10,9 Hz), 7,77 (1H, dd, J = 8,5, 2,4 Hz), 8,53 (1H, d, J = 2,4 Hz).

[Ejemplo 72]

4-Amino-1-[4-[6-(bencilamino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]fenil]pirrolidin-2-ona



[Etapa 1]

5 N-[1-[4-[6-(Bencilamino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]fenil]-5-oxopirrolidin-3-il]carbamato de terc-butilo

Se añadieron 1,4-dioxano (10 ml) y agua (5 ml) al compuesto (100 mg) obtenido en la etapa 1 del Ejemplo 1, el compuesto (160 mg) obtenido en la etapa 3 del Ejemplo de Referencia 61, carbonato sódico (52 mg) y un aducto de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II)-diclorometano (27 mg), y la mezcla se calentó a reflujo durante 40 minutos en una atmósfera de nitrógeno. Después de un periodo de refrigeración, se añadió agua a la solución de reacción y la mezcla se sometió a extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó con una solución salina saturada y después se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se lavó con una solución mixta de acetato de etilo-éter dietílico para obtener el compuesto del título (125 mg).

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,46 (9H, s), 2,51 (1H, dd, $J = 17,2, 4,4$ Hz), 3,00 (1H, dd, $J = 17,4, 7,8$ Hz), 3,77 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 4,16-4,25 (1H, m), 4,44 (1H, s a), 4,59 (2H, d, $J = 6,0$ Hz), 4,76 (1H, t, $J = 5,0$ Hz), 4,90 (1H, s a), 6,49 (1H, d, $J = 9,2$ Hz), 7,29-7,43 (5H, m), 7,64 (2H, d, $J = 8,7$ Hz), 7,69 (1H, d, $J = 9,6$ Hz), 7,78 (1H, s), 8,00 (2H, d, $J = 8,7$ Hz).

[Etapa 2]

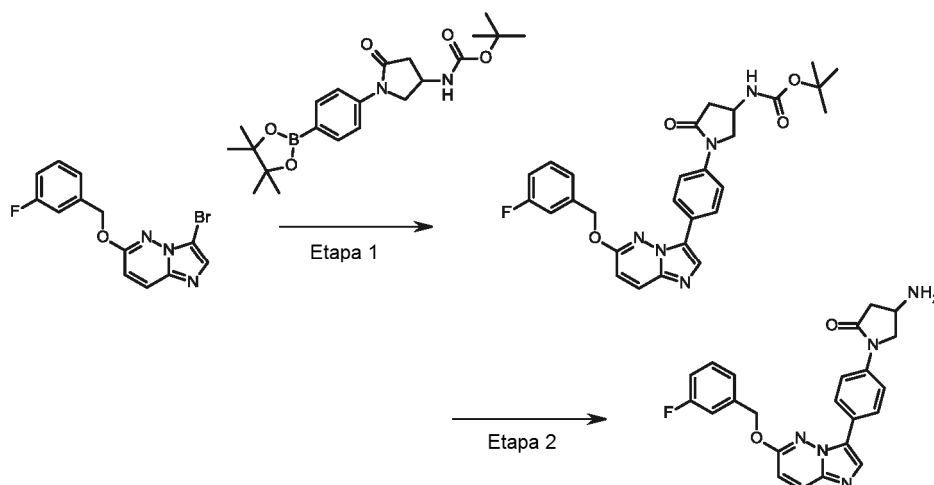
4-Amino-1-[4-[6-(bencilamino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]fenil]pirrolidin-2-ona

A una solución del compuesto (125 mg) obtenido en la etapa anterior 1 en diclorometano (10 ml), se añadió ácido trifluoroacético (2 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico a la solución de reacción, seguido de la extracción con cloroformo. El extracto se lavó con una solución salina saturada y después se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (gel de sílice básico, cloroformo) para obtener el compuesto del título (20 mg).

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 2,43 (1H, dd, $J = 17,0, 5,0$ Hz), 2,93 (1H, dd, $J = 17,0, 7,3$ Hz), 3,59 (1H, dd, $J = 10,1, 4,1$ Hz), 3,81-3,89 (1H, m), 4,11 (1H, dd, $J = 9,9, 6,6$ Hz), 4,59 (2H, d, $J = 5,5$ Hz), 4,75 (1H, s), 6,49 (1H, d, $J = 9,6$ Hz), 7,28-7,44 (5H, m), 7,66 (2H, d, $J = 8,7$ Hz), 7,69 (1H, d, $J = 9,2$ Hz), 7,78 (1H, s), 7,99 (2H, d, $J = 8,7$ Hz).

[Ejemplo 73]

4-Amino-1-[4-[6-[(3-fluorofenil)metoxi]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]fenil]pirrolidin-2-ona



[Etapa 1]

5 N-[1-[4-[6-[(3-Fluorofenil)metoxi]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]fenil]-5-oxopirrolidin-3-il]carbamato de terc-butilo

El compuesto del título (100 mg) se obtuvo mediante los mismos procedimientos que en la etapa 1 del Ejemplo 72 usando el compuesto (100 mg) obtenido en la etapa 1 del Ejemplo 11 y el compuesto (140 mg) obtenido en la etapa 3 del Ejemplo de Referencia 61.

- 10 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,47 (9H, s), 2,53 (1H, dd, J = 17,2, 4,6 Hz), 3,02 (1H, dd, J = 17,8, 8,0 Hz), 3,80 (1H, dd, J = 9,7, 2,9 Hz), 4,20-4,27 (1H, m), 4,46 (1H, s a), 4,88 (1H, s a), 5,40 (2H, s), 6,81 (1H, d, J = 9,7 Hz), 7,05 (1H, td, J = 8,3, 3,1 Hz), 7,20 (1H, d, J = 9,2 Hz), 7,25 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,39 (1H, td, J = 8,0, 5,7 Hz), 7,73 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,88 (1H, s), 7,89 (1H, d, J = 9,2 Hz), 7,96 (2H, d, J = 8,6 Hz).

[Etapa 2]

4-Amino-1-[4-[6-[(3-fluorofenil)metoxi]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]fenil]pirrolidin-2-ona

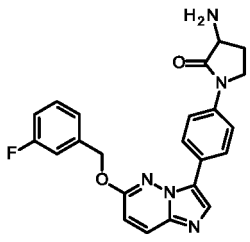
- 15 El compuesto del título (35 mg) se obtuvo mediante los mismos procedimientos que en la etapa 2 del Ejemplo 72 con el compuesto (100 mg) obtenido en la etapa anterior 1 como material de partida.
 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2,44 (1H, dd, J = 16,7, 3,4 Hz), 2,95 (1H, dd, J = 17,0, 6,9 Hz), 3,62 (1H, dd, J = 9,9, 2,5 Hz), 3,84-3,92 (1H, m), 4,10-4,16 (1H, m), 5,40 (2H, s), 6,80 (1H, d, J = 9,6 Hz), 7,05 (1H, t, J = 8,3 Hz), 7,17-7,28 (2H, m), 7,35-7,42 (1H, m), 7,74 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,87-7,90 (2H, m), 7,95 (2H, d, J = 9,2 Hz).

- 20 Los siguientes compuestos se obtuvieron mediante los mismos procedimientos que en el Ejemplo 73 con el compuesto obtenido en la etapa 1 del Ejemplo 11 como material de partida usando los compuestos obtenidos en los Ejemplos de Referencia.

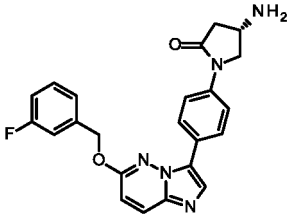
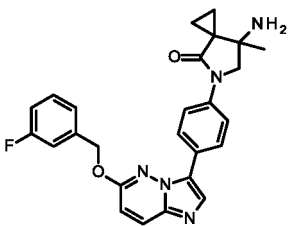
[Tabla 15-1]

Ejemplo	Ejemplo de Referencia	Estructura y nombre	Datos instrumentales
74	63	4-(Aminometil)-1-[4-[6-[(3-fluorofenil)metoxi]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]fenil]pirrolidin-2-ona	RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 1,63 (2H, s a), 2,42-2,52 (1H, m), 2,78-2,90 (2H, m), 3,23-3,39 (2H, m), 3,73-3,79 (1H, m), 4,06-4,13 (2H, m), 5,40 (2H, s), 6,79 (1H, d, J = 10,1 Hz), 7,05 (1H, t, J = 8,3 Hz), 7,20 (1H, d, J = 9,2 Hz), 7,23-7,27 (1H, m), 7,35-7,42 (1H, m), 7,78 (2H, d, J = 8,9 Hz), 7,86-7,89 (2H, m), 7,95 (2H, d, J = 8,9 Hz).

(continuación)

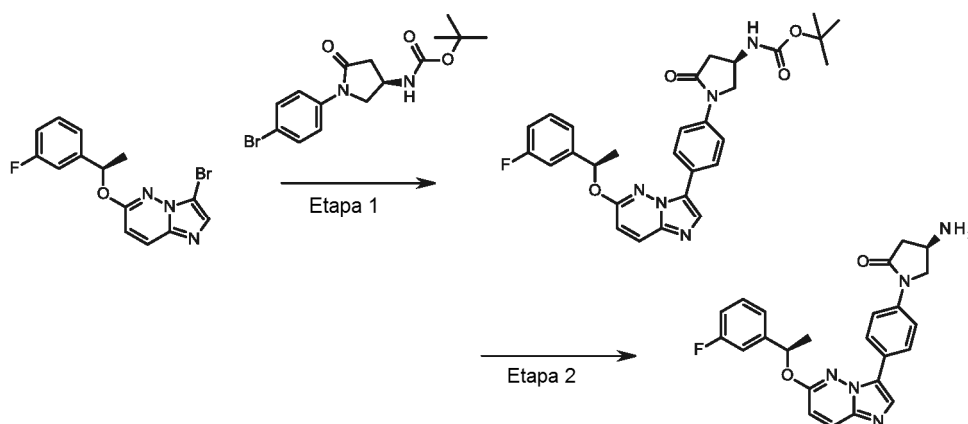
Ejemplo	Ejemplo de Referencia	Estructura y nombre	Datos instrumentales
75	64	 3-Amino-1-[4-[6-[(3-fluorofenil)metoxi]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]fenil]pirrolidin-2-ona	RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 1,65 (2H, s a), 1,86-1,98 (1H, m), 2,58-2,67 (1H, m), 3,74 (1H, dd, J = 10,1, 7,8 Hz), 3,81-3,87 (2H, m), 5,41 (2H, s), 6,81 (1H, d, J = 9,6 Hz), 7,05 (1H, td, J = 8,3, 2,8 Hz), 7,20 (1H, d, J = 10,5 Hz), 7,25 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,36-7,42 (1H, m), 7,79 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,88 (1H, s), 7,89 (1H, d, J = 9,6 Hz), 7,97 (2H, d, J = 8,7 Hz).

[Tabla 15-2]

76	65	 (4S)-4-Amino-1-[4-[6-[(3-fluorofenil)metoxi]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]fenil]pirrolidin-2-ona	RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 1,55 (2H, s a), 2,41 (1H, dd, J = 16,8, 5,1 Hz), 2,91 (1H, dd, J = 16,8, 7,0 Hz), 3,59 (1H, dd, J = 9,4, 4,3 Hz), 3,81-3,87 (1H, m), 4,10 (1H, dd, J = 9,4, 6,6 Hz), 5,36 (2H, s), 6,76 (1H, d, J = 9,8 Hz), 7,02 (1H, td, J = 8,6, 2,7 Hz), 7,16 (1H, d, J = 9,4 Hz), 7,22 (1H, d, J = 7,4 Hz), 7,35 (1H, td, J = 7,8, 5,9 Hz), 7,70 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,84 (1H, s), 7,85 (1H, d, J = 9,8 Hz), 7,92 (2H, d, J = 8,6 Hz).
77	73	 7-Amino-5-[4-[6-[(3-fluorofenil)metoxi]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]fenil]-7-metil-5-azaespiro[2,4]heptan-4-ona	RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 0,87-0,98 (2H, m), 1,12-1,17 (1H, m), 1,19-1,26 (1H, m), 1,25 (3H, s), 1,59 (2H, s a), 3,79 (1H, d, J = 9,7 Hz), 3,90 (1H, d, J = 9,1 Hz), 5,40 (2H, s), 6,80 (1H, d, J = 9,7 Hz), 7,05 (1H, td, J = 9,1, 2,4 Hz), 7,20 (1H, dt, J = 9,7, 1,8 Hz), 7,25 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,36-7,43 (1H, m), 7,76 (2H, d, J = 9,7 Hz), 7,88 (1H, s), 7,88 (1H, d, J = 9,1 Hz), 7,95 (2H, d, J = 9,1 Hz).

[Ejemplo 78]

(4R)-4-Amino-1-[4-[6-[(1R)-1-(3-fluorofenil)etoxi]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]fenil]pirrolidin-2-ona



[Etapa 1]

N-[(3R)-1-[4-[6-[(1R)-1-(3-Fluorofenil)etoxi]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]fenil]-5-oxopirrolidin-3-il]carbamato de terc-butilo

Se añadió 1,4-dioxano se añadió al compuesto (91 mg) obtenido en la etapa 1 del Ejemplo de Referencia 62, un aducto de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II)-diclorometano (10 mg), bis(pinacolato)diborano (65 mg) y acetato potásico (50 mg), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 1 hora en una atmósfera de argón y después se calentó a reflujo durante 1 hora.

La solución de reacción se llevó de nuevo temporalmente a temperatura ambiente. Se le añadieron el compuesto (86 mg) obtenido en la etapa 1 del Ejemplo 15, un aducto de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II)-diclorometano (10 mg), fosfato tripotásico (109 mg) y agua (0,5 ml), y la mezcla se calentó a reflujo durante 1 hora en una atmósfera de argón. Se añadieron acetato de etilo y agua a la solución de reacción para separar las fases acuosa y orgánica. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (gel de sílice básico, n-hexano-acetato de etilo → diclorometano-metanol) para obtener el compuesto del título (31 mg).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,48 (9H, s), 1,68 (3H, d, J = 6,9 Hz), 2,55 (1H, dd, J = 17,2, 4,6 Hz), 3,03 (1H, dd, J = 17,2, 8,0 Hz), 3,80 (1H, dd, J = 10,0, 3,4 Hz), 4,24 (1H, dd, J = 10,0, 6,3 Hz), 4,45-4,51 (1H, m), 5,03-5,07 (1H, m), 5,93 (1H, c, J = 6,9 Hz), 6,79 (1H, d, J = 9,7 Hz), 6,96-7,01 (1H, m), 7,12-7,15 (1H, m), 7,21 (1H, d, J = 7,4 Hz), 7,33-7,38 (1H, m), 7,66-7,69 (2H, m), 7,72-7,75 (2H, m), 7,79 (1H, s), 7,85 (1H, d, J = 9,7 Hz). IEN-EM (m/z): 532 (M+H)⁺.

[Etapa 2]

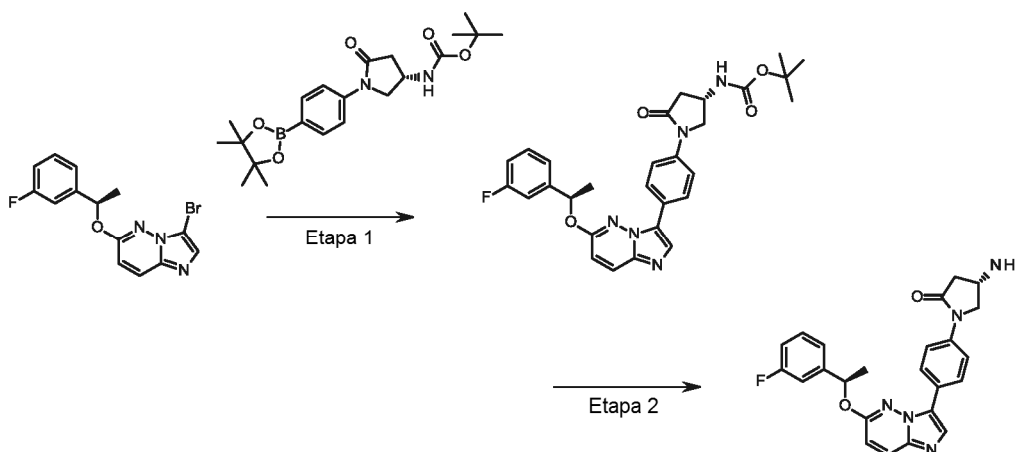
(4R)-4-Amino-1-[4-[6-[(1R)-1-(3-fluorofenil)etoxi]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]fenil]pirrolidin-2-ona

El compuesto (31 mg) obtenido en la etapa anterior 1 se disolvió en diclorometano (3 ml). A la solución, se le añadió una solución de ácido clorhídrico 4 N en dioxano (3 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida. Se añadieron diclorometano y una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico al residuo para separar las fases acuosa y orgánica. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (gel de sílice básico, diclorometano-metanol) para obtener el compuesto del título (23 mg).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,69 (3H, d, J = 6,4 Hz), 2,46 (1H, dd, J = 17,2, 5,2 Hz), 2,96 (1H, dd, J = 17,2, 7,4 Hz), 3,63 (1H, dd, J = 10,0, 4,0 Hz), 3,87-3,92 (1H, m), 4,15 (1H, dd, J = 10,0, 6,6 Hz), 5,93 (1H, c, J = 6,4 Hz), 6,79 (1H, d, J = 9,7 Hz), 6,99 (1H, td, J = 8,4, 2,3 Hz), 7,13-7,16 (1H, m), 7,22 (1H, d, J = 7,4 Hz), 7,34-7,38 (1H, m), 7,69-7,75 (4H, m), 7,80 (1H, s), 7,85 (1H, d, J = 9,7 Hz). IEN-EM (m/z): 432 (M+H)⁺.

[Ejemplo 79]

(4S)-4-Amino-1-[4-[6-[(1R)-1-(3-fluorofenil)etoxi]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]fenil]pirrolidin-2-ona



[Etapa 1]

N-[(3S)-1-[4-[6-[(1R)-1-(3-Fluorofenil)etoxi]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]fenil]-5-oxopirrolidin-3-il]carbamato de terc-butilo

Un disolvente mixto de 1,4-dioxano (8 ml) y agua (0,8 ml) se añadió al compuesto (501 mg) obtenido en la etapa 1 del Ejemplo 15, el compuesto (600 mg) obtenido en la etapa 3 del Ejemplo de Referencia 65, un aducto de [1,1'-

bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II)-diclorometano (122 mg) y fosfato tripotásico (633 mg) y la mezcla se calentó a reflujo durante 1,5 horas en una atmósfera de argón. Después, se le añadió adicionalmente un aducto de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II)-diclorometano (122 mg) y la mezcla se calentó adicionalmente a reflujo durante 1 hora. Después de permanecer en enfriamiento, se añadieron acetato de etilo y agua a la solución de reacción para separar las fases acuosa y orgánica. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (gel de sílice básico, diclorometano-metanol) para obtener el compuesto del título (607 mg).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,48 (9H, s), 1,67 (3H, d, J = 6,3 Hz), 2,58 (1H, dd, J = 17,8, 4,0 Hz), 3,02 (1H, dd, J = 17,8, 8,6 Hz), 3,80 (1H, dd, J = 10,3, 3,4 Hz), 4,20-4,25 (1H, m), 4,43-4,50 (1H, m), 5,41 (1H, d, J = 6,9 Hz), 5,90 (1H, c, J = 6,3 Hz), 6,78 (1H, d, J = 9,7 Hz), 6,97 (1H, td, J = 8,0, 2,9 Hz), 7,13 (1H, dt, J = 9,7, 2,3 Hz), 7,20 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,35 (1H, td, J = 7,9, 5,9 Hz), 7,64-7,67 (2H, m), 7,70-7,72 (2H, m), 7,77 (1H, s), 7,84 (1H, d, J = 9,7 Hz). IEN-EM (m/z): 532 (M+H)⁺.

[Etapa 2]

(4S)-4-Amino-1-[4-[6-[(1R)-1-(3-fluorofenil)etoxi]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]fenil]pirrolidin-2-ona

El compuesto (13,90 g) obtenido en la etapa anterior 1 se disolvió en diclorometano (200 ml). A la solución, se añadió una solución de ácido clorhídrico 4 N en 1,4-dioxano (133 ml) en refrigeración con hielo, y la mezcla se agitó a 0 °C durante 2 horas. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida. Se añadieron diclorometano y una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico al residuo para separar las fases acuosa y orgánica. La fase acuosa se sometió a extracción con diclorometano. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y después se concentraron a presión reducida.

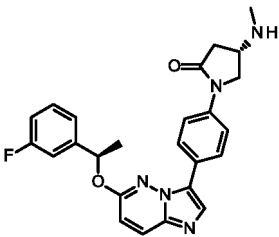
Se realizaron los mismos procedimientos de antes usando el compuesto (12,42 g) obtenido en la etapa anterior 1. Los productos en bruto obtenidos se combinaron y se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice (gel de sílice básico, diclorometano-metanol; y posteriormente gel de sílice, diclorometano-metanol) para obtener el compuesto del título (20,30 g).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,69 (3H, d, J = 6,7 Hz), 2,46 (1H, dd, J = 17,0, 4,8 Hz), 2,96 (1H, dd, J = 17,0, 7,6 Hz), 3,64 (1H, dd, J = 9,7, 4,2 Hz), 3,86-3,92 (1H, m), 4,15 (1H, dd, J = 9,7, 6,0 Hz), 5,93 (1H, c, J = 6,7 Hz), 6,78 (1H, d, J = 9,7 Hz), 6,99 (1H, td, J = 8,5, 2,4 Hz), 7,12-7,17 (1H, m), 7,22 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,37 (1H, td, J = 8,0, 5,8 Hz), 7,68-7,75 (4H, m), 7,80 (1H, s), 7,85 (1H, d, J = 9,7 Hz).

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 1,66 (3H, d, J = 6,0 Hz), 1,93 (2H, s a), 2,25 (1H, dd, J = 16,9, 4,2 Hz), 2,76 (1H, dd, J = 16,6, 7,0 Hz), 3,51 (1H, dd, J = 9,7, 3,0 Hz), 3,65-3,71 (1H, m), 4,02 (1H, dd, J = 9,7, 6,7 Hz), 6,04 (1H, c, J = 6,4 Hz), 7,01 (1H, d, J = 9,7 Hz), 7,10 (1H, td, J = 8,5, 2,4 Hz), 7,31-7,36 (2H, m), 7,39-7,45 (1H, m), 7,75 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,90 (2H, d, J = 9,1 Hz), 8,03 (1H, s), 8,09 (1H, d, J = 9,7 Hz).

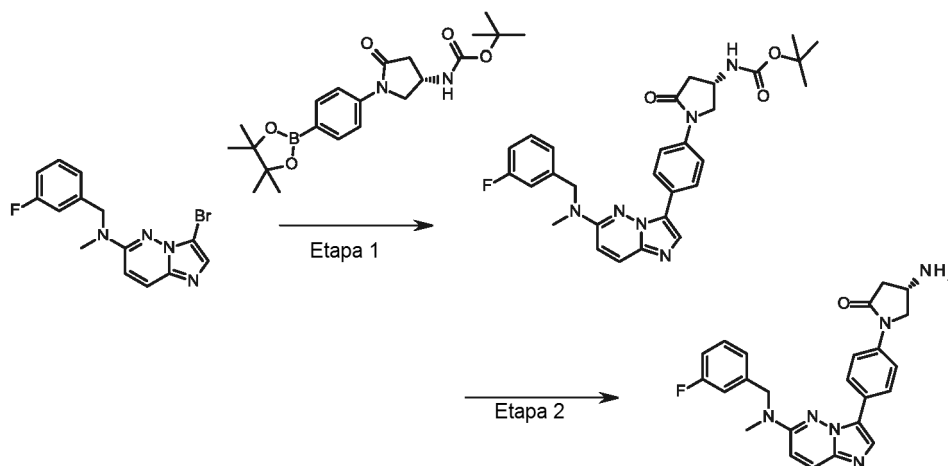
El siguiente compuesto se obtuvo mediante los mismos procedimientos que en el Ejemplo 79 con el compuesto obtenido en la etapa 1 del Ejemplo 15 como material de partida usando el compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia.

[Tabla 16]

Ejemplo n.º	N.º de Ejemplo de Referencia	Estructura y nombre	Datos instrumentales
80	71	 (4S)-1-[4-[6-[(1R)-1-(3-Fluorofenil)etoxi]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]fenil]-4-(metilamino)pirrolidin-2-ona	RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,69 (3H, d, J = 6,6 Hz), 2,52 (3H, s), 2,54 (1H, dd, J = 17,2, 4,8 Hz), 2,92 (1H, dd, J = 17,2, 7,6 Hz), 3,54-3,59 (1H, m), 3,73 (1H, dd, J = 9,7, 4,2 Hz), 4,11 (1H, dd, J = 9,7, 6,7 Hz), 5,93 (1H, c, J = 6,6 Hz), 6,78 (1H, d, J = 9,7 Hz), 6,99 (1H, td, J = 8,5, 2,4 Hz), 7,13-7,17 (1H, m), 7,22 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,33-7,39 (1H, m), 7,68-7,75 (4H, m), 7,80 (1H, s), 7,85 (1H, d, J = 9,7 Hz). IEN-EM (m/z): 446 (M+H)⁺.

[Ejemplo 81]

(4S)-4-Amino-1-[4-[6-[(3-fluorofenil)metil-metilamino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]fenil]pirrolidin-2-ona



[Etapa 1]

- 5 N-[(3S)-1-[4-[6-[(3-Fluorofenil)metil-metilamino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]fenil]-5-oxopirrolidin-3-il]carbamato de terc-butilo

El compuesto del título (0,22 g) se obtuvo mediante los mismos procedimientos que en la etapa 1 del Ejemplo 72 con el compuesto (0,25 g) obtenido en la etapa 1 del Ejemplo 9 y el compuesto (0,36 g) obtenido en la etapa 3 del Ejemplo de Referencia 65 como materiales de partida.

- 10 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,48 (9H, s), 2,53 (1H, dd, J = 17,4, 4,5 Hz), 3,02 (1H, dd, J = 17,2, 8,2 Hz), 3,25 (3H, s), 3,76-3,81 (1H, m), 4,23 (1H, dd, J = 9,8, 6,7 Hz), 4,47 (1H, s a), 4,77 (2H, s), 4,89 (1H, s a), 6,78 (1H, d, J = 10,2 Hz), 6,97-7,03 (2H, m), 7,07 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,31-7,37 (1H, m), 7,67 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,78 (1H, d, J = 9,8 Hz), 7,85 (1H, s), 8,04 (2H, d, J = 9,0 Hz).

[Etapa 2]

- 15 (4S)-4-Amino-1-[4-[6-[(3-fluorofenil)metil-metilamino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]fenil]pirrolidin-2-ona

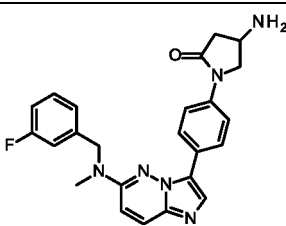
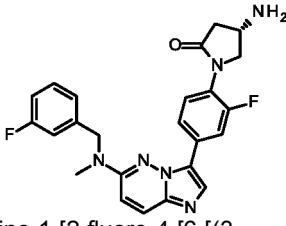
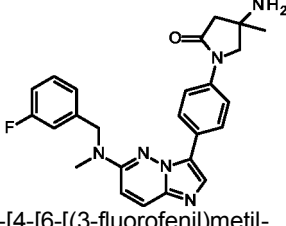
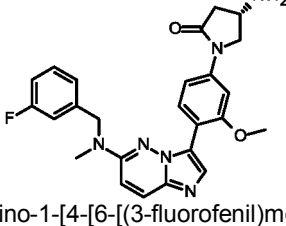
El compuesto del título (0,15 g) se obtuvo mediante los mismos procedimientos que en la etapa 2 del Ejemplo 72 con el compuesto (0,22 g) obtenido en la etapa anterior 1 como material de partida.

- 20 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2,45 (1H, dd, J = 17,0, 4,9 Hz), 2,95 (1H, dd, J = 16,8, 7,4 Hz), 3,25 (3H, s), 3,61 (1H, dd, J = 9,8, 3,9 Hz), 3,85-3,91 (1H, m), 4,13 (1H, dd, J = 9,8, 6,3 Hz), 4,77 (2H, s), 6,78 (1H, d, J = 9,8 Hz), 6,98-7,01 (2H, m), 7,08 (1H, d, J = 7,4 Hz), 7,31-7,37 (1H, m), 7,68 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,78 (1H, d, J = 9,8 Hz), 7,85 (1H, s), 8,04 (2H, d, J = 9,0 Hz).

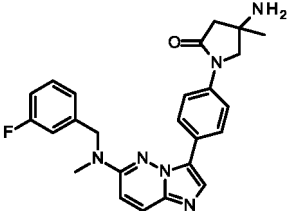
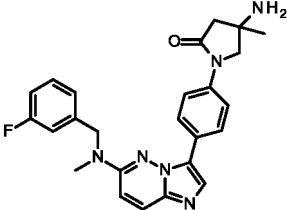
RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 1,89 (2H, s a), 2,22 (1H, dd, J = 16,3, 4,2 Hz), 2,74 (1H, dd, J = 16,9, 7,3 Hz), 3,24 (3H, s), 3,47 (1H, dd, J = 9,7, 3,6 Hz), 3,62-3,68 (1H, m), 3,98 (1H, dd, J = 9,7, 6,0 Hz), 4,83 (2H, s), 7,05-7,14 (4H, m), 7,35-7,42 (1H, m), 7,69 (2H, d, J = 9,4 Hz), 7,90 (1H, d, J = 9,7 Hz), 7,94 (1H, s), 8,07 (2H, d, J = 9,1 Hz).

- 25 Los siguientes compuestos se obtuvieron mediante los mismos procedimientos que en el Ejemplo 81 con el compuesto obtenido en la etapa 1 del Ejemplo 9 como material de partida usando los compuestos obtenidos en los Ejemplos de Referencia.

[Tabla 17-1]

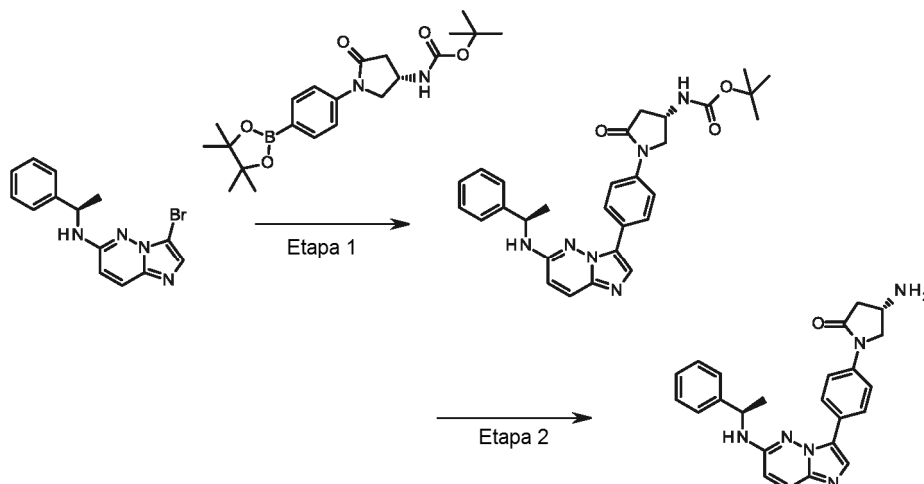
Ejemplo	Ejemplo de Referencia	Estructura y nombre	Datos instrumentales
82	61	 4-Amino-1-[4-[6-[(3-fluorofenil)metil-metilamino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]fenil]pirrolidin-2-ona	RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 2,45 (1H, dd, J = 17,0, 4,9 Hz), 2,95 (1H, dd, J = 16,8, 7,4 Hz), 3,25 (3H, s), 3,61 (1H, dd, J = 9,8, 3,9 Hz), 3,85-3,91 (1H, m), 4,13 (1H, dd, J = 9,8, 6,3 Hz), 4,77 (2H, s), 6,78 (1H, d, J = 9,8 Hz), 6,98-7,01 (2H, m), 7,08 (1H, d, J = 7,4 Hz), 7,31-7,37 (1H, m), 7,68 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,78 (1H, d, J = 9,8 Hz), 7,85 (1H, s), 8,04 (2H, d, J = 9,0 Hz).
83	67	 (4S)-4-Amino-1-[2-fluoro-4-[6-[(3-fluorofenil)metil-metilamino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]fenil]pirrolidin-2-ona	RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 2,37 (1H, dd, J = 16,9, 4,8 Hz), 2,88 (1H, dd, J = 16,9, 7,3 Hz), 3,25 (3H, s), 3,55 (1H, dd, J = 9,7, 4,2 Hz), 3,85-3,91 (1H, m), 4,06-4,15 (1H, m), 4,76 (2H, s), 6,79 (1H, d, J = 9,7 Hz), 6,94-7,00 (2H, m), 7,05 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,29-7,34 (1H, m), 7,48 (1H, t, J = 8,5 Hz), 7,77 (2H, d, J = 10,3 Hz), 7,86 (1H, s), 7,95-7,99 (1H, m).
84	75	 4-Amino-1-[4-[6-[(3-fluorofenil)metil-metilamino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]fenil]-4-metilpirrolidin-2-ona	RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 1,46 (3H, s), 2,57 (1H, d, J = 16,9 Hz), 2,68 (1H, d, J = 16,3 Hz), 3,22 (3H, s), 3,69 (1H, d, J = 9,7 Hz), 3,79 (1H, d, J = 9,7 Hz), 4,74 (2H, s), 6,75 (1H, d, J = 9,7 Hz), 7,00-6,95 (2H, m), 7,05 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,35-7,29 (1H, m), 7,65 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,75 (1H, d, J = 9,7 Hz), 7,82 (1H, s), 8,01 (2H, d, J = 8,5 Hz).
85	69	 (4S)-4-Amino-1-[4-[6-[(3-fluorofenil)metil-metilamino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]-3-metoxifenil]pirrolidin-2-ona	RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 1,85-1,96 (2H, m), 2,23 (1H, dd, J = 16,6, 3,9 Hz), 2,75 (1H, dd, J = 16,6, 7,3 Hz), 3,16 (3H, s), 3,50 (1H, dd, J = 9,7, 3,9 Hz), 3,63-3,68 (1H, m), 3,81 (3H, s), 4,01 (1H, dd, J = 10,0, 6,3 Hz), 4,76 (2H, s), 7,04-7,13 (5H, m), 7,34-7,39 (1H, m), 7,62-7,64 (1H, m), 7,80 (1H, s), 7,88 (1H, d, J = 9,7 Hz), 8,00 (1H, d, J = 8,5 Hz). IEN-EM (m/z): 461 (M+H) ⁺ .

[Tabla 17-2]

86	78	 4-Amino-1-[4-[6-[(3-fluorofenil)metil-metilamino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]fenil]-4-metilpirrolidin-2-ona	RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 1,46 (3H, s), 2,57 (1H, d, J = 16,9 Hz), 2,68 (1H, d, J = 16,9 Hz), 3,22 (3H, s), 3,69 (1H, d, J = 9,7 Hz), 3,79 (1H, d, J = 9,7 Hz), 4,74 (2H, s), 6,75 (1H, d, J = 9,7 Hz), 6,95-6,99 (2H, m), 7,04-7,07 (1H, m), 7,29-7,35 (1H, m), 7,65 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,75 (1H, d, J = 9,7 Hz), 7,83 (1H, s), 8,01 (2H, d, J = 9,1 Hz).
87	79	 4-Amino-1-[4-[6-[(3-fluorofenil)metil-metilamino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]fenil]-4-metilpirrolidin-2-ona	RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 1,46 (3H, s), 2,57 (1H, d, J = 16,9 Hz), 2,68 (1H, d, J = 16,9 Hz), 3,22 (3H, s), 3,69 (1H, d, J = 9,7 Hz), 3,79 (1H, d, J = 9,7 Hz), 4,74 (2H, s), 6,75 (1H, d, J = 9,7 Hz), 6,95-6,99 (2H, m), 7,04-7,07 (1H, m), 7,29-7,35 (1H, m), 7,65 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,75 (1H, d, J = 9,7 Hz), 7,83 (1H, s), 8,01 (2H, d, J = 9,1 Hz).

[Ejemplo 88]

(4S)-4-Amino-1-[4-[6-[(1R)-1-feniletíl]amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]fenil]pirrolidin-2-ona



5 [Etapa 1]

N-[(3S)-5-Oxo-1-[4-[6-[(1R)-1-feniletíl]amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]fenil]pirrolidin-3-il]carbamato de terc-butilo

El compuesto del título (0,42 g) se obtuvo mediante los mismos procedimientos que en la etapa 1 del Ejemplo 72 con el compuesto (0,31 g) obtenido en la etapa 1 del Ejemplo 19 como material de partida usando el compuesto (0,47 g) obtenido en la etapa 3 del Ejemplo de Referencia 65.

10 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,44 (9H, s), 1,56 (3H, d, J = 6,6 Hz), 2,49 (1H, dd, J = 17,4, 4,5 Hz), 2,99 (1H, dd, J = 17,6, 7,8 Hz), 3,74 (1H, dd, J = 10,6, 3,9 Hz), 4,14-4,23 (1H, m), 4,44 (1H, s a), 4,66 (1H, d, J = 5,9 Hz), 4,85 (1H, s a), 4,88-4,97 (1H, m), 6,44 (1H, d, J = 9,4 Hz), 7,22-7,40 (5H, m), 7,57 (2H, d, J = 9,4 Hz), 7,63 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,69 (1H, s), 7,75 (2H, d, J = 9,0 Hz).

[Etapa 2]

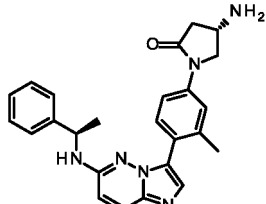
15 (4S)-4-Amino-1-[4-[6-[(1R)-1-feniletíl]amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]fenil]pirrolidin-2-ona

El compuesto del título (0,17 g) se obtuvo mediante los mismos procedimientos que en la etapa 2 del Ejemplo 72 con el compuesto (0,42 g) obtenido en la etapa anterior 1 como material de partida.

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,53 (2H, s a), 1,56 (3H, d, $J = 6,6$ Hz), 2,41 (1H, dd, $J = 17,0, 4,9$ Hz), 2,91 (1H, dd, $J = 17,0, 7,2$ Hz), 3,57 (1H, dd, $J = 9,8, 3,9$ Hz), 3,81-3,86 (1H, m), 4,09 (1H, dd, $J = 10,2, 6,3$ Hz), 4,67 (1H, d, $J = 5,9$ Hz), 4,89-4,96 (1H, m), 6,44 (1H, d, $J = 9,8$ Hz), 7,24-7,41 (5H, m), 7,58 (2H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,63 (1H, d, $J = 9,8$ Hz), 7,69 (1H, s), 7,75 (2H, d, $J = 9,0$ Hz).

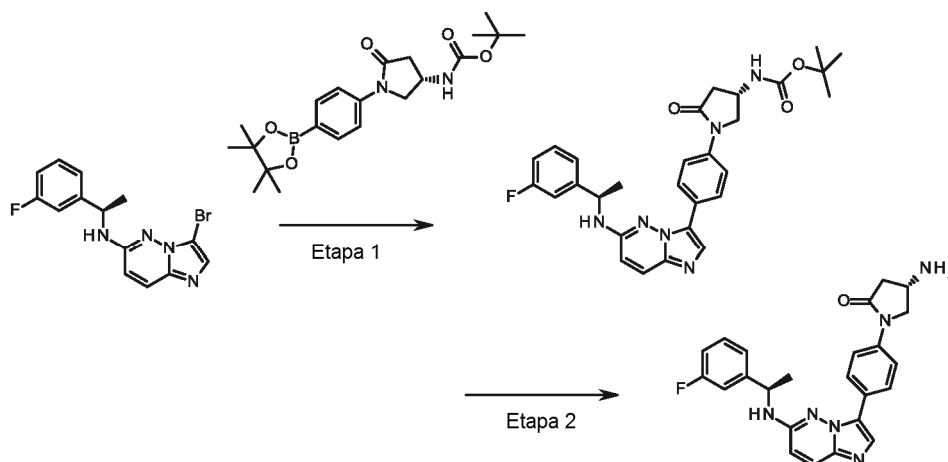
- 5 El siguiente compuesto se obtuvo mediante los mismos procedimientos que en el Ejemplo 88 con el compuesto obtenido en la etapa 1 del Ejemplo 19 como material de partida usando el compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia.

[Tabla 18]

Ejemplo	Ejemplo de Referencia	Estructura y nombre	Datos instrumentales
89	72	 (4S)-4-Amino-1-[3-metil-4-[6-[(1R)-1-fenilet]amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]fenil]pirrolidin-2-ona	RMN ^1H (CDCl_3) δ: 1,49 (3H, d, $J = 7,3$ Hz), 1,65 (2H, s a), 2,08 (3H, s), 2,61 (1H, dd, $J = 16,9, 6,0$ Hz), 2,90 (1H, dd, $J = 16,9, 8,5$ Hz), 4,05-4,17 (2H, m), 4,29-4,39 (1H, m), 4,70 (1H, d, $J = 6,7$ Hz), 4,74-4,83 (1H, m), 6,44 (1H, d, $J = 9,7$ Hz), 7,22-7,35 (6H, m), 7,43-7,50 (2H, m), 7,55-7,59 (1H, m), 7,64 (1H, d, $J = 9,1$ Hz).

[Ejemplo 90]

- 10 (4S)-4-Amino-1-[4-[6-[(1R)-1-(3-fluorofenil)etil]amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]fenil]pirrolidin-2-ona



[Etapa 1]

N-[(3S)-1-[4-[6-[(1R)-1-(3-Fluorofenil)etil]amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]fenil]-5-oxopirrolidin-3-il]carbamato de terc-butilo

- 15 Se añadieron 1,4-dioxano (10 ml) y agua (3 ml) al compuesto (0,31 g) obtenido en la etapa 1 del Ejemplo 21, el compuesto (0,31 g) obtenido en la etapa 3 del Ejemplo de Referencia 65, carbonato potásico (0,43 g) y un aducto de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II)-diclorometano (89 mg) y la mezcla se calentó a reflujo durante 1 hora en una atmósfera de nitrógeno. Después de un periodo de refrigeración, se añadió agua a la solución de reacción, seguido de la extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó con una solución salina saturada y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo-metanol) para obtener el compuesto del título (0,31 g). RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,48 (9H, s), 1,58 (3H, d, $J = 6,6$ Hz), 2,53 (1H, dd, $J = 17,3, 4,3$ Hz), 3,02 (1H, dd, $J = 17,3, 8,0$ Hz), 3,78 (1H, dd, $J = 10,6, 3,5$ Hz), 4,20-4,25 (1H, m), 4,47 (1H, s a), 4,71 (1H, s a), 4,89-4,94 (1H, m), 6,50 (1H, d, $J = 9,4$ Hz), 6,97 (1H, td, $J = 8,6, 2,7$ Hz), 7,11-7,14 (1H, m), 7,21 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 7,34-7,40 (1H, m), 7,60 (2H, d, $J = 9,0$ Hz), 7,68-7,74 (4H, m).
- 20
- 25

[Etapa 2]

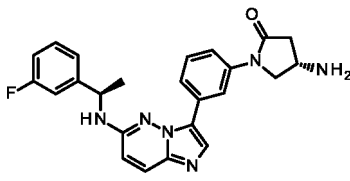
(4S)-4-Amino-1-[4-[6-[[[(1R)-1-(3-fluorofenil)etil]amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]fenil]pirrolidin-2-ona

A una solución del compuesto (0,31 g) obtenido en la etapa anterior 1 en metanol (3 ml), se añadió una solución de ácido clorhídrico 4 N en 1,4-dioxano (5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución de reacción se concentró a presión reducida. Se añadió una solución acuosa 1 N de hidróxido sódico se añadió al residuo obtenido, seguido de la extracción con cloroformo-metanol. El extracto se lavó con una solución salina saturada y después se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (gel de sílice básico, cloroformo-metanol) para obtener el compuesto del título (0,16 g).

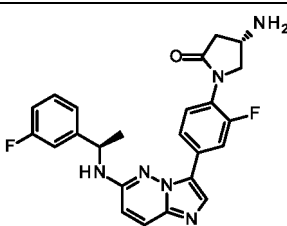
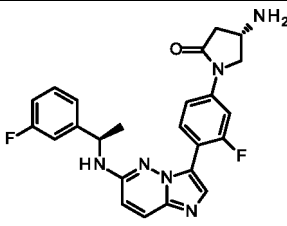
RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 1,49 (3H, d, J = 7,0 Hz), 2,23 (1H, dd, J = 16,8, 4,3 Hz), 2,75 (1H, dd, J = 16,8, 7,2 Hz), 3,17 (1H, d, J = 5,1 Hz), 3,49 (1H, dd, J = 9,6, 3,9 Hz), 3,66-3,68 (1H, m), 4,00 (1H, dd, J = 9,6, 6,1 Hz), 4,87 (1H, dc, J = 5,1, 7,0 Hz), 6,79 (1H, d, J = 9,4 Hz), 7,01-7,06 (1H, m), 7,23-7,29 (2H, m), 7,36-7,42 (1H, m), 7,65 (2H, dd, J = 5,5, 3,5 Hz), 7,77 (1H, d, J = 9,4 Hz), 7,81-7,86 (3H, m).

Los siguientes compuestos se obtuvieron mediante los mismos procedimientos que en el Ejemplo 90 con el compuesto obtenido en la etapa 1 del Ejemplo 21 como material de partida usando los compuestos obtenidos en los Ejemplos de Referencia.

[Tabla 19]

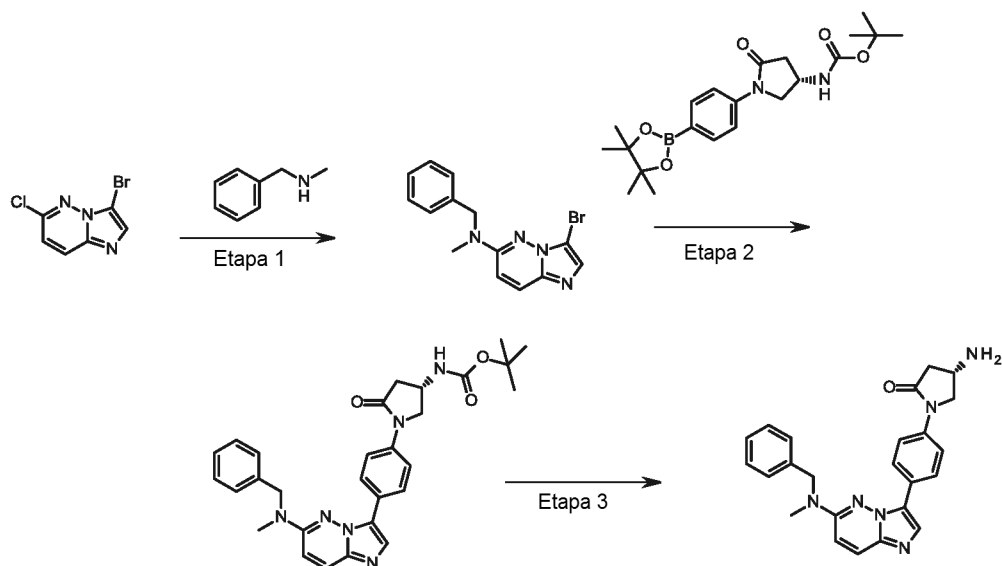
Ejemplo	Ejemplo de Referencia	Estructura y nombre	Datos instrumentales
91	66	 (4S)-4-Amino-1-[3-[6-[[[(1R)-1-(3-fluorofenil)etil]amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]fenil]pirrolidin-2-ona	RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,58 (3H, d, J = 6,6 Hz), 2,42 (1H, dd, J = 17,2, 4,9 Hz), 2,92 (1H, dd, J = 17,2, 7,4 Hz), 3,58 (1H, dd, J = 9,0, 4,6 Hz), 3,81-3,87 (1H, m), 4,10 (1H, dd, J = 9,0, 7,0 Hz), 4,72 (1H, d, J = 5,9 Hz), 4,99-5,06 (1H, m), 6,49 (1H, d, J = 9,8 Hz), 6,92-6,97 (1H, m), 7,11-7,14 (1H, m), 7,19 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,28-7,38 (2H, m), 7,53-7,56 (2H, m), 7,68 (1H, d, J = 9,4 Hz), 7,76 (1H, s), 8,09 (1H, t, J = 2,0 Hz).

(continuación)

Ejemplo	Ejemplo de Referencia	Estructura y nombre	Datos instrumentales
92	67	 (4S)-4-Amino-1-[2-fluoro-4-[6-[[[(1R)-1-(3-fluorofenil)etil]amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]fenil]pirrolidin-2-ona	RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,59 (3H, d, J = 7,0 Hz), 2,40 (1H, dd, J = 16,8, 4,7 Hz), 2,90 (1H, dd, J = 16,8, 7,2 Hz), 3,57 (1H, dd, J = 9,8, 4,3 Hz), 3,88-3,93 (1H, m), 4,08-4,12 (1H, m), 4,87 (1H, s), 4,93-5,00 (1H, m), 6,52 (1H, d, J = 9,8 Hz), 6,91-6,96 (1H, m), 7,11 (1H, dt, J = 9,8, 2,2 Hz), 7,22 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,33 (1H, td, J = 7,8, 5,9 Hz), 7,42 (1H, t, J = 8,2 Hz), 7,51 (1H, dd, J = 8,4, 1,8 Hz), 7,67-7,69 (1H, m), 7,74-7,77 (2H, m).
93	68	 (4S)-4-Amino-1-[3-fluoro-4-[6-[[[(1R)-1-(3-fluorofenil)etil]amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]fenil]pirrolidin-2-ona	RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,57 (3H, d, J = 6,6 Hz), 2,45 (1H, dd, J = 17,0, 4,9 Hz), 2,95 (1H, dd, J = 17,0, 7,2 Hz), 3,61 (1H, dd, J = 10,0, 4,1 Hz), 3,87-3,91 (1H, m), 4,10 (1H, dd, J = 10,0, 6,5 Hz), 4,71 (1H, d, J = 5,1 Hz), 4,85-4,91 (1H, m), 6,52 (1H, d, J = 9,4 Hz), 6,95-6,99 (1H, m), 7,09 (1H, dt, J = 9,8, 2,0 Hz), 7,19 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,25-7,28 (1H, m), 7,35 (1H, td, J = 8,0, 6,0 Hz), 7,66-7,72 (2H, m), 7,77 (1H, t, J = 8,6 Hz), 7,85 (1H, d, J = 3,9 Hz).

[Ejemplo 94]

(4S)-4-Amino-1-[4-[6-[bencil(metil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]fenil]pirrolidin-2-ona



[Etapa 1]

5 N-Bencil-3-bromo-N-metilimidazo[1,2-b]piridazin-6-amina

El compuesto del título (0,43 g) se obtuvo mediante los mismos procedimientos que en la etapa 1 del Ejemplo 1 usando N-metil-1-fenil-metanamina en lugar de fenilmetanamina.

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 3,20 (3H, s), 4,76 (2H, s), 6,73 (1H, d, $J = 9,7$ Hz), 7,27-7,36 (5H, m), 7,51 (1H, s), 7,63 (1H, d, $J = 9,7$ Hz).

10 [Etapa 2]

N-[(3S)-1-[4-[6-[Bencil(metil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]fenil]-5-oxopirrolidin-3-il]carbamato de terc-butilo

El compuesto del título (0,36 g) se obtuvo mediante los mismos procedimientos que en la etapa 1 del Ejemplo 72 con el compuesto (0,22 g) obtenido en la etapa anterior 1 y el compuesto (0,33 g) obtenido en la etapa 3 del Ejemplo de Referencia 65 como materiales de partida.

15 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,46 (9H, s), 2,51 (1H, dd, $J = 17,2, 4,5$ Hz), 3,00 (1H, dd, $J = 17,5, 7,9$ Hz), 3,22 (3H, s), 3,76 (1H, dd, $J = 10,3, 3,0$ Hz), 4,13-4,23 (1H, m), 4,44 (1H, s a), 4,76 (2H, s), 4,88 (1H, s a), 6,77 (1H, d, $J = 10,3$ Hz), 7,22-7,30 (3H, m), 7,32-7,38 (2H, m), 7,65 (2H, d, $J = 9,1$ Hz), 7,73 (1H, d, $J = 9,7$ Hz), 7,83 (1H, s), 8,05-8,09 (2H, m).

[Etapa 3]

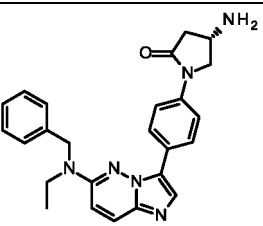
20 (4S)-4-Amino-1-[4-[6-[bencil(metil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]fenil]pirrolidin-2-ona

El compuesto del título (0,18 g) se obtuvo mediante los mismos procedimientos que en la etapa 2 del Ejemplo 72 con el compuesto (0,36 g) obtenido en la etapa anterior 2 como material de partida.

25 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 2,43 (1H, dd, $J = 16,9, 4,8$ Hz), 2,93 (1H, dd, $J = 17,2, 7,6$ Hz), 3,22 (3H, s), 3,59 (1H, dd, $J = 9,7, 4,2$ Hz), 3,82-3,88 (1H, m), 4,10 (1H, dd, $J = 10,0, 6,3$ Hz), 4,76 (2H, s), 6,77 (1H, d, $J = 10,3$ Hz), 7,25-7,31 (3H, m), 7,34-7,37 (2H, m), 7,67 (2H, d, $J = 9,1$ Hz), 7,73 (1H, d, $J = 9,7$ Hz), 7,83 (1H, s), 8,07 (2H, d, $J = 8,5$ Hz).

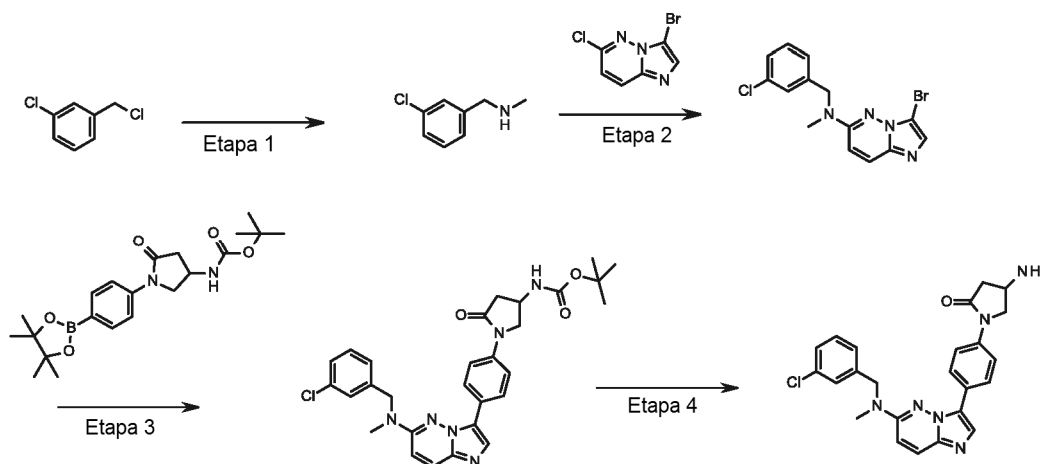
El siguiente compuesto se obtuvo mediante los mismos procedimientos que en el Ejemplo 94.

[Tabla 20]

Ejemplo	Ejemplo de Referencia	Estructura y nombre	Datos instrumentales
95	65	 (4S)-4-Amino-1-[4-[6-[bencil(etil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]fenil]pirrolidin-2-ona	RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,29 (3H, t, J = 7,3 Hz), 2,42 (1H, dd, J = 17,2, 5,1 Hz), 2,93 (1H, dd, J = 16,9, 7,3 Hz), 3,59 (1H, dd, J = 9,7, 4,2 Hz), 3,66 (2H, c, J = 7,1 Hz), 3,82-3,88 (1H, m), 4,08-4,12 (1H, m), 4,74 (2H, s), 6,71 (1H, d, J = 9,7 Hz), 7,26-7,31 (3H, m), 7,32-7,37 (2H, m), 7,63 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,71 (1H, d, J = 9,7 Hz), 7,80 (1H, s), 8,00 (2H, d, J = 8,5 Hz).

[Ejemplo 96]

4-Amino-1-[4-[6-[(3-clorofenil)metil-metilamino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]fenil]pirrolidin-2-ona



5 [Etapa 1]

1-(3-Clorofenil)-N-metilmetanamina

A una solución de metilamina (solución 2,0 M en tetrahidrofurano, 30 ml) en N,N-dimetilformamida (30 ml), se añadió cloruro de 3-clorobencilo (2,5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4,5 horas. A la solución de reacción se le añadió agua, seguido de la extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y una solución salina saturada en este orden y después se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida para obtener un producto en bruto del compuesto del título, que se usó en la siguiente reacción sin ser purificado.

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2,42 (3H, s), 3,69 (2H, s), 7,14-7,36 (4H, m).

[Etapa 2]

15 3-Bromo-N-[(3-clorofenil)metil]-N-metilimidazo[1,2-b]piridazin-6-amina

El compuesto del título (1,7 g) se obtuvo mediante los mismos procedimientos que en la etapa 1 del Ejemplo 1 usando el compuesto obtenido en la etapa anterior 1 en lugar de fenilmetanamina.

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 3,17 (3H, s), 4,71 (2H, s), 6,69 (1H, d, J = 9,8 Hz), 7,16-7,32 (4H, m), 7,49 (1H, s), 7,63 (1H, d, J = 9,8 Hz).

20 [Etapa 3]

N-[1-[4-[6-[(3-Clorofenil)metil-metilamino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]fenil]-5-oxopirrolidin-3-il]carbamato de terc-butilo

El compuesto del título (0,26 g) se obtuvo mediante los mismos procedimientos que en la etapa 1 del Ejemplo 72 con el compuesto (0,20 g) obtenido en la etapa anterior 2 y el compuesto (0,30 g) obtenido en la etapa 3 del Ejemplo de Referencia 61 como materiales de partida.

25 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,47 (9H, s), 2,52 (1H, dd, J = 17,4, 4,5 Hz), 3,01 (1H, dd, J = 17,4, 8,0 Hz), 3,23 (3H, s), 3,75-

3,81 (1H, m), 4,18-4,25 (1H, m), 4,45 (1H, s a), 4,73 (2H, s), 4,95 (1H, s a), 6,76 (1H, d, J = 9,8 Hz), 7,13-7,17 (1H, m), 7,26-7,33 (3H, m), 7,65 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,77 (1H, d, J = 9,8 Hz), 7,83 (1H, s), 8,00 (2H, d, J = 9,0 Hz).

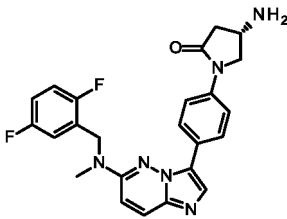
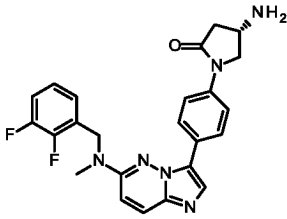
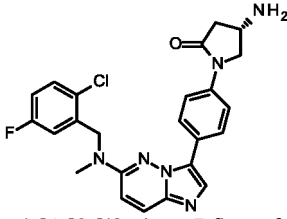
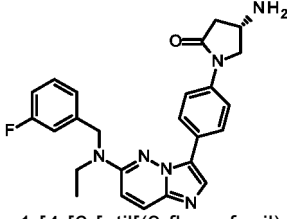
[Etapa 4]

4-Amino-1-[4-[6-[(3-clorofenil)metil-metilamino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]fenil]pirrolidin-2-ona

- 5 El compuesto del título (0,16 g) se obtuvo mediante los mismos procedimientos que en la etapa 2 del Ejemplo 72 con el compuesto (0,26 g) obtenido en la etapa anterior 3 como material de partida.
RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2,39 (1H, dd, J = 17,2, 5,1 Hz), 2,89 (1H, dd, J = 17,2, 7,4 Hz), 3,20 (3H, s), 3,56 (1H, dd, J = 9,8, 4,3 Hz), 3,79-3,85 (1H, m), 4,05-4,09 (1H, m), 4,69 (2H, s), 6,72 (1H, d, J = 10,2 Hz), 7,11-7,13 (1H, m), 7,20-7,27 (3H, m), 7,63 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,73 (1H, d, J = 9,8 Hz), 7,79 (1H, s), 7,96 (2H, d, J = 9,0 Hz).

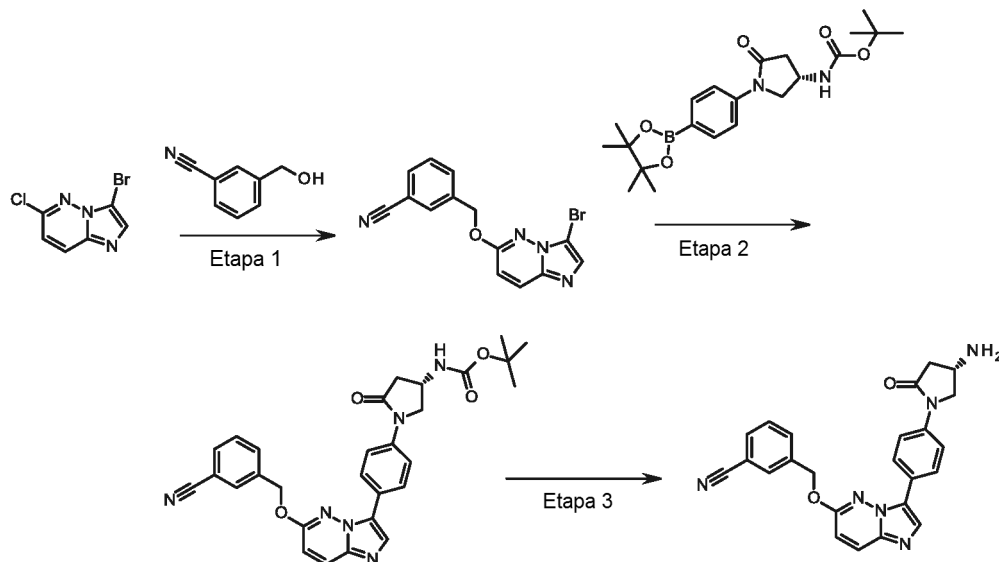
- 10 Los siguientes compuestos se obtuvieron mediante los mismos procedimientos que en el Ejemplo 96

[Tabla 21]

Ejemplo	Ejemplo de Referencia	Estructura y nombre	Datos instrumentales
97	65	 (4S)-4-Amino-1-[4-[6-[(2,5-difluorofenil)metil-metilamino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]fenil]pirrolidin-2-ona	RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 2,42 (1H, dd, J = 17,2, 5,1 Hz), 2,93 (1H, dd, J = 16,9, 7,3 Hz), 3,25 (3H, s), 3,59 (1H, dd, J = 9,7, 4,2 Hz), 3,82-3,88 (1H, m), 4,08-4,13 (1H, m), 4,77 (2H, s), 6,76 (1H, d, J = 9,7 Hz), 6,89-6,97 (2H, m), 7,05-7,11 (1H, m), 7,66 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,78 (1H, d, J = 10,3 Hz), 7,83 (1H, s), 8,01 (2H, d, J = 9,1 Hz).
98	65	 (4S)-4-Amino-1-[4-[6-[(2,3-difluorofenil)metil-metilamino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]fenil]pirrolidin-2-ona	RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 2,22 (1H, dd, J = 16,9, 4,2 Hz), 2,74 (1H, dd, J = 16,3, 7,3 Hz), 3,25 (3H, s), 3,44-3,48 (1H, m), 3,63-3,68 (1H, m), 3,98 (1H, dd, J = 9,7, 6,0 Hz), 4,91 (2H, s), 7,03-7,07 (1H, m), 7,11-7,16 (2H, m), 7,30-7,37 (1H, m), 7,67 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,91-7,95 (2H, m), 8,02 (2H, d, J = 9,1 Hz).
99	65	 (4S)-4-Amino-1-[4-[6-[(2-cloro-5-fluorofenil)metil-metilamino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]fenil]pirrolidin-2-ona	RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 2,43 (1H, dd, J = 16,9, 4,8 Hz), 2,93 (1H, dd, J = 17,2, 7,6 Hz), 3,30 (3H, s), 3,59 (1H, dd, J = 10,0, 3,9 Hz), 3,84-3,89 (1H, m), 4,10 (1H, dd, J = 9,7, 6,7 Hz), 4,78 (2H, s), 6,71 (1H, d, J = 10,3 Hz), 6,87-6,97 (2H, m), 7,42 (1H, dd, J = 8,5, 4,8 Hz), 7,64 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,78 (1H, d, J = 9,7 Hz), 7,85 (1H, s), 7,98 (2H, d, J = 9,1 Hz).
100	65	 (4S)-4-Amino-1-[4-[6-[etil[(3-fluorofenil)metil]amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]fenil]pirrolidin-2-ona	RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 1,26 (3H, t, J = 7,0 Hz), 2,39 (1H, dd, J = 17,0, 4,9 Hz), 2,89 (1H, dd, J = 16,8, 7,4 Hz), 3,55 (1H, dd, J = 9,8, 3,9 Hz), 3,62 (2H, c, J = 7,0 Hz), 3,79-3,85 (1H, m), 4,06 (1H, dd, J = 9,8, 6,3 Hz), 4,68 (2H, s), 6,68 (1H, d, J = 10,2 Hz), 6,90-6,99 (2H, m), 7,03-7,05 (1H, m), 7,26-7,32 (1H, m), 7,59 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,70 (1H, d, J = 9,8 Hz), 7,77 (1H, s), 7,89 (2H, d, J = 9,0 Hz).

[Ejemplo 101]

3-[[3-[4-[(4S)-4-Amino-2-oxopirrolidin-1-il]fenil]imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]oximetil]benzonitrilo



[Etapa 1]

5 3-[(3-Bromoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)oximetil]benzonitrilo

El compuesto del título (1,75 g) se obtuvo mediante los mismos procedimientos que en la etapa 1 del Ejemplo 11 usando 3-(hidroximetil)benzonitrilo (1,50 g) en lugar de 3-fluorobencil alcohol.

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 5,45 (2H, s), 6,75 (1H, d, J = 9,8 Hz), 7,49 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,59 (1H, s), 7,62 (1H, dt, J = 7,8, 1,4 Hz), 7,75-7,79 (2H, m), 7,87 (1H, t, J = 1,4 Hz). IEN-EM (m/z): 329, 331 (M+H)⁺.

10 [Etapa 2]

N-[(3S)-1-[4-[6-[(3-Cianofenil)metoxi]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]fenil]-5-oxopirrolidin-3-il]carbamato de terc-butilo

El compuesto del título (286 mg) se obtuvo mediante los mismos procedimientos que en la etapa 1 del Ejemplo 72 usando el compuesto (250 mg) obtenido en la etapa anterior 1 y el compuesto (306 mg) obtenido en la etapa 3 del Ejemplo de Referencia 65.

15 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,47 (9H, s), 2,55 (1H, dd, J = 17,6, 4,3 Hz), 3,02 (1H, dd, J = 17,6, 7,8 Hz), 3,82 (1H, dd, J = 10,4, 3,3 Hz), 4,26 (1H, dd, J = 10,4, 6,8 Hz), 4,44-4,49 (1H, m), 4,98-5,02 (1H, m), 5,43 (2H, s), 6,81 (1H, d, J = 9,4 Hz), 7,52 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,61-7,64 (1H, m), 7,70-7,72 (1H, m), 7,75-7,78 (3H, m), 7,87 (1H, s), 7,88-7,93 (3H, m). IEN-EM (m/z): 525 (M+H)⁺.

[Etapa 3]

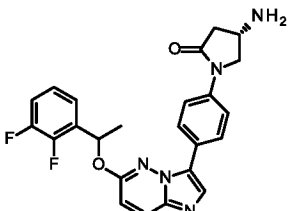
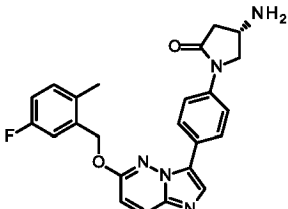
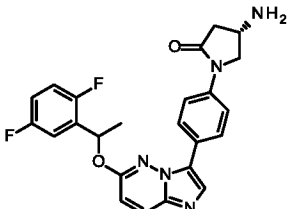
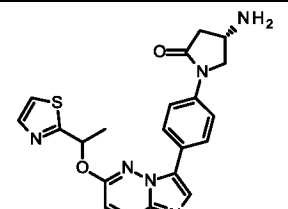
20 3-[[3-[4-[(4S)-4-Amino-2-oxopirrolidin-1-il]fenil]imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]oximetil]benzonitrilo

El compuesto del título (194 mg) se obtuvo mediante los mismos procedimientos que en la etapa 2 del Ejemplo 79 usando el compuesto (286 mg) obtenido en la etapa anterior 2.

25 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,48-1,63 (2H, m), 2,45 (1H, dd, J = 16,8, 4,7 Hz), 2,95 (1H, dd, J = 16,8, 7,4 Hz), 3,65 (1H, dd, J = 9,8, 3,9 Hz), 3,85-3,91 (1H, m), 4,16 (1H, dd, J = 9,8, 6,7 Hz), 5,43 (2H, s), 6,80 (1H, d, J = 9,8 Hz), 7,53 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,64 (1H, dt, J = 7,8, 1,4 Hz), 7,72 (1H, dt, J = 7,8, 1,4 Hz), 7,75-7,79 (3H, m), 7,86-7,91 (4H, m). IEN-EM (m/z): 425 (M+H)⁺.

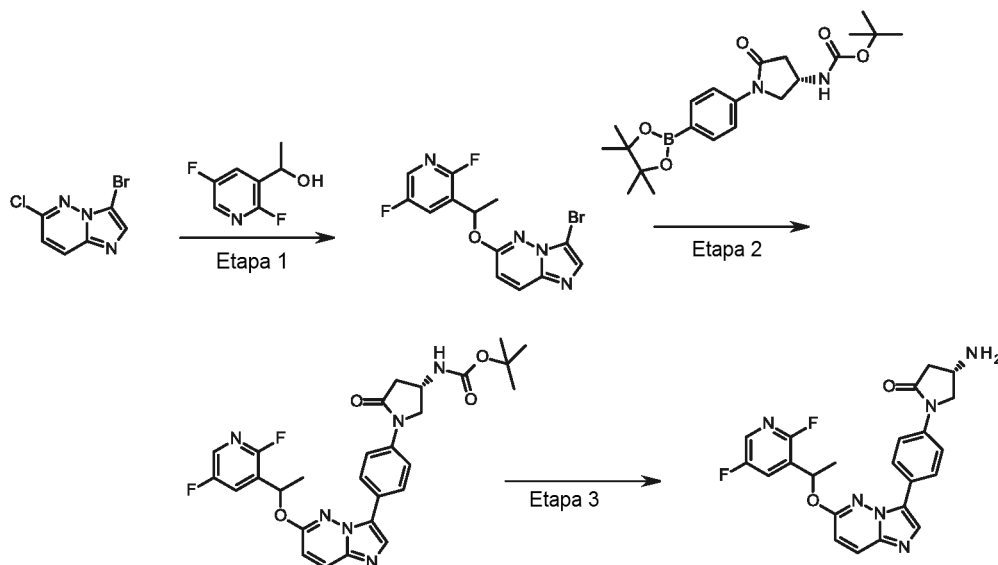
Los siguientes compuestos se obtuvieron mediante los mismos procedimientos que en el Ejemplo 101.

[Tabla 22]

Ejemplo	Ejemplo de Referencia	Estructura y nombre	Datos instrumentales
102	65	 (4S)-4-Amino-1-[4-[6-[1-(2,3-difluorofenil)etoxi]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]fenil]pirrolidin-2-ona	RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,72 (3H, d, J = 6,7 Hz), 2,45 (1H, dd, J = 17,2, 5,1 Hz), 2,95 (1H, dd, J = 17,2, 7,6 Hz), 3,61-3,67 (1H, m), 3,85-3,91 (1H, m), 4,13-4,18 (1H, m), 6,26 (1H, c, J = 6,7 Hz), 6,79 (1H, d, J = 9,7 Hz), 7,02-7,11 (2H, m), 7,18 (1H, t, J = 6,3 Hz), 7,70 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,76 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,84 (1H, s), 7,86 (1H, d, J = 9,7 Hz). IEN-EM (m/z): 450 (M+H)⁺.
103	65	 (4S)-4-Amino-1-[4-[6-[(5-fluoro-2-metilfenil)metoxi]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]fenil]pirrolidin-2-ona	RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,54 (2H, s a), 2,36 (3H, s), 2,44 (1H, dd, J = 16,9, 4,8 Hz), 2,95 (1H, dd, J = 16,9, 7,3 Hz), 3,62 (1H, dd, J = 10,0, 4,2 Hz), 3,85-3,91 (1H, m), 4,13 (1H, dd, J = 10,0, 6,7 Hz), 5,3 (2H, s), 6,79 (1H, d, J = 9,7 Hz), 6,97 (1H, td, J = 8,5, 3,0 Hz), 7,16 (1H, dd, J = 9,7, 3,0 Hz), 7,22 (1H, dd, J = 8,5, 5,4 Hz), 7,72-7,75 (2H, m), 7,89 (2H, t, J = 4,8 Hz), 7,95-7,99 (2H, m). IEN-EM (m/z): 432 (M+H)⁺.
104	65	 (4S)-4-Amino-1-[4-[6-[1-(2,5-difluorofenil)etoxi]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]fenil]pirrolidin-2-ona	RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,70 (3H, d, J = 6,7 Hz), 2,45 (1H, dd, J = 16,9, 4,8 Hz), 2,95 (1H, dd, J = 17,2, 7,6 Hz), 3,62 (1H, dd, J = 10,0, 3,9 Hz), 3,85-3,92 (1H, m), 4,11-4,16 (1H, m), 6,25 (1H, c, J = 6,4 Hz), 6,80 (1H, d, J = 9,1 Hz), 6,90-6,96 (1H, m), 7,08-7,14 (2H, m), 7,68 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,79-7,88 (4H, m).
105	65	 (4S)-4-Amino-1-[4-[6-(1-tiazol-2-iletoxi)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]fenil]pirrolidin-2-ona	RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 1,81 (3H, d, J = 6,7 Hz), 1,95-2,10 (2H, m a), 2,20-2,27 (1H, m), 2,72-2,79 (1H, m), 3,47-3,53 (1H, m), 3,63-3,69 (1H, m), 3,99-4,05 (1H, m), 6,42 (1H, c, J = 6,7 Hz), 7,03 (1H, d, J = 9,7 Hz), 7,72 (1H, d, J = 3,6 Hz), 7,74-7,78 (2H, m), 7,82-7,84 (1H, m), 8,00-8,04 (2H, m), 8,10 (1H, s), 8,13 (1H, d, J = 9,7 Hz). IEN-EM (m/z): 421 (M+H)⁺.

[Ejemplo 106]

(4S)-4-Amino-1-[4-[6-[(1-(2,5-difluoro-3-piridil)etoxi]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]fenil]pirrolidin-2-ona



[Etapa 1]

5 3-Bromo-6-[1-(2,5-difluoro-3-piridil)etoxi]imidazo[1,2-b]piridazina

El compuesto del título (0,74 g) se obtuvo mediante los mismos procedimientos que en la etapa 1 del Ejemplo 11 usando el compuesto (0,35 g) obtenido en la etapa 5 del Ejemplo de Referencia 54 en lugar de 3-fluorobencil alcohol.

10 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,76 (3H, d, J = 6,7 Hz), 6,23 (1H, c, J = 6,7 Hz), 6,78 (1H, d, J = 9,7 Hz), 7,58 (1H, s), 7,65 (1H, td, J = 7,9, 3,0 Hz), 7,80 (1H, d, J = 9,7 Hz), 7,96-7,98 (1H, m).

[Etapa 2]

N-[(3S)-1-[4-[6-[1-(2,5-Difluoro-3-piridil)etoxi]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]fenil]-5-oxopirrolidin-3-il]carbamato de terc-butilo

15 El compuesto del título (154 mg) se obtuvo mediante los mismos procedimientos que en la etapa 1 del Ejemplo 72 con el compuesto (290 mg) obtenido en la etapa anterior 1 como material de partida usando el compuesto (329 mg) obtenido en la etapa 3 del Ejemplo de Referencia 65.

20 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,48 (9H, s), 1,72 (3H, d, J = 6,7 Hz), 2,58 (1H, dd, J = 17,5, 4,8 Hz), 3,01 (1H, dd, J = 17,5, 8,5 Hz), 3,81 (1H, dd, J = 10,3, 4,2 Hz), 4,19-4,28 (1H, m), 4,43-4,53 (1H, m), 5,41 (1H, d, J = 7,3 Hz), 6,13 (1H, c, J = 6,7 Hz), 6,80 (1H, d, J = 9,7 Hz), 7,58 (1H, td, J = 7,3, 3,0 Hz), 7,65-7,73 (4H, m), 7,84 (1H, s), 7,89 (1H, d, J = 9,7 Hz), 7,93-7,95 (1H, m).

IEN-EM (m/z): 551 (M+H)⁺.

[Etapa 3]

(4S)-4-Amino-1-[4-[6-[1-(2,5-difluoro-3-piridil)etoxi]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]fenil]pirrolidin-2-ona

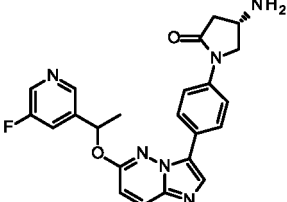
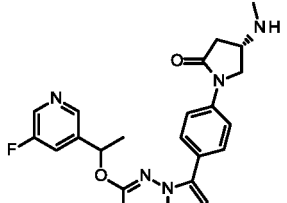
25 El compuesto del título (81 mg) se obtuvo mediante los mismos procedimientos que en la etapa 2 del Ejemplo 79 usando el compuesto (154 mg) obtenido en la etapa anterior 2.

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,73 (3H, d, J = 6,7 Hz), 2,45 (1H, dd, J = 16,9, 5,1 Hz), 2,95 (1H, dd, J = 16,9, 7,3 Hz), 3,65 (1H, dd, J = 10,0, 3,9 Hz), 3,85-3,91 (1H, m), 4,16 (1H, dd, J = 10,0, 6,3 Hz), 6,16 (1H, c, J = 6,7 Hz), 6,81 (1H, d, J = 9,7 Hz), 7,58 (1H, td, J = 7,3, 3,0 Hz), 7,69-7,75 (4H, m), 7,86 (1H, s), 7,90 (1H, d, J = 9,7 Hz), 7,95-7,96 (1H, m).

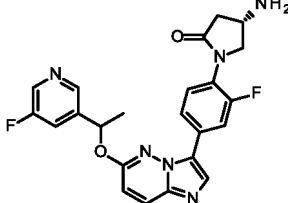
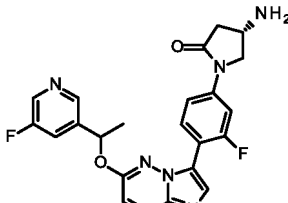
IEN-EM (m/z): 451 (M+H)⁺.

30 Los siguientes compuestos se obtuvieron mediante los mismos procedimientos que en el Ejemplo 106.

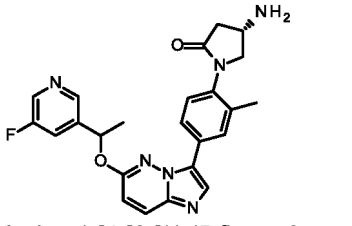
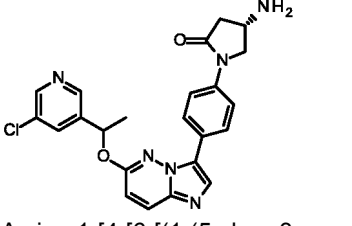
[Tabla 23-1]

Ejemplo n.º	N.º de Ejemplo de Referencia	Estructura y nombre	Datos instrumentales
107	56	 (4S)-4-Amino-1-[4-[6-[(1-(5-fluoro-3-piridil)etoxi]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]fenil]pirrolidin-2-ona	RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,48 (9H, s), 1,74 (3H, d, J = 6,6 Hz), 2,55 (1H, dd, J = 17,2, 4,3 Hz), 3,03 (1H, dd, J = 17,4, 8,0 Hz), 3,82 (1H, dd, J = 10,0, 3,3 Hz), 4,23-4,28 (1H, m), 4,44-4,51 (1H, m), 4,92 (1H, s a), 6,03 (1H, c, J = 6,6 Hz), 6,79 (1H, d, J = 9,4 Hz), 7,46-7,50 (1H, m), 7,71-7,75 (4H, m), 7,83 (1H, s), 7,88 (1H, d, J = 9,4 Hz), 8,41 (1H, d, J = 2,7 Hz), 8,53 (1H, t, J = 1,6 Hz). IEN-EM (m/z): 533 (M+H)⁺.
	65		
108	56	 (4S)-1-[4-[6-[(1R)-1-(5-Fluoro-3-piridil)etoxi]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]fenil]-4-(metilamino)pirrolidin-2-ona	RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,74 (3H, d, J = 6,7 Hz), 2,50-2,56 (1H, m), 2,52 (3H, s), 2,91 (1H, dd, J = 17,2, 7,6 Hz), 3,53-3,59 (1H, m), 3,74 (1H, dd, J = 9,7, 4,2 Hz), 4,11 (1H, dd, J = 9,7, 6,7 Hz), 6,03 (1H, c, J = 6,7 Hz), 6,78 (1H, d, J = 9,7 Hz), 7,48 (1H, dt, J = 9,1, 2,1 Hz), 7,70-7,75 (4H, m), 7,82 (1H, s), 7,87 (1H, d, J = 9,7 Hz), 8,41 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,53 (1H, s). IEN-EM (m/z): 447 (M+H)⁺.
	71		

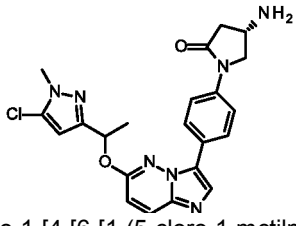
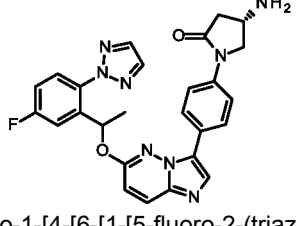
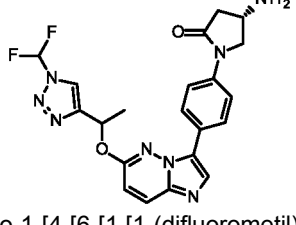
[Tabla 23-2]

109	56	 (4S)-4-Amino-1-[2-fluoro-4-[6-[(1R)-1-(5-fluoro-3-piridil)etoxi]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]fenil]pirrolidin-2-ona	RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,75 (3H, d, J = 6,7 Hz), 2,40 (1H, dd, J = 17,0, 5,4 Hz), 2,90 (1H, dd, J = 17,0, 7,6 Hz), 3,61 (1H, dd, J = 10,3, 4,2 Hz), 3,88-3,94 (1H, m), 4,10-4,14 (1H, m), 6,07 (1H, c, J = 6,7 Hz), 6,84 (1H, d, J = 9,7 Hz), 7,47-7,59 (3H, m), 7,70 (1H, dd, J = 12,7, 1,8 Hz), 7,86 (1H, s), 7,90 (1H, d, J = 9,7 Hz), 8,41 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,55-8,56 (1H, m). IEN-EM (m/z): 451 (M+H)⁺.
	67		
110	56	 (4S)-4-Amino-1-[3-fluoro-4-[6-[(1R)-1-(5-fluoro-3-piridil)etoxi]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]fenil]pirrolidin-2-ona	RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,71 (3H, d, J = 6,7 Hz), 2,46 (1H, dd, J = 16,9, 4,8 Hz), 2,96 (1H, dd, J = 16,9, 6,7 Hz), 3,64 (1H, dd, J = 10,0, 3,9 Hz), 3,88-3,92 (1H, m), 4,13 (1H, dd, J = 10,0, 7,0 Hz), 5,96 (1H, c, J = 6,7 Hz), 6,80 (1H, d, J = 9,7 Hz), 7,40-7,44 (2H, m), 7,66 (1H, t, J = 8,2 Hz), 7,77 (1H, dd, J = 12,7, 1,8 Hz), 7,87-7,90 (2H, m), 8,40 (1H, d, J = 3,0 Hz), 8,47 (1H, s). IEN-EM (m/z): 451 (M+H)⁺.
	68		

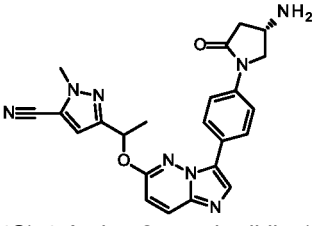
(continuación)

111	56		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 1,73 (3H, d, J = 6,7 Hz), 2,34 (3H, s), 2,40 (1H, dd, J = 16,9, 4,8 Hz), 2,91 (1H, dd, J = 16,9, 7,3 Hz), 3,48 (1H, dd, J = 9,7, 3,6 Hz), 3,91-3,97 (1H, m), 4,02 (1H, dd, J = 9,7, 6,7 Hz), 6,05 (1H, c, J = 6,7 Hz), 6,80 (1H, d, J = 9,7 Hz), 7,25-7,28 (1H, m), 7,46-7,53 (2H, m), 7,67 (1H, s a), 7,81 (1H, s), 7,88 (1H, d, J = 9,7 Hz), 8,42 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,53 (1H, s a).
	74	(4S)-4-Amino-1-[4-[6-[(1-(5-fluoro-3-piridil)etoxi]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]-2-metilfenil]pirrolidin-2-ona	IEN-EM (m/z): 447 (M+H) ⁺ .
112	57		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 1,73 (3H, d, J = 6,7 Hz), 2,46 (1H, dd, J = 16,9, 4,8 Hz), 2,95 (1H, dd, J = 16,9, 7,3 Hz), 3,65 (1H, dd, J = 10,0, 4,2 Hz), 3,86-3,92 (1H, m), 4,15 (1H, dd, J = 10,0, 6,3 Hz), 5,98 (1H, c, J = 6,7 Hz), 6,78 (1H, d, J = 9,7 Hz), 7,70-7,77 (5H, m), 7,82 (1H, s), 7,87 (1H, d, J = 9,7 Hz), 8,51 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,58 (1H, d, J = 2,0 Hz).
	65	(4S)-4-Amino-1-[4-[6-[(1-(5-cloro-3-piridil)etoxi]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]fenil]pirrolidin-2-ona	IEN-EM (m/z): 449, 451 (M+H) ⁺ .

[Tabla 23-3]

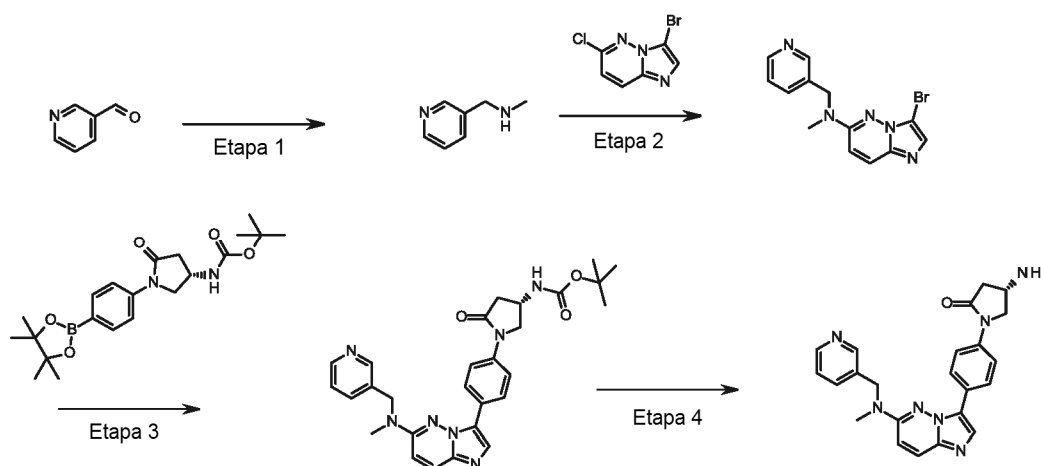
113	55		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 1,47 (9H, s), 1,74 (3H, d, J = 6,7 Hz), 2,53 (1H, dd, J = 17,5, 4,8 Hz), 3,02 (1H, dd, J = 17,5, 7,9 Hz), 3,79-3,84 (1H, m), 3,83 (3H, s), 4,24 (1H, dd, J = 10,3, 6,7 Hz), 4,46 (1H, s a), 4,88 (1H, s a), 6,11 (1H, c, J = 6,7 Hz), 6,25 (1H, s), 6,74 (1H, d, J = 9,7 Hz), 7,72-7,76 (2H, m), 7,83 (1H, d, J = 9,7 Hz), 7,89 (1H, s), 8,05-8,09 (2H, m).
	65	(4S)-4-Amino-1-[4-[6-[1-(5-cloro-1-metilpirazol-3-il)etoxi]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]fenil]pirrolidin-2-ona	IEN-EM (m/z): 552 (M+H) ⁺ .
114	58		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 1,62 (3H, d, J = 6,1 Hz), 2,46 (1H, dd, J = 17,1, 4,9 Hz), 2,96 (1H, ddd, J = 17,1, 7,5, 1,7 Hz), 3,59 (1H, dd, J = 9,8, 3,7 Hz), 3,85-3,92 (1H, m), 4,08-4,13 (1H, m), 6,76-6,81 (2H, m), 7,08-7,13 (1H, m), 7,45 (1H, dd, J = 9,8, 3,1 Hz), 7,60-7,64 (2H, m), 7,77 (1H, dd, J = 9,2, 5,2 Hz), 7,85-7,89 (4H, m), 7,96-7,97 (2H, m).
	65	(4S)-4-Amino-1-[4-[6-[1-(5-fluoro-2-(triazol-2-il)fenil)etoxi]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]fenil]pirrolidin-2-ona	IEN-EM (m/z): 499 (M+H) ⁺ .
115	59		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 1,81 (3H, d, J = 6,5 Hz), 1,90-2,02 (2H, m a), 2,24 (1H, dd, J = 16,6, 4,1 Hz), 2,76 (1H, dd, J = 16,6, 7,0 Hz), 3,47-3,52 (1H, m), 3,64-3,70 (1H, m), 3,98-4,04 (1H, m), 6,36 (1H, c, J = 6,5 Hz), 6,95 (1H, d, J = 9,8 Hz), 7,76-7,81 (2H, m), 8,05-8,12 (4H, m), 8,23 (1H, t, J = 58,3 Hz), 8,83 (1H, s).
	65	(4S)-4-Amino-1-[4-[6-[1-(1-(difluorometil)triazol-4-il)etoxi]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]fenil]pirrolidin-2-ona	IEN-EM (m/z): 455 (M+H) ⁺ .

(continuación)

116	60		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 1,71 (3H, d, J = 6,5 Hz), 1,89-1,97 (2H, m), 2,24 (1H, dd, J = 16,6, 4,1 Hz), 2,76 (1H, dd, J = 16,6, 7,0 Hz), 3,49-3,53 (1H, m), 3,64-3,69 (1H, m), 4,00 (3H, s), 4,01-4,05 (1H, m), 6,17 (1H, c, J = 6,5 Hz), 6,92 (1H, d, J = 9,8 Hz), 7,24 (1H, s), 7,78-7,82 (2H, m), 8,07-8,14 (4H, m).
	65	5-[1-[3-[4-[(4S)-4-Amino-2-oxopirrolidin-1-il]fenil]imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]oxetil]-2-metilpirazol-3-carbonitrilo	IEN-EM (m/z): 443 (M+H) ⁺ .

[Ejemplo 117]

(4S)-4-Amino-1-[4-[6-[metil(3-piridilmetil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]fenil]pirrolidin-2-ona



5 [Etapa 1]

N-Metil-1-(3-piridil)metanamina

A una solución de 3-piridin-carboxaldehído (0,24 g) en metanol, se añadió trietilamina (solución 2,0 M en tetrahidrofurano, 6 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 23 horas. Después, se le añadió borohidruro sódico (0,22 g) y la mezcla se agitó durante 1 hora. La solución de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó parcialmente en una columna de gel de sílice de fase inversa. Se obtuvo un producto en bruto mediante decantación y se usó directamente en la siguiente reacción.

RMN ¹H (CD₃OD) δ: 3,75 (3H, s), 4,87 (2H, s), 7,33-7,46 (1H, m), 7,78-7,89 (1H, m), 8,44-8,59 (2H, m).

[Etapa 2]

3-Bromo-N-metil-N-(3-piridilmetil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina

15 El compuesto del título (0,07 g) se obtuvo mediante los mismos procedimientos que en la etapa 1 del Ejemplo 1 usando el compuesto obtenido en la etapa anterior 1 en lugar de fenilmetanamina.

IEN-EM (m/z): 318 (M+H)⁺.

[Etapa 3]

N-[(3S)-1-[4-[6-[Metil(3-piridilmetil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]fenil]-5-oxopirrolidin-3-il]carbamato de terc-butilo

20 El compuesto del título (0,06 g) se obtuvo mediante los mismos procedimientos que en la etapa 1 del Ejemplo 72 con el compuesto (0,07 g) obtenido en la etapa anterior 2 y el compuesto (0,11 g) obtenido en la etapa 3 del Ejemplo de Referencia 65 como materiales de partida.

IEN-EM (m/z): 514 (M+H)⁺.

[Etapa 4]

25 (4S)-4-Amino-1-[4-[6-[metil(3-piridilmetil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]fenil]pirrolidin-2-ona

El compuesto del título (0,037 g) se obtuvo mediante los mismos procedimientos que en la etapa 2 del Ejemplo 72

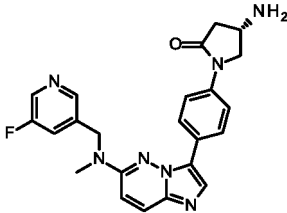
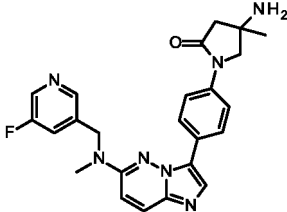
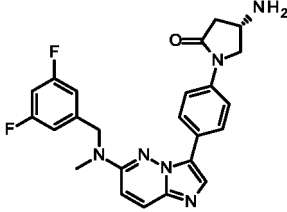
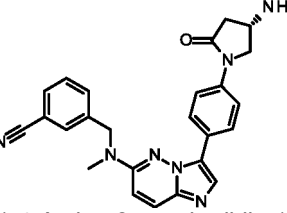
con el compuesto (0,06 g) obtenido en la etapa anterior 3 como material de partida.

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2,42 (1H, dd, J = 16,9, 4,8 Hz), 2,92 (1H, dd, J = 16,9, 7,3 Hz), 3,22 (3H, s), 3,59 (1H, dd, J = 9,7, 4,2 Hz), 3,82-3,88 (1H, m), 4,10 (1H, dd, J = 9,7, 6,7 Hz), 4,79 (2H, s), 6,79 (1H, d, J = 9,7 Hz), 7,27-7,30 (1H, m), 7,59-7,62 (1H, m), 7,65 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,78 (1H, d, J = 10,3 Hz), 7,83 (1H, s), 7,98 (2H, d, J = 9,1 Hz), 8,53-8,59 (2H, m).

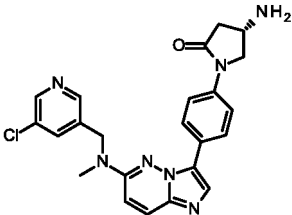
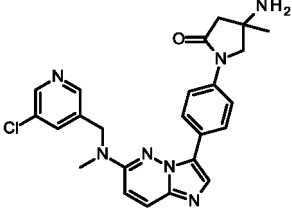
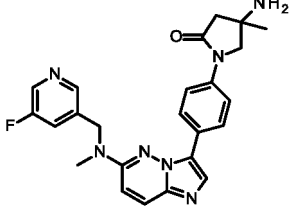
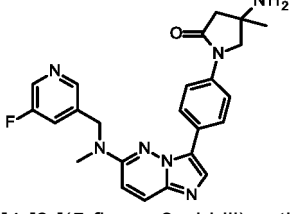
5

Los siguientes compuestos se obtuvieron mediante los mismos procedimientos que en el Ejemplo 117.

[Tabla 24-1]

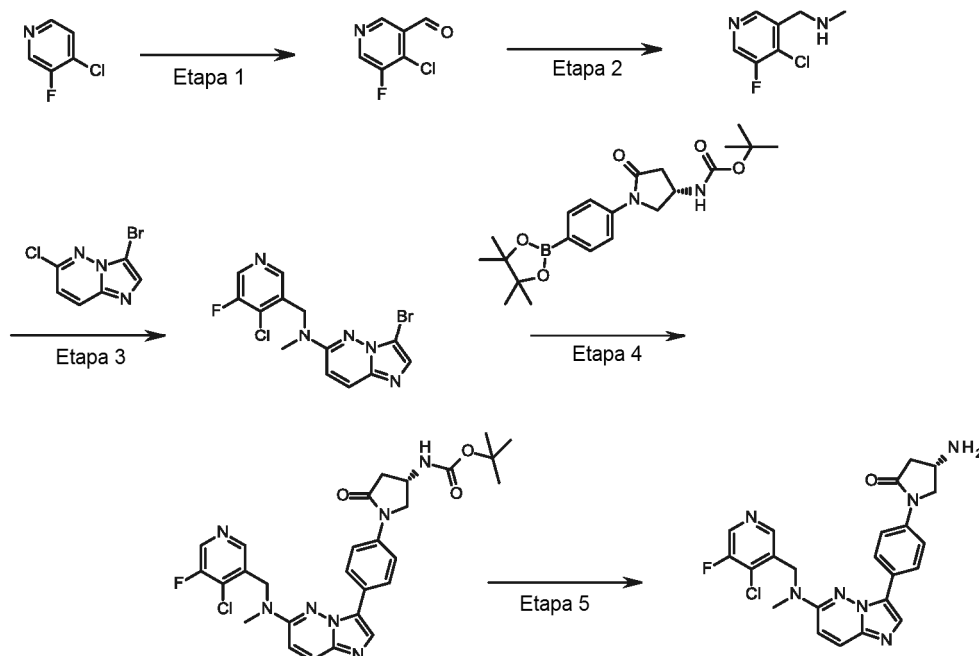
Ejemplo	Ejemplo de Referencia	Estructura y nombre	Datos instrumentales
118	65	 (4S)-4-Amino-1-[4-[6-[(5-fluoro-3-piridil)metil-metilamino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]fenil]pirrolidin-2-ona	RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 2,42 (1H, dd, J = 16,9, 4,8 Hz), 2,93 (1H, dd, J = 16,9, 7,3 Hz), 3,24 (3H, s), 3,59 (1H, dd, J = 9,7, 4,2 Hz), 3,83-3,89 (1H, m), 4,08-4,15 (1H, m), 4,80 (2H, s), 6,79 (1H, d, J = 10,3 Hz), 7,31-7,36 (1H, m), 7,66 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,78-7,86 (2H, m), 7,93 (2H, d, J = 9,1 Hz), 8,39-8,42 (2H, m).
119	75	 4-Amino-1-[4-[6-[(5-fluoro-3-piridil)metil-metilamino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]fenil]-4-metilpirrolidin-2-ona	RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 1,46 (3H, s), 2,57 (1H, d, J = 16,3 Hz), 2,68 (1H, d, J = 16,9 Hz), 3,23 (3H, s), 3,69 (1H, d, J = 9,7 Hz), 3,79 (1H, d, J = 9,7 Hz), 4,80 (2H, s), 6,78 (1H, d, J = 10,3 Hz), 7,31-7,36 (1H, m), 7,65 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,79-7,84 (2H, m), 7,93 (2H, d, J = 8,5 Hz), 8,40-8,41 (2H, m).
120	65	 (4S)-4-Amino-1-[4-[6-[(3,5-difluorofenil)metil-metilamino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]fenil]pirrolidin-2-ona	RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 1,93 (2H, s a), 2,22 (1H, dd, J = 16,3, 4,2 Hz), 2,74 (1H, dd, J = 16,3, 7,3 Hz), 3,26 (3H, s), 3,47 (1H, dd, J = 9,7, 3,6 Hz), 3,62-3,69 (1H, m), 3,98 (1H, dd, J = 9,7, 6,0 Hz), 4,82 (2H, s), 6,99-7,15 (3H, m), 7,09 (1H, d, J = 10,3 Hz), 7,66-7,71 (2H, m), 7,92 (1H, d, J = 10,3 Hz), 7,95 (1H, s), 8,02-8,07 (2H, m). IEN-EM (m/z): 449 (M+H) ⁺ .
121	65	 3-[[[3-[4-[(4S)-4-Amino-2-oxopirrolidin-1-il]fenil]imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]-metilamino]metil]benzonitrilo	RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 1,92-2,10 (2H, m a), 2,22 (1H, dd, J = 16,6, 4,2 Hz), 2,74 (1H, dd, J = 16,6, 7,3 Hz), 3,26 (3H, s), 3,48 (1H, dd, J = 9,7, 3,6 Hz), 3,62-3,68 (1H, m), 3,99 (1H, dd, J = 9,7, 6,0 Hz), 4,86 (2H, s), 7,11 (1H, d, J = 9,7 Hz), 7,55 (1H, t, J = 7,9 Hz), 7,61-7,80 (5H, m), 7,91 (1H, d, J = 9,7 Hz), 7,93 (1H, s), 8,01-8,05 (2H, m). IEN-EM (m/z): 438 (M+H) ⁺ .

[Tabla 24-2]

122	65	 (4S)-4-Amino-1-[4-[6-[(5-cloro-3-piridil)metil-metilamino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]fenil]pirrolidin-2-ona	RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 2,42 (1H, dd, J = 16,9, 4,8 Hz), 2,93 (1H, dd, J = 17,2, 7,6 Hz), 3,24 (3H, s), 3,59 (1H, dd, J = 9,7, 4,2 Hz), 3,83-3,89 (1H, m), 4,11 (1H, dd, J = 10,0, 6,3 Hz), 4,77 (2H, s), 6,79 (1H, d, J = 9,7 Hz), 7,60-7,62 (1H, m), 7,67 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,80-7,83 (2H, m), 7,92 (2H, d, J = 8,5 Hz), 8,46-8,51 (2H, m).
123	75	 4-Amino-1-[4-[6-[(5-cloro-3-piridil)metil-metilamino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]fenil]-4-metilpirrolidin-2-ona	RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 1,47 (3H, s), 2,57 (1H, d, J = 16,9 Hz), 2,69 (1H, d, J = 16,9 Hz), 3,24 (3H, s), 3,69 (1H, d, J = 9,7 Hz), 3,80 (1H, d, J = 9,7 Hz), 4,77 (2H, s), 6,79 (1H, d, J = 9,7 Hz), 7,60-7,61 (1H, m), 7,65 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,80-7,83 (2H, m), 7,92 (2H, d, J = 8,5 Hz), 8,45-8,51 (2H, m).
124	78	 4-Amino-1-[4-[6-[(5-fluoro-3-piridil)metil-metilamino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]fenil]-4-metilpirrolidin-2-ona	RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 1,46 (3H, s), 2,57 (1H, d, J = 16,9 Hz), 2,68 (1H, d, J = 16,9 Hz), 3,23 (3H, s), 3,69 (1H, d, J = 9,7 Hz), 3,80 (1H, d, J = 9,7 Hz), 4,81 (2H, s), 6,79 (1H, d, J = 9,7 Hz), 7,32-7,35 (1H, m), 7,65 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,80-7,83 (2H, m), 7,93 (2H, d, J = 9,1 Hz), 8,40-8,42 (2H, m).
125	79	 4-Amino-1-[4-[6-[(5-fluoro-3-piridil)metil-metilamino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]fenil]-4-metilpirrolidin-2-ona	RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 1,46 (3H, s), 2,57 (1H, d, J = 16,9 Hz), 2,68 (1H, d, J = 16,9 Hz), 3,23 (3H, s), 3,69 (1H, d, J = 9,7 Hz), 3,80 (1H, d, J = 9,7 Hz), 4,81 (2H, s), 6,79 (1H, d, J = 10,3 Hz), 7,32-7,35 (1H, m), 7,65 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,79-7,83 (2H, m), 7,93 (2H, d, J = 9,1 Hz), 8,40-8,42 (2H, m).

[Ejemplo 126]

(4S)-4-Amino-1-[4-[6-[(4-cloro-5-fluoro-3-piridil)metil-metilamino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]fenil]pirrolidin-2-ona



[Etapa 1]

5 4-Cloro-5-fluoropiridin-3-carboxaldehído

Se disolvió 4-cloro-3-fluoropiridina (1 g) en tetrahidrofurano (15 ml) y después la solución se enfrió a -78 °C. Se le añadió gota a gota diisopropilamida de litio (solución 1,1 M en tetrahidrofurano y n-hexano, 7,6 ml) y la mezcla se agitó a la misma temperatura de antes durante 5 horas. Después, se le añadió N,N-dimetilformamida (1 ml) y la mezcla se agitó adicionalmente durante 30 minutos mientras se calentaba a temperatura ambiente. Se añadió una solución salina saturada a la solución de reacción, seguido de la extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y una solución salina saturada en este orden y después se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (n-hexano-acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (521 mg).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,70 (1H, s), 8,88 (1H, s), 10,47 (1H, s).

[Etapa 2]

1-(4-Cloro-5-fluoro-3-piridil)-N-metil-metanamina

El compuesto del título (258 mg) se obtuvo mediante los mismos procedimientos que en la etapa 1 del Ejemplo 117 usando el compuesto (521 mg) obtenido en la etapa anterior 1 en lugar de 3-piridin-carboxaldehído.

IEN-EM (m/z): 175 (M+H)⁺.

[Etapa 3]

3-Bromo-N-[(4-cloro-5-fluoro-3-piridil)metil]-N-metilimidazo[1,2-b]piridazin-6-amina

El compuesto del título (140 mg) se obtuvo mediante los mismos procedimientos que en la etapa 1 del Ejemplo 1 usando el compuesto (258 mg) obtenido en la etapa anterior 2 en lugar de fenilmetanamina.

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 3,30 (3H, s), 4,90 (2H, s), 6,76 (1H, d, J = 9,7 Hz), 7,54 (1H, s), 7,73 (1H, d, J = 9,7 Hz), 8,44 (1H, s), 8,52 (1H, s).

[Etapa 4]

N-[(3S)-1-[4-[6-[(4-Cloro-5-fluoro-3-piridil)metil-metilamino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]fenil]-5-oxopirrolidin-3-il]carbamato de terc-butilo

El compuesto del título (187 mg) se obtuvo mediante los mismos procedimientos que en la etapa 1 del Ejemplo 72 con el compuesto (140 mg) obtenido en la etapa anterior 3 como material de partida usando el compuesto (210 mg) obtenido en la etapa 3 del Ejemplo de Referencia 65.

5 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,47 (9H, s), 2,51 (1H, dd, J = 17,2, 4,5 Hz), 3,01 (1H, dd, J = 17,5, 7,9 Hz), 3,30 (3H, s), 3,74-3,79 (1H, m), 4,18-4,23 (1H, m), 4,44 (1H, s a), 4,83-4,90 (3H, m), 6,79 (1H, d, J = 10,3 Hz), 7,62 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,81-7,84 (2H, m), 7,90 (2H, d, J = 9,1 Hz), 8,25 (1H, s), 8,44 (1H, s).

[Etapa 5]

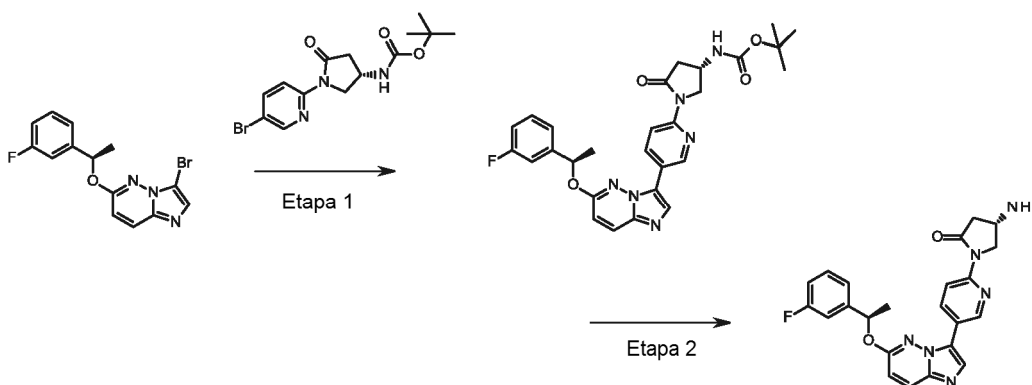
(4S)-4-Amino-1-[4-[6-[(4-cloro-5-fluoro-3-piridil)metil-metilamino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]fenil]pirrolidin-2-ona

10 El compuesto del título (73 mg) se obtuvo mediante los mismos procedimientos que en la etapa 2 del Ejemplo 72 con el compuesto (185 mg) obtenido en la etapa anterior 4 como material de partida.

RMN ¹H (DMSO-d₆): 2,22 (1H, dd, J = 16,6, 4,5 Hz), 2,73 (1H, dd, J = 16,6, 7,0 Hz), 3,32 (3H, s), 3,45 (1H, dd, J = 9,7, 3,6 Hz), 3,63-3,68 (1H, m), 3,96 (1H, dd, J = 9,7, 6,0 Hz), 4,93 (2H, s), 7,16 (1H, d, J = 9,7 Hz), 7,62 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,89-7,97 (4H, m), 8,26 (1H, s), 8,64 (1H, s).

[Ejemplo 127]

15 (4S)-4-Amino-1-[5-[6-[(1R)-1-(3-fluorofenil)etoxi]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]-2-piridil]pirrolidin-2-ona



[Etapa 1]

N-[(3S)-1-[5-[6-[(1R)-1-(3-Fluorofenil)etoxi]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]-2-piridil]-5-oxopirrolidin-3-il]carbamato de terc-butilo

20 Se añadió 1,4-dioxano (15 ml) al compuesto (1,12 g) obtenido en la etapa 2 del Ejemplo de Referencia 70, bis(pinacolato)diborano (0,838 g), un aducto de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II)-diclorometano (0,257 g) y acetato potásico (0,617 g), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 1 hora y después a 100 °C durante 1,5 horas en una atmósfera de nitrógeno.

25 La solución de reacción se llevó de nuevo a temperatura ambiente. Se le añadieron el compuesto (1,06 g) obtenido en la etapa 1 del Ejemplo 15, fosfato tripotásico (1,33 g), un aducto de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II)-diclorometano (0,257 g) y agua (1,5 ml), y la mezcla se calentó a 100 °C durante 1,5 horas en una atmósfera de nitrógeno y después se calentó a reflujo durante 1 hora. La solución de reacción se diluyó con acetato de etilo y agua para separar las fases acuosa y orgánica. La fase acuosa se sometió a extracción con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con una solución salina saturada, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y después se concentraron a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (gel de sílice básico, n-hexano-acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (0,839 g).

30 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,47 (9H, s a), 1,69 (3H, d, J = 6,0 Hz), 2,64 (1H, dd, J = 17,5, 3,6 Hz), 3,08 (1H, dd, J = 17,5, 7,9 Hz), 4,08-4,12 (1H, m), 4,40-4,48 (2H, m), 4,90 (1H, s a), 5,92 (1H, c, J = 6,4 Hz), 6,82 (1H, d, J = 9,7 Hz), 6,98 (1H, td, J = 8,5, 2,4 Hz), 7,13 (1H, d, J = 9,7 Hz), 7,20 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,33-7,39 (1H, m), 7,83 (1H, s), 7,87 (1H, d, J = 9,7 Hz), 8,02 (1H, dd, J = 8,5, 2,4 Hz), 8,45 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,75 (1H, d, J = 2,4 Hz).

35 IEN-EM (m/z): 533 (M+H)⁺.

[Etapa 2]

(4S)-4-Amino-1-[5-[6-[(1R)-1-(3-fluorofenil)etoxi]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]-2-piridil]pirrolidin-2-ona

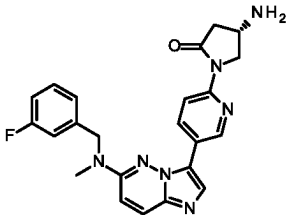
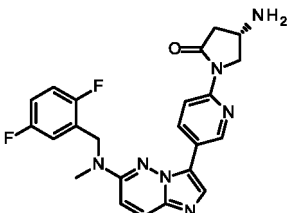
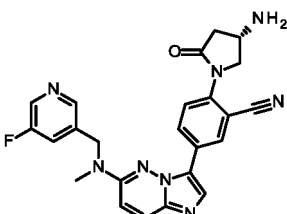
40 El compuesto del título (430 mg) se obtuvo mediante los mismos procedimientos que en la etapa 2 del Ejemplo 79 usando el compuesto (804 mg) obtenido en la etapa anterior 1.

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,69 (3H, d, J = 6,7 Hz), 2,50 (1H, dd, J = 17,0, 4,2 Hz), 3,00 (1H, dd, J = 17,0, 7,0 Hz), 3,85-3,90 (1H, m), 3,93 (1H, dd, J = 11,5, 4,2 Hz), 4,35 (1H, dd, J = 11,5, 6,0 Hz), 5,93 (1H, c, J = 6,7 Hz), 6,81 (1H, d, J = 9,7 Hz), 6,98 (1H, td, J = 8,3, 2,6 Hz), 7,12-7,16 (1H, m), 7,20 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,36 (1H, td, J = 8,0, 5,6 Hz), 7,83 (1H, s), 7,86 (1H, d, J = 9,7 Hz), 8,03 (1H, dd, J = 9,1, 2,4 Hz), 8,49 (1H, d, J = 9,1 Hz), 8,74 (1H, d, J = 2,4 Hz).

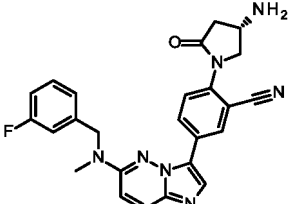
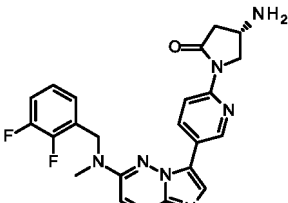
5 IEN-EM (m/z): 433 (M+H)⁺.

Los siguientes compuestos se obtuvieron mediante los mismos procedimientos que en el Ejemplo 127.

[Tabla 25-1]

Ejemplo n.º	N.º de Ejemplo de Referencia	Estructura y nombre	Datos instrumentales
128	70	 (4S)-4-Amino-1-[5-[6-[(3-fluorofenil)metil-metilamino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]-2-piridil]pirrolidin-2-ona	RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 2,47 (1H, dd, J = 16,9, 4,2 Hz), 2,97 (1H, dd, J = 17,2, 7,0 Hz), 3,23 (3H, s), 3,82-3,96 (2H, m), 4,31 (1H, dd, J = 11,5, 6,0 Hz), 4,74 (2H, s), 6,78 (1H, d, J = 10,3 Hz), 6,91-7,09 (3H, m), 7,29-7,36 (1H, m), 7,77 (1H, d, J = 10,3 Hz), 7,85 (1H, s), 8,28-8,37 (1H, m), 8,44 (1H, d, J = 9,7 Hz), 8,91-8,99 (1H, m).
129	70	 (4S)-4-Amino-1-[5-[6-[(2,5-difluorofenil)metil-metilamino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]-2-piridil]pirrolidin-2-ona	RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 2,47 (1H, dd, J = 16,9, 4,2 Hz), 2,97 (1H, dd, J = 16,9, 7,3 Hz), 3,25 (3H, s), 3,82-3,92 (2H, m), 4,31 (1H, dd, J = 11,5, 6,0 Hz), 4,76 (2H, s), 6,79 (1H, d, J = 10,3 Hz), 6,87-6,97 (2H, m), 7,06-7,11 (1H, m), 7,79 (1H, d, J = 10,3 Hz), 7,85 (1H, s), 8,30-8,33 (1H, m), 8,44 (1H, d, J = 9,7 Hz), 8,92-8,94 (1H, m).
130	76	 2-[(4S)-4-Amino-2-oxopirrolidin-1-il]-5-[6-[(5-fluoro-3-piridil)metil-metilamino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]benzonitrilo	RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 2,42 (1H, dd, J = 17,2, 4,5 Hz), 2,92 (1H, dd, J = 16,9, 7,3 Hz), 3,27 (3H, s), 3,65 (1H, dd, J = 9,7, 4,2 Hz), 3,90-3,96 (1H, m), 4,19 (1H, dd, J = 9,7, 6,0 Hz), 4,83 (2H, s), 6,86 (1H, d, J = 10,3 Hz), 7,31-7,34 (1H, m), 7,49 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,84 (1H, d, J = 10,3 Hz), 7,90 (1H, s), 8,11 (1H, dd, J = 8,8, 2,1 Hz), 8,39-8,42 (2H, m), 8,47-8,48 (1H, m).

[Tabla 25-2]

131	76	 2-[(4S)-4-Amino-2-oxopirrolidin-1-yl]-5-[6-[(3-fluorofenil)metil-metilamino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]benzonitrilo	RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2,42 (1H, dd, J = 16,9, 4,8 Hz), 2,93 (1H, dd, J = 16,9, 7,3 Hz), 3,26 (3H, s), 3,65 (1H, dd, J = 9,7, 3,6 Hz), 3,90-3,96 (1H, m), 4,20 (1H, dd, J = 9,7, 6,0 Hz), 4,77 (2H, s), 6,82 (1H, d, J = 9,7 Hz), 6,93-6,99 (2H, m), 7,05 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,31-7,37 (1H, m), 7,49 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,79 (1H, d, J = 9,7 Hz), 7,89 (1H, s), 8,18 (1H, dd, J = 8,5, 2,4 Hz), 8,54-8,55 (1H, m).
132	70	 (4S)-4-Amino-1-[5-[6-[(2,3-difluorofenil)metil-metilamino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]-2-piridil]pirrolidin-2-ona	RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2,47 (1H, dd, J = 16,9, 4,2 Hz), 2,97 (1H, dd, J = 17,2, 7,0 Hz), 3,23 (3H, s), 3,82-3,92 (2H, m), 4,32 (1H, dd, J = 11,2, 6,3 Hz), 4,81 (2H, s), 6,80 (1H, d, J = 9,7 Hz), 6,93-7,04 (2H, m), 7,06-7,14 (1H, m), 7,78 (1H, d, J = 9,7 Hz), 7,84 (1H, s), 8,34 (1H, dd, J = 9,1, 2,4 Hz), 8,47 (1H, d, J = 9,1 Hz), 8,94 (1H, d, J = 1,8 Hz).

[Ejemplo 133]

Clorhidrato de (4S)-4-amino-1-[4-[6-[(1R)-1-(3-fluorofenil)etoxi]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]fenil]pirrolidin-2-ona

El compuesto (15,65 g) obtenido en la etapa 2 del Ejemplo 79 se disolvió en un disolvente mixto de etanol (400 ml) y metanol (10 ml). A la solución, se le añadió una solución de ácido clorhídrico 1 N en etanol (74,4 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Después, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. Se añadió éter dietílico al residuo y el sólido se recogió por filtración para obtener el compuesto del título (17,16 g).

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 1,68 (3H, d, J = 6,7 Hz), 2,67 (1H, dd, J = 17,5, 3,0 Hz), 3,08 (1H, dd, J = 17,5, 8,5 Hz), 3,94 (1H, dd, J = 11,5, 2,4 Hz), 4,07-4,14 (1H, m), 4,30 (1H, dd, J = 11,5, 7,0 Hz), 6,07 (1H, c, J = 6,7 Hz), 7,12 (1H, td, J = 8,3, 2,0 Hz), 7,31 (1H, d, J = 9,7 Hz), 7,33-7,37 (2H, m), 7,43 (1H, td, J = 8,3, 6,0 Hz), 7,78-7,82 (2H, m), 7,93-7,97 (2H, m), 8,27 (1H, d, J = 9,7 Hz), 8,34 (1H, s), 8,58-8,68 (3H, m).

LEN-EM (m/z): 432 (M+H)⁺.

[Ejemplo 134]

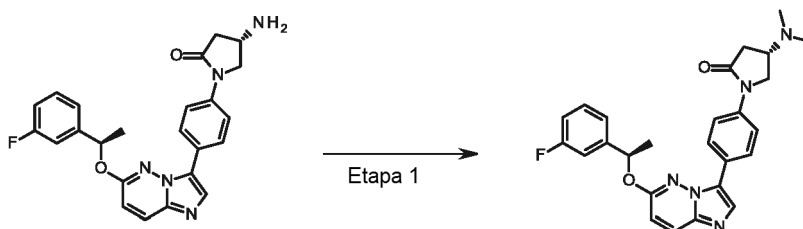
Clorhidrato de (4S)-4-amino-1-[4-[6-[(1-(2,5-difluoro-3-piridil)etoxi]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]fenil]pirrolidin-2-ona

El compuesto (567 mg) obtenido en la etapa 3 del Ejemplo 106 se disolvió en diclorometano. A la solución, se le añadió una solución de ácido clorhídrico 1 N en etanol (2,77 ml). El disolvente se retiró por destilación a presión reducida. Se añadió éter dietílico al residuo y el sólido se recogió por filtración para obtener el compuesto del título (643 mg).

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 1,72 (3H, d, J = 6,7 Hz), 2,64 (1H, dd, J = 17,5, 3,0 Hz), 3,08 (1H, dd, J = 17,5, 8,5 Hz), 3,91 (1H, dd, J = 10,9, 2,4 Hz), 4,06-4,13 (1H, m), 4,30 (1H, dd, J = 10,9, 7,0 Hz), 6,16 (1H, c, J = 6,7 Hz), 7,29 (1H, d, J = 9,7 Hz), 7,75-7,79 (2H, m), 7,89-7,92 (2H, m), 8,08 (1H, td, J = 7,6, 3,0 Hz), 8,20-8,22 (1H, m), 8,28 (1H, d, J = 9,7 Hz), 8,32 (1H, s), 8,52 (3H, s a). LEN-EM (m/z): 451 (M+H)⁺.

[Ejemplo 135]

(4S)-4-(Dimetilamino)-1-[4-[6-[(1R)-1-(3-fluorofenil)etoxi]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]fenil]pirrolidin-2-ona



[Etapa 1]

(4S)-4-(Dimetilamino)-1-[4-[6-[(1R)-1-(3-fluorofenil)etoxi]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]fenil]pirrolidin-2-ona

El compuesto (127 mg) obtenido en el Ejemplo 79 se suspendió en diclorometano (5 ml). A la suspensión, se le añadieron una solución acuosa al 35 % de formaldehído (47 µl), trietilamina (82 µl) y triacetoxiborohidruro sódico (149 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Se le añadieron diclorometano y agua para separar las fases acuosa y orgánica. La fase acuosa se sometió a extracción con diclorometano. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y después se concentraron a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (gel de sílice básico, acetato de etilo).

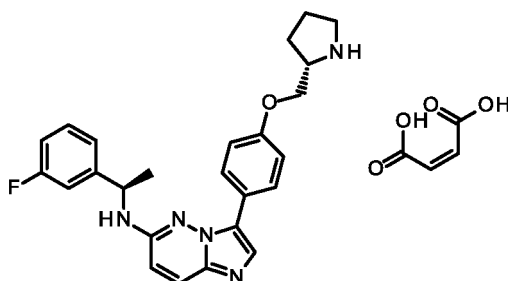
Después de la adición de n-hexano, el sólido se recogió por filtración para obtener el compuesto del título (86 mg).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,69 (3H, d, J = 6,6 Hz), 2,33 (6H, s), 2,67 (1H, dd, J = 16,8, 8,6 Hz), 2,79 (1H, dd, J = 16,8, 7,8 Hz), 3,12-3,19 (1H, m), 3,81 (1H, dd, J = 9,5, 6,8 Hz), 3,99 (1H, dd, J = 9,5, 7,4 Hz), 5,93 (1H, c, J = 6,5 Hz), 6,79 (1H, d, J = 9,4 Hz), 6,96-7,01 (1H, m), 7,15 (1H, dt, J = 9,8, 2,2 Hz), 7,22 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,36 (1H, td, J = 8,0, 5,9 Hz), 7,68-7,75 (4H, m), 7,81 (1H, s), 7,85 (1H, d, J = 9,4 Hz).

LEN-EM (m/z): 460 (M+H)⁺.

[Ejemplo 136]

Monomaleato de N-[(1R)-1-(3-fluorofenil)etil]-3-[4-[(2S)-pirrolidin-2-il]metoxi]fenil]imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina



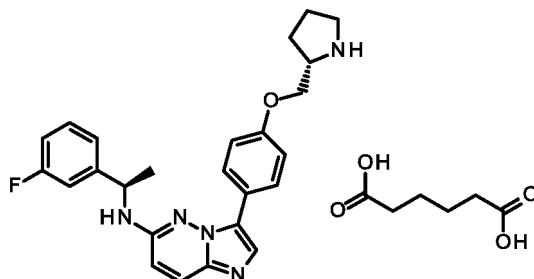
A N-[(1R)-1-(3-fluorofenil)etil]-3-[4-[(2S)-pirrolidin-2-il]metoxi]fenil]imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina (105 mg) obtenida en el Ejemplo 24, se añadieron agua (1,8 ml) y una solución acuosa a 1 mol/l de ácido maleico (242 µl) a temperatura ambiente. Después, la mezcla se agitó a 40 °C durante 20 horas y se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 0,5 horas. Después, el sólido depositado se recogió por filtración para obtener el compuesto del título (112 mg).

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 1,49 (3H, d, J = 6,7 Hz), 1,71-1,81 (1H, m), 1,87-2,04 (2H, m), 2,10-2,21 (1H, m), 3,19-3,28 (2H, m), 3,89-3,98 (1H, m), 4,12 (1H, t, J = 9,7 Hz), 4,30 (1H, dd, J = 10,6, 3,3 Hz), 4,80-4,89 (1H, m), 6,02 (2H, s), 6,78 (1H, d, J = 9,7 Hz), 6,98 (2H, d, J = 9,7 Hz), 7,04 (1H, td, J = 8,5, 2,4 Hz), 7,22-7,29 (2H, m), 7,36-7,43 (1H, m), 7,66 (1H, d, J = 6,0 Hz), 7,75-7,84 (4H, m), 8,84 (1H, s a).

Anal. Calc. para C₂₅H₂₆FN₅O·C₄H₄O₄: C, 63,61; H, 5,52; F, 3,47; N, 12,79. Encontrado: C, 62,26; H, 5,45; F, 4,25; N, 12,54.

[Ejemplo 137]

Monohidrato de mono adipato de N-[(1R)-1-(3-fluorofenil)etil]-3-[4-[(2S)-pirrolidin-2-il]metoxi]fenil]imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina



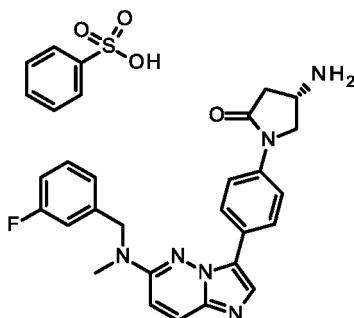
Al compuesto (104 mg) obtenido el Ejemplo 24, se añadieron ácido adípico (38 mg) y agua (2 ml) a temperatura ambiente. Después, la mezcla se agitó a 40 °C durante 20 horas y se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 0,5 horas. Después, el sólido depositado se recogió por filtración para obtener el compuesto del título (125 mg).

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 1,46-1,55 (5H, m), 1,48 (3H, d, J = 7,3 Hz), 1,63-1,81 (2H, m), 1,86-1,95 (1H, m), 2,16-2,21 (4H, m), 2,82-2,93 (2H, m), 3,43-3,51 (1H, m), 3,89 (2H, d, J = 6,7 Hz), 4,80-4,88 (1H, m), 6,77 (1H, d, J = 9,7 Hz), 6,92 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,03 (1H, td, J = 8,3, 2,4 Hz), 7,22-7,29 (2H, m), 7,36-7,43 (1H, m), 7,63 (1H, d, J = 6,0 Hz),

7,71-7,77 (4H, m). Anal. Calc. para $C_{25}H_{26}FN_5O \cdot C_6H_{10}O_4 \cdot H_2O$: C, 62,51; H, 6,43; F, 5,32; N, 11,76. Encontrado: C, 61,01; H, 6,16; F, 5,32; N, 11,45.

[Ejemplo 138]

5 Monobencenosulfonato de (4S)-4-amino-1-[4-[6-[(3-fluorofenil)metil-metilamino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]fenil]pirrolidin-2-ona



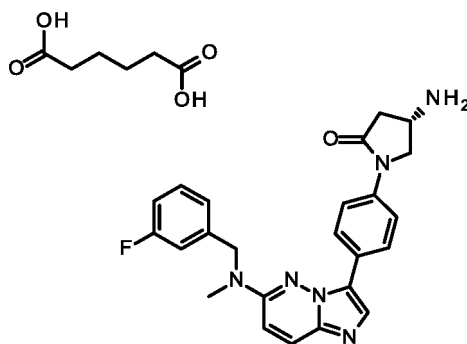
Al compuesto (102 mg) obtenido en la etapa 2 del Ejemplo 81, se añadieron acetona (1,8 ml), agua (146 μ l) y una solución acuosa a 4 mol/l de ácido bencenosulfónico (59 μ l) a temperatura ambiente. Después, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después, el sólido depositado se recogió por filtración para obtener el compuesto del título (121 mg).

10 RMN 1H (DMSO- d_6) δ : 2,54 (1H, dd, J = 17,5, 3,0 Hz), 3,06 (1H, dd, J = 17,5, 8,5 Hz), 3,24 (3H, s), 3,79 (1H, dd, J = 11,2, 2,1 Hz), 4,04-4,10 (1H, m), 4,26 (1H, dd, J = 10,9, 7,3 Hz), 4,84 (2H, s), 7,05-7,15 (4H, m), 7,27-7,41 (4H, m), 7,58-7,61 (2H, m), 7,70 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,92 (1H, d, J = 9,7 Hz), 7,97 (1H, s), 8,11 (3H, s a), 8,12 (2H, d, J = 9,1 Hz).

15 Anal. Calc. para $C_{24}H_{23}FN_6O \cdot C_6H_6O_3S$: C, 61,21; H, 4,97; F, 3,23; N, 14,28; S, 5,45. Encontrado: C, 60,84; H, 5,04; F, 3,40; N, 14,13; S, 5,40.

[Ejemplo 139]

Monoadipato de (4S)-4-amino-1-[4-[6-[(3-fluorofenil)metil-metilamino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]fenil]pirrolidin-2-ona



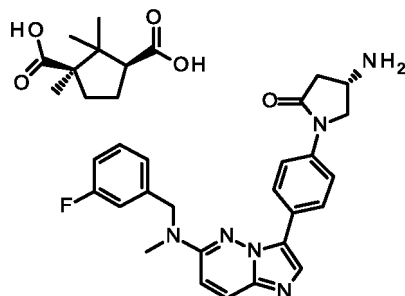
20 Al compuesto (105 mg) obtenido en la etapa 2 del Ejemplo 81, se añadieron ácido adípico (39 mg) y acetona (1 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 40 $^{\circ}C$ durante 20 horas. Después, se le añadió acetato de etilo (3,2 ml) y la mezcla se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 0,5 horas. El sólido depositado se recogió por filtración para obtener el compuesto del título (124 mg).

25 RMN 1H (DMSO- d_6) δ : 1,46-1,53 (4H, m), 2,17-2,26 (5H, m), 2,75 (1H, dd, J = 16,6, 7,0 Hz), 3,24 (3H, s), 3,48 (1H, dd, J = 9,7, 3,6 Hz), 3,63-3,70 (1H, m), 3,99 (1H, dd, J = 9,7, 6,7 Hz), 4,83 (2H, s), 7,05-7,15 (4H, m), 7,35-7,42 (1H, m), 7,69 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,90 (1H, d, J = 9,7 Hz), 7,94 (1H, s), 8,08 (2H, d, J = 9,1 Hz).

Anal. Calc. para $C_{24}H_{23}FN_6O \cdot C_6H_{10}O_4$: C, 62,49; H, 5,77; F, 3,29; N, 14,57. Encontrado: C, 62,08; H, 5,70; F, 3,76; N, 14,32.

[Ejemplo 140]

Monohidrato de monoalcanforato de (4S)-4-amino-1-[4-[6-[(3-fluorofenil)metil-metilamino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]fenil]pirrolidin-2-ona



- 5 Al compuesto (100 mg) obtenido en la etapa 2 del Ejemplo 81, se añadieron ácido alcanfórico (39 mg), acetona (1,8 ml) y agua (200 µl) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 40 °C durante 20 horas y se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 0,5 horas. El sólido depositado se recogió por filtración para obtener el compuesto del título (93 mg).

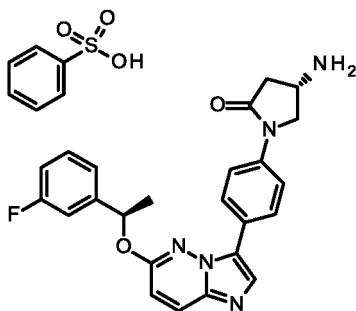
10 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 0,77 (3H, s), 1,12 (3H, s), 1,18 (3H, s), 1,33-1,40 (1H, m), 1,66-1,77 (1H, m), 1,93-2,02 (1H, m), 2,24 (1H, dd, J = 16,3, 4,2 Hz), 2,29-2,39 (1H, m), 2,69-2,79 (2H, m), 3,24 (3H, s), 3,49 (1H, dd, J = 9,7, 3,6 Hz), 3,64-3,70 (1H, m), 4,00 (1H, dd, J = 9,7, 6,0 Hz), 4,83 (2H, s), 7,05-7,15 (4H, m), 7,35-7,42 (1H, m), 7,69 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,90 (1H, d, J = 9,7 Hz), 7,95 (1H, s), 8,07 (2H, d, J = 8,5 Hz).

Anal. Calc. para C₂₄H₂₃FN₆O·C₁₀H₁₆O₄·H₂O: C, 62,95; H, 6,37; F, 2,93; N, 12,95.

Encontrado: C, 62,44; H, 6,25; F, 3,37; N, 13,01.

15 [Ejemplo 141]

Monohidrato de monobencenosulfonato de (4S)-4-amino-1-[4-[6-[(1R)-1-(3-fluorofenil)etoxi]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]fenil]pirrolidin-2-ona



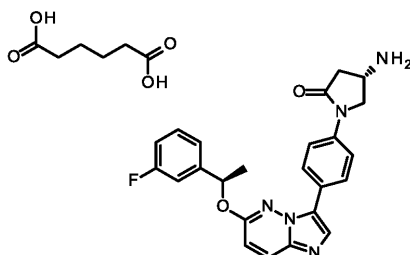
- 20 Al compuesto (101 mg) obtenido en la etapa 2 del Ejemplo 79, se añadieron acetona (202 µl), agua (574 µl) y una solución acuosa a 1 mol/l de ácido benzenosulfónico (233 µl) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 40 °C durante 20 horas y se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 0,5 horas. El sólido depositado se recogió por filtración para obtener el compuesto del título (131 mg).

25 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 1,67 (3H, d, J = 6,7 Hz), 2,57 (1H, dd, J = 17,8, 2,7 Hz), 3,09 (1H, dd, J = 18,1, 8,5 Hz), 3,83 (1H, dd, J = 11,2, 2,1 Hz), 4,07-4,14 (1H, m), 4,30 (1H, dd, J = 11,2, 7,0 Hz), 6,05 (1H, c, J = 6,4 Hz), 7,03 (1H, d, J = 9,7 Hz), 7,10 (1H, td, J = 8,5, 1,8 Hz), 7,29-7,44 (6H, m), 7,58-7,61 (2H, m), 7,77 (2H, d, J = 9,4 Hz), 7,96 (2H, d, J = 9,1 Hz), 8,07 (1H, s), 8,11 (1H, d, J = 10,9 Hz), 8,16 (3H, s a).

Anal. Calc. para C₂₄H₂₂FN₅O₂·C₆H₇O₃S·H₂O: C, 59,30; H, 4,98; F, 3,13; N, 11,53; S, 5,28. Encontrado: C, 59,10; H, 5,01; F, 3,25; N, 11,37; S, 5,15.

[Ejemplo 142]

Monoadipato de (4S)-4-amino-1-[4-[6-[(1R)-1-(3-fluorofenil)etoxi]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]fenil]pirrolidin-2-ona

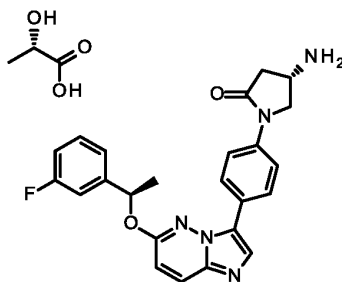


Al compuesto (101 mg) obtenido en la etapa 2 del Ejemplo 79, se añadieron ácido adípico (37 mg) y 1,2-metoxietano (1 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 40 °C durante 3 horas. Después, se le añadió acetato de etilo (1 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El sólido depositado se recogió por filtración para obtener el compuesto del título (126 mg).

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 1,46-1,52 (4H, m), 1,66 (3H, d, J = 6,7 Hz), 2,17-2,22 (4H, m), 2,26 (1H, dd, J = 16,9, 3,0 Hz), 2,77 (1H, dd, J = 16,6, 7,0 Hz), 3,53 (1H, dd, J = 9,7, 3,6 Hz), 3,66-3,73 (1H, m), 4,03 (1H, dd, J = 9,7, 6,0 Hz), 6,04 (1H, c, J = 6,4 Hz), 7,02 (1H, d, J = 9,7 Hz), 7,11 (1H, td, J = 8,5, 3,0 Hz), 7,31-7,36 (2H, m), 7,39-7,46 (1H, m), 7,75 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,90 (2H, d, J = 9,1 Hz), 8,03 (1H, s), 8,09 (1H, d, J = 9,7 Hz). Anal. Calc. para C₂₄H₂₂FN₅O₂·C₆H₁₀O₄: C, 62,38; H, 5,58; F, 3,29; N, 12,12. Encontrado: C, 62,25; H, 5,57; F, 3,38; N, 12,05.

[Ejemplo 143]

Monohidrato de monolactato de (4S)-4-amino-1-[4-[6-[(1R)-1-(3-fluorofenil)etoxi]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]fenil]pirrolidin-2-ona



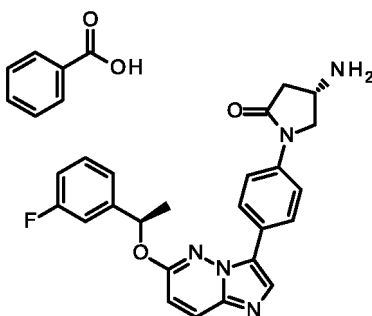
Al compuesto (103 mg) obtenido en la etapa 2 del Ejemplo 79, se añadieron acetona (924 µl), agua (43 µl) y una solución acuosa a 4 mol/l de ácido láctico (59 µl) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 40 °C durante 20 horas y se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 0,5 horas. El sólido depositado se recogió por filtración para obtener el compuesto del título (95 mg).

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 1,19 (3H, d, J = 6,7 Hz), 1,67 (3H, d, J = 6,7 Hz), 2,34 (1H, dd, J = 16,9, 4,2 Hz), 2,84 (1H, dd, J = 16,9, 7,3 Hz), 3,61 (1H, dd, J = 10,0, 3,3 Hz), 3,76-3,82 (1H, m), 3,91 (1H, c, J = 6,9 Hz), 4,09 (1H, dd, J = 10,0, 6,3 Hz), 6,04 (1H, c, J = 6,4 Hz), 7,02 (1H, d, J = 9,7 Hz), 7,10 (1H, td, J = 8,3, 2,2 Hz), 7,31-7,36 (2H, m), 7,39-7,45 (1H, m), 7,75 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,91 (2H, d, J = 9,1 Hz), 8,04 (1H, s), 8,10 (1H, d, J = 9,7 Hz).

Anal. Calc. para C₂₄H₂₂FN₅O₂·C₃H₆O₃·H₂O: C, 60,10; H, 5,60; F, 3,52; N, 12,98. Encontrado: C, 59,71; H, 5,57; F, 3,81; N, 12,85.

[Ejemplo 144]

Monohidrato de monobenzoato de (4S)-4-amino-1-[4-[6-[(1R)-1-(3-fluorofenil)etoxi]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]fenil]pirrolidin-2-ona



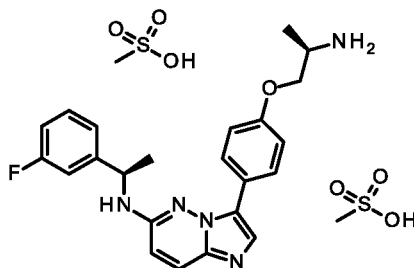
Al compuesto (101,01 mg) obtenido en la etapa 2 del Ejemplo 79, se añadieron ácido benzoico (31 mg), acetona (916 µl) y agua (102 µl) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 40 °C durante 24 horas y se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 0,5 horas. El sólido depositado se recogió por filtración para obtener el compuesto del título (119 mg).

5 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 1,66 (3H, d, J = 6,7 Hz), 2,30 (1H, dd, J = 16,6, 3,9 Hz), 2,81 (1H, dd, J = 16,9, 7,3 Hz), 3,57 (1H, dd, J = 9,7, 3,6 Hz), 3,71-3,77 (1H, m), 4,06 (1H, dd, J = 9,7, 6,0 Hz), 6,04 (1H, c, J = 6,4 Hz), 7,02 (1H, d, J = 9,7 Hz), 7,10 (1H, td, J = 8,5, 2,3 Hz), 7,31-7,36 (2H, m), 7,39-7,45 (1H, m), 7,47 (2H, t, J = 7,9 Hz), 7,58 (1H, tt, J = 7,3, 1,6 Hz), 7,75 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,91 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,93 (2H, d, J = 8,5 Hz), 8,04 (1H, s), 8,09 (1H, d, J = 9,7 Hz).

10 Anal. Calc. para C₂₄H₂₂FN₅O₂·C₇H₆O₂·H₂O: C, 65,14; H, 5,29; F, 3,32; N, 12,25. Encontrado: C, 64,91; H, 5,29; F, 3,62; N, 12,16.

[Ejemplo 145]

Dimetanosulfonato de 3-[4-[(2R)-2-aminopropoxi]fenil]-N-[(1R)-1-(3-fluorofenil)etil]imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina

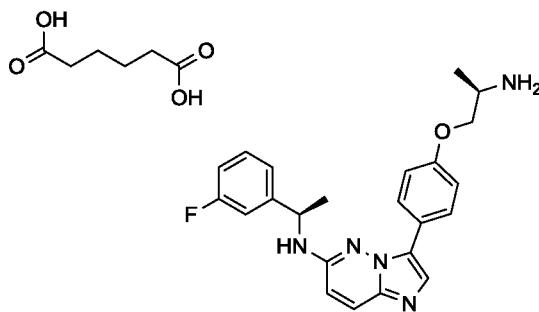


15 Al compuesto (503 mg) obtenido en la etapa 3 del Ejemplo 21, se añadieron ácido metanosulfónico (169 µl) y 1-propanol (5 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 40 °C durante 24 horas y se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 0,5 horas. El sólido depositado se recogió por filtración para obtener el compuesto del título (642 mg).

20 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 1,32 (3H, d, J = 6,7 Hz), 1,51 (3H, d, J = 6,7 Hz), 2,32 (6H, s), 3,63-3,74 (1H, m), 4,05 (1H, dd, J = 10,3, 7,3 Hz), 4,21 (1H, dd, J = 10,0, 3,9 Hz), 4,81-4,89 (1H, m), 7,04-7,10 (3H, m), 7,22-7,29 (3H, m), 7,38-7,44 (1H, m), 7,78 (2H, d, J = 9,1 Hz), 8,03 (3H, s a), 8,06 (1H, d, J = 10,3 Hz), 8,29 (1H, s), 8,33 (1H, d, J = 6,0 Hz). Anal. Calc. para C₂₃H₂₄FN₅O·2CH₄O₃S: C, 50,24; H, 5,40; N, 11,72. Encontrado: C, 49,68; H, 5,30; N, 11,55.

[Ejemplo 146]

Monoadipato de 3-[4-[(2R)-2-aminopropoxi]fenil]-N-[(1R)-1-(3-fluorofenil)etil]imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina



25 Al compuesto (500 mg) obtenido en la etapa 3 del Ejemplo 21, se añadieron ácido adípico (181 mg) y 1-propanol (5 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 40 °C durante 24 horas y se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 0,5 horas. El sólido depositado se recogió por filtración para obtener el compuesto del título (622 mg).

30 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 1,11 (3H, d, J = 6,0 Hz), 1,46-1,51 (4H, m), 1,48 (3H, d, J = 7,3 Hz), 2,15-2,21 (4H, m), 3,18-3,27 (1H, m), 3,77-3,86 (2H, m), 4,80-4,88 (1H, m), 6,77 (1H, d, J = 9,7 Hz), 6,93 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,03 (1H, td, J = 8,5, 2,4 Hz), 7,22-7,29 (2H, m), 7,36-7,43 (1H, m), 7,61 (1H, d, J = 6,0 Hz), 7,70-7,77 (4H, m). Anal. Calc. para C₂₃H₂₄FN₅O·C₆H₁₀O₄: C, 63,14; H, 6,21; N, 12,70. Encontrado: C, 62,97; H, 6,29; N, 12,59.

[Ejemplo de ensayo 1]

35 Evaluación de la actividad inhibidora de la cinasa ROS1

Se mezclaron HEPES 100 mM (pH 7,4), 0,003 % de Brij-35, 0,004 % de Tween-20, DTT 1 mM,) (Carna Biosciences #08-163, concentración final: 25 pg/µl), y MgCl (concentración final: 10 mM) para preparar una solución de cinasa ROS1.

A continuación, se preparó una solución de la reacción del sustrato. La composición es la siguiente: HEPES 100 mM (pH 7,4), 0,003 % de Brij-35, 0,004 % de Tween-20, DTT 1 mM, FL-péptido 22 (Caliper Life Sciences #760366, concentración final: 1,5 μ M), y ATP (concentración final: Km = 55 μ M o 1 mM).

Se prepara una solución de detención de la reacción. La composición es la siguiente: HEPES 100 mM (pH 7,4), 0,015 % de Brij-35, EDTA 40 mM y 0,1 % de reactivo de recubrimiento 3 (Caliper Life Sciences #760050).

Se añadió la solución de cinasa ROS1 a una concentración de 19 μ l/pocillo a una placa de 96 pocillos. Cada compuesto para evaluación se disolvió en DMSO para lograr cada concentración final se añadió a la placa, se mezcló usando un mezclador de placas y, después, se preincubó a temperatura ambiente durante 20 minutos. La solución de reacción del sustrato se añadió adicionalmente a la misma a una concentración de 5 μ l/pocillo para provocar una reacción enzimática (28 °C durante 90 minutos en condiciones de ATP = Km o 45 minutos en condiciones de ATP 1 mM). A continuación, se añadió la solución de detención de la reacción a una concentración de 40 μ l/pocillo. La intensidad de la fosforilación del sustrato se midió usando el lector EZ Reader II (Caliper Life Sciences). Los valores de Cl_{50} se calcularon mediante ajuste de curvas usando Microsoft Excel 2010 en base a los datos obtenidos de tres mediciones separadas.

Los compuestos de los Ejemplos 16, 18, 21 a 24, 26, 28 a 30, 32 a 50, 52 a 56, 59, 62 a 63, 69 a 70, 72, 76 a 77, 79 a 82, 88, 90, 92 a 93, 104, 106 a 107, 114, 120, 127 a 128 y 133 exhibieron actividad inhibidora de la cinasa ROS1 a Cl_{50} de menos de 1 nM. Los compuestos de los Ejemplos 1 a 15, 17, 19 a 20, 25, 27, 31, 51, 57 a 58, 60 a 61, 64 a 68, 71, 73 a 75, 78, 83 a 87, 91, 94 a 103, 108, 110 a 113, 117 a 119, 121 a 122, 124 a 126, 129, 131 a 132 y 134 a 135 exhibieron actividad inhibidora de la cinasa ROS1 a una Cl_{50} de 1 nM o superior e inferior a 10 nM. Los compuestos de los Ejemplos 89, 105, 109, 115 a 116, 123 y 130 exhibieron actividad inhibidora de la cinasa ROS1 a una IC_{50} de 10 nM o superior e inferior a 60 nM. Esto sugirió que los compuestos de la presente invención pueden suprimir el crecimiento de células con la ruta de ROS1 activada mediante la inhibición de la ruta de ROS1.

[Ejemplo de ensayo 2]

Evaluación de la actividad inhibidora de la autofosforilación de ROS1

Se mezclaron HEPES 50 mM (pH 7,5), $MgCl_2$ 10 mM, 0,01 % de Brij-58 y DTT 2,5 mM, para preparar una solución de reacción enzimática. Cada compuesto para evaluación disuelto en DMSO para alcanzar cada concentración final se añadió a la solución de reacción enzimática que contenía ROS1 inactivo 200 nM y la mezcla se añadió a una concentración de 2,5 μ l/pocillo a una placa de 384 pocillos (volumen pequeño negro, Grainer # 784900). Se añadió adicionalmente ATP (concentración final: 1 mM) a una concentración de 2,5 μ l/pocillo. La placa resultante se dejó en reposo a 25 °C durante 1,5 horas para provocar una reacción enzimática. Después de completar la reacción enzimática, se añadió ADP-Glo Reagent-1 (Promega, V9103) a una concentración de 2,5 μ l/pocillo y la placa se dejó en reposo a temperatura ambiente durante 60 minutos. A continuación, se añadió ADP-Glo Reagent-2 (Promega) a una concentración de 5 μ l/pocillo y la placa se dejó en reposo a temperatura ambiente durante 60 minutos. La cantidad de ADP generada por la autofosforilación de ROS1 se midió usando EnVision (PerkinElmer Japan). La cantidad de ADP generada en cuatro mediciones separadas se definió como la intensidad de la autofosforilación de ROS1. Los valores Cl_{50} se calcularon mediante ajuste de curvas usando GraphPad Prism, versión 4 (software GraphPad).

Los compuestos de los Ejemplos 19, 21 a 36, 38 a 56, 58 a 61, 63, 65 a 73, 76, 78 a 82, 85 a 86, 88, 90 a 93, 98, 100, 102, 104, 106 a 107, 110, 112 a 114, 118 a 120, 124, 127 a 128, 131 y 133 a 134 exhibieron actividad inhibidora de la autofosforilación de ROS1 a una Cl_{50} de menos de 20 nM. Los compuestos de los Ejemplos 1 a 3, 5 a 6, 8, 10 a 12, 14 a 15, 17 a 18, 20, 37, 57, 62, 75, 77, 83 a 84, 87, 89, 94 a 97, 99, 101, 103, 105, 108, 111, 117, 121 a 122, 125 a 126, 129 a 130, 132 y 135 exhibieron actividad inhibidora de la autofosforilación de ROS1 a una Cl_{50} de 20 nM o mayor e inferior a 100 nM. Los compuestos de los Ejemplos 4, 7, 9, 13, 64, 74, 109, 115 a 116 y 123 exhibieron actividad inhibidora de autofosforilación de ROS1 a una Cl_{50} de 100 nM o superior e inferior a 150 nM. Esto sugirió que los compuestos de la presente invención pueden suprimir el crecimiento de células con la ruta de ROS1 activada mediante la inhibición de la ruta de ROS1.

[Ejemplo de ensayo 3]

Evaluación de la actividad inhibidora de la enzima cinasa NTRK

Se prepararon soluciones de cada una de NTRK1, NTRK2 y NTRK3 cinasa. La composición es la siguiente: HEPES 100 mM (pH 7,4), 0,003 % de Brij-35, 0,004 % de Tween-20, DTT 1 mM, NTRK (para NTRK1, Carna Biosciences #08-186, concentración final: 140 ng/ml; para NTRK2, Carna Biosciences #08-187, concentración final: 100 ng/ml; y para NTRK3, Carna Biosciences #08-197, concentración final: 50 ng/ml) y $MgCl$ (concentración final: 10 mM).

A continuación, se preparó una solución de la reacción del sustrato. La composición es la siguiente: HEPES 100 mM (pH 7,4), 0,003 % de Brij-35, 0,004 % de Tween-20, DTT 1 mM, FL-péptido 27 (Caliper Life Sciences #760424, concentración final: 1,5 μ M), y ATP (para NTRK1, concentración final: Km = 33 μ M; para NTRK2, concentración final: Km = 63 μ M; y para NTRK3, concentración final: Km = 32 μ M).

Posteriormente, se preparó una solución de detención de la reacción. La composición es la siguiente: HEPES 100

mM (pH 7,4), 0,015 % de Brij-35, EDTA 40 mM y 0,1 % de reactivo de recubrimiento 3 (Caliper Life Sciences #760050).

Se añadieron las soluciones de NTRK1, NTRK2 y NTRK3 cinasa a una concentración de 19 µl/pocillo a una placa de 96 pocillos. Cada compuesto para evaluación se disolvió en DMSO para lograr cada concentración final se añadió a la placa, se mezcló usando un mezclador de placas y, después, se preincubó a temperatura ambiente durante 20 minutos. La solución de reacción del sustrato se añadió adicionalmente a la misma a una concentración de 5 µl/pocillo para provocar una reacción enzimática (28 °C durante 90 minutos en condiciones de ATP = Km o 45 minutos en condiciones de ATP 1 mM). A continuación, se añadió la solución de detención de la reacción a una concentración de 40 µl/pocillo. La intensidad de la fosforilación del sustrato se midió usando el lector EZ Reader II (Caliper Life Sciences). Los valores de CI_{50} se calcularon mediante ajuste de curvas usando Microsoft Excel 2010 en base a los datos obtenidos de tres mediciones separadas.

Los compuestos de los Ejemplos 21, 24, 29, 30, 41, 79, 81, 85 y 90 exhibieron actividad inhibidora de NTRK1 a una CI_{50} inferior a 5 nM. El compuesto del Ejemplo 127 exhibió actividad inhibidora de NTRK1 a una CI_{50} de 10 nM o superior e inferior a 15 nM. Los compuestos de los Ejemplos 21, 24, 29, 30, 41, 79, 81, 85 y 90 exhibieron actividad inhibidora de NTRK2 a una CI_{50} inferior a 10 nM. El compuesto del Ejemplo 127 exhibió actividad inhibidora de NTRK2 a una CI_{50} de 20 nM o superior e inferior a 25 nM. Los compuestos de los Ejemplos 21, 24, 29, 30, 41, 79, 81, 85 y 90 exhibieron actividad inhibidora de NTRK3 a una CI_{50} inferior a 5 nM. El compuesto del Ejemplo 127 exhibió actividad inhibidora de NTRK3 a una CI_{50} de 5 nM o superior e inferior a 10 nM. Esto sugirió que los compuestos de la presente invención pueden suprimir el crecimiento de células con NTRK activada mediante la inhibición de NTRK.

[Ejemplo de ensayo 4]

Ensayo de crecimiento de las células HCC78

Cada compuesto de la presente invención se analizó para determinar su efecto inhibidor del crecimiento celular usando células HCC78 que tienen el gen de fusión ROS1.

Se suspendieron las células HCC78 (ATCC) en RPMI 1640 (Invitrogen, n.º de cat. 11875-093) que contenía FBS al 2 % (Hy-Clone, n.º de cat. ANC18297) (en lo sucesivo, denominado medio) para ajustar su concentración a 3×10^4 células/ml. La suspensión se dispensó a una concentración de 100 µl/pocillo en una placa de cultivo de 96 pocillos para cultivo celular (SUMITOMO BAKELITE, n.º de cat. MS-0096S) (en lo sucesivo, denominada placa de ensayo). Se dispensó un medio que contenía cada compuesto para su evaluación a una concentración final de 0, 0,15, 0,61, 2,4, 10, 39, 156, 625, o 2.500 nM a una concentración de 25 µl/pocillo a la placa de ensayo. En este contexto, la concentración final de DMSO se estableció en 0.4 %. A continuación, las células se cultivaron durante 72 horas en una incubadora de CO₂.

El reactivo de ensayo de viabilidad celular luminiscente CellTiter-Glo (Promega, n.º cat. G7571) se dispensó a una concentración de 100 µl/pocillo en la placa de ensayo. Los contenidos en cada pocillo se hicieron reaccionar a temperatura ambiente durante 10 minutos mientras se agitaban usando un mezclador de placas. Se dispensó una fracción alícuota de 100 µl de cada solución de reacción a cada pocillo de una placa de ensayo de 96 pocillos negra (CORNING, n.º de cat. 3650). La intensidad de la luminiscencia de cada pocillo se midió usando EnVision. La intensidad de la luminiscencia de cada pocillo obtenido en cuatro mediciones separadas se definió como el número de células. Los valores de la CI_{50} se calcularon mediante ajuste de curvas usando GraphPad Prism versión 4.

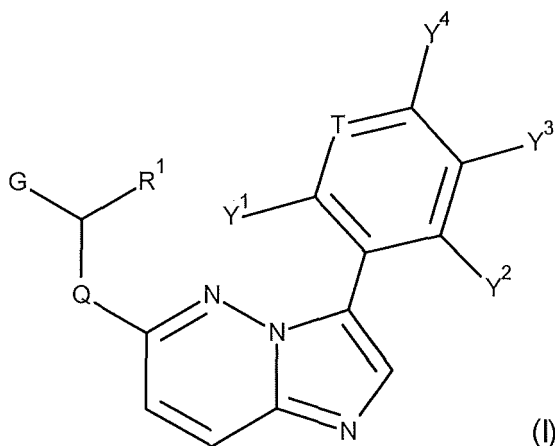
Los compuestos de los Ejemplos 21, 26, 29 a 30, 35, 38, 40 a 49, 53 a 56, 59, 63, 69, 71 a 72, 79, 81, 88, 90, 92 a 93, 97, 106 a 107, 113, 118 a 120, 124 a 125, y 133 a 134 exhibieron un efecto inhibidor del crecimiento sobre las células HCC78 que tienen el gen de fusión ROS1 a una IC_{50} inferior a 20 nM. Los compuestos de los Ejemplos 1, 3, 5 a 8, 16, 18, 22, 24 a 25, 28, 31 a 33, 37, 39, 50 a 52, 57 a 58, 60 a 62, 65 a 68, 70, 73, 76 a 78, 80, 82 a 87, 91, 98 a 100, 103 a 104, 108 a 112, 114, 117, 121 a 123, 126 a 129 y 131 a 132 exhibieron un efecto inhibidor del crecimiento sobre las células HCC78 que tienen el gen de fusión ROS1 a una CI_{50} de 20 nM o superior inferior a 100 nM. Los compuestos de los Ejemplos 2, 4, 9 a 15, 17, 19 a 20, 23, 27, 34, 36, 64, 74 a 75, 89, 94 a 96, 101 a 102, 105, 115 a 116, 130 y 135 exhibieron un efecto inhibidor del crecimiento sobre las células HCC78 que tienen el gen de fusión ROS1 a una CI_{50} de 100 nM o superior e inferior a 600 nM. Se sugirió que los compuestos de la presente invención son eficaces para un tumor que tenía un gen de fusión ROS1.

Aplicabilidad industrial

El compuesto representado por la fórmula general (I) de la presente invención o una sal farmacológicamente aceptable del mismo tiene un efecto inhibidor de la cinasa ROS1 y un efecto inhibidor de la cinasa NTRK excelentes y, como tal, es útil como fármaco terapéutico para un tumor con la ruta de ROS1 activada y un tumor con la ruta de NTRK activada.

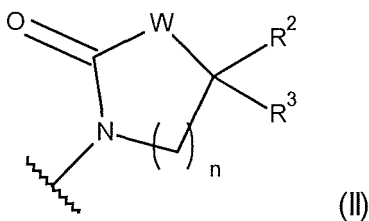
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la fórmula general (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



en la que

- 5 R¹ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo fluoro-alquilo C₁-C₆ o un grupo hidroxi-alquilo C₁-C₆;
 Q representa un átomo de oxígeno o R^aN, en la que
 R^a representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆;
 10 G representa un grupo fenilo o un grupo heteroarilo de 5 o 6 miembros que tiene, en el anillo, de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, en el que el grupo heteroarilo de 5 miembros tiene opcionalmente 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo alcoxi C₁-C₆, un grupo dihalo-alquilo C₁-C₆ y un grupo trihalo-alquilo C₁-C₆, y
 15 el grupo fenilo y el grupo heteroarilo de 6 miembros tienen cada uno opcionalmente de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en un grupo heteroarilo de 5 o 6 miembros que tiene, en el anillo, de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo alcoxi C₁-C₆ y un grupo trihalo-alquilo C₁-C₆;
 20 T representa un átomo de nitrógeno o CR^b, en la que
 R^b representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo alcoxi C₁-C₆ o un grupo ciano;
 cada uno de Y¹ e Y² representa independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo alcoxi C₁-C₆ o un grupo ciano; y
 25 cada uno de Y³ e Y⁴ representa independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo seleccionado entre el grupo A que se describe más adelante o un grupo representado por la siguiente fórmula (II):



en la que

- 30 W representa un átomo de oxígeno o CR^cR^d, en la que
 cada uno de R^c y R^d representa independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁-C₆ o un grupo amino, o
 R^c y R^d forman opcionalmente un grupo cicloalquilo C₃-C₆ junto con el átomo de carbono enlazado a R^c y R^d;
 n representa 0, 1 o 2;
 35 cada uno de R² y R³ representa independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo amino, un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo amino-alquilo C₁-C₆, un grupo alquilamino C₁-C₆ o un grupo di-alquilamino C₁-C₆,

con la condición de que uno de Y³ e Y⁴ representa inevitablemente un átomo de hidrógeno y el otro grupo representa un grupo distinto de un átomo de hidrógeno,

el grupo A: -O-M, -S-M y -NH-M,

en los que M representa un grupo alquilo C₁-C₆ que tiene 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo B que se describe más adelante, un grupo amino-cicloalquilo C₃-C₆, un grupo heterocíclico alifático de 4 a 6 miembros que tiene un átomo de nitrógeno en el anillo, o un grupo heterocíclico alifático de 5 o 6 miembros que tiene 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo D que se describe más adelante y que tiene un átomo de nitrógeno en el anillo,

el grupo B: un grupo amino, un grupo hidroxilo, un grupo alquilamino C₁-C₆, un grupo di-alquilamino C₁-C₆, un grupo cicloalquilamino C₃-C₆, un grupo amino-cicloalquilo C₃-C₆, un grupo hidroxil-alquilamino C₁-C₆, un grupo heterocíclico alifático de 4 a 6 miembros que tiene un átomo de nitrógeno en el anillo, y un grupo heterocíclico alifático de 6 miembros que tiene un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno en el anillo,

el grupo heterocíclico alifático de 4 a 6 miembros que tiene un átomo de nitrógeno en el anillo y el grupo heterocíclico alifático de 6 miembros que tiene un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno en el anillo que tienen cada uno opcionalmente 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo C que se describe más adelante,

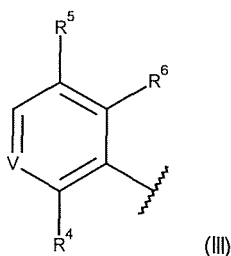
el grupo C: un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁-C₆ y un grupo hidroxil-alquilo C₁-C₆, y el grupo D: un grupo amino y un átomo de halógeno.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en el que, en la fórmula (I), Q representa un átomo de oxígeno.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en el que, en la fórmula (I), Q representa R^aN, en la que R^a representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆.

4. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en el que, en la fórmula (I), Y³ representa un átomo de hidrógeno.

5. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en el que, en la fórmula (I), G se representa mediante la siguiente fórmula (III):

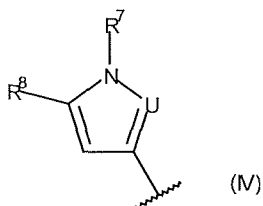


en la que

V representa CR^e o un átomo de nitrógeno; y

R⁴, R⁵, R⁶ y R^e representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo ciano o un grupo heteroarilo de 5 o 6 miembros que tiene, en el anillo, de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, con la condición de que cuando V representa CR^e, al menos uno de R⁴, R⁵, R⁶ y R^e representa un átomo de hidrógeno.

6. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en el que, en la fórmula (I), G se representa mediante la siguiente fórmula (IV):



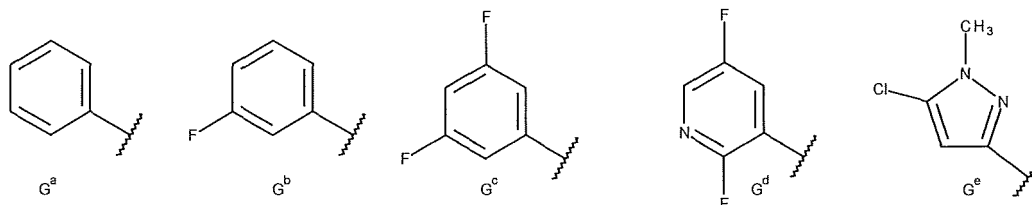
en la que

U representa un átomo de nitrógeno o CH;

R⁷ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆; y

R⁸ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁-C₆ o un átomo de halógeno.

- 5 7. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en el que, en la fórmula (I),
G es cualquiera de los siguientes G^a a G^e:



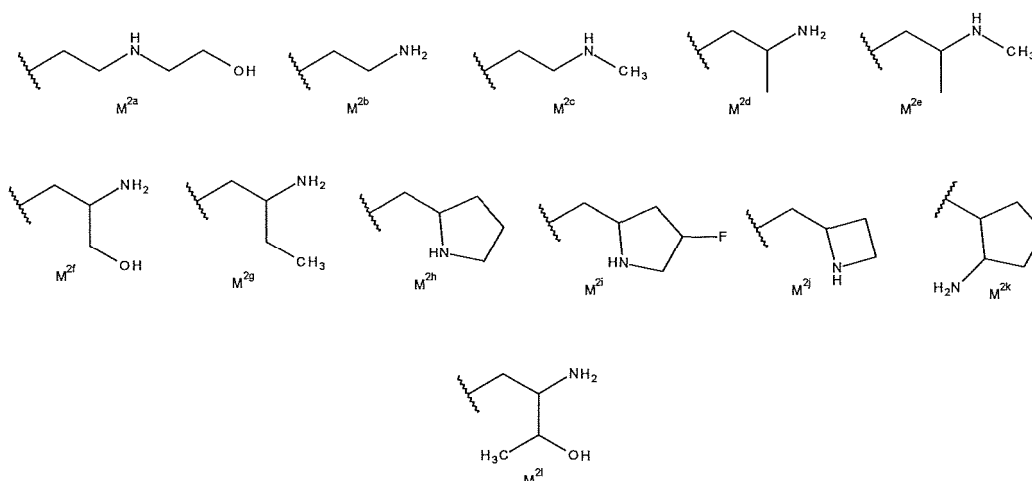
- 10 8. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en el que, en la fórmula (I),
Y⁴ representa un grupo seleccionado entre el grupo A¹:

el grupo A¹: -O-M¹, -S-M¹ y -NH-M¹,

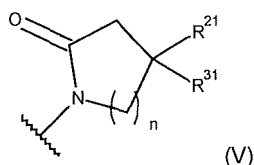
- 15 en los que M¹ representa un grupo alquilo C₁-C₆ que tiene 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo B¹ que se describe más adelante, un grupo amino-cicloalquilo C₃-C₆, un grupo heterocíclico alifático de 4 a 6 miembros que tiene un átomo de nitrógeno en el anillo, o un grupo heterocíclico alifático de 5 o 6 miembros sustituido con 1 o 2 átomos de halógeno y que tiene un átomo de nitrógeno en el anillo, el grupo B¹: un grupo amino, un grupo hidroxilo, un grupo alquilamino C₁-C₆, un grupo di-
20 alquilamino C₁-C₆, un grupo cicloalquilamino C₃-C₆, un grupo amino-cicloalquilo C₃-C₆, un grupo hidroxialquilamino C₁-C₆ y un grupo heterocíclico alifático de 4 a 6 miembros que tiene un átomo de nitrógeno en el anillo,
teniendo el grupo heterocíclico alifático de 4 a 6 miembros un átomo de nitrógeno en el anillo que tiene opcionalmente 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo C¹ que se describe más adelante, y

el grupo C¹: un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁-C₆ y un grupo hidroxialquilo C₁-C₆.

- 25 9. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en el que, en la fórmula (I),
Y⁴ representa -O-M², en la que
M² es cualquiera de los siguientes M^{2a} a M²ⁱ:



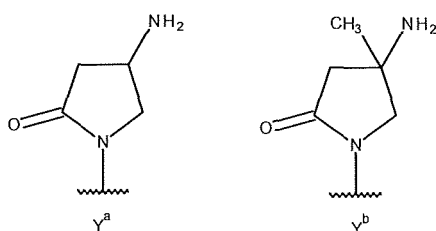
- 30 10. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en el que, en la fórmula (I),
Y⁴ se representa mediante la siguiente fórmula (V):



en la que

n representa 1 o 2; y
 cada uno de R²¹ y R³¹ representa independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo amino, un grupo alquilo
 C₁-C₆, un grupo amino-alquilo C₁-C₆ o un grupo alquilamino C₁-C₆.

11. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en el que, en la fórmula (I),
 Y⁴ es el siguiente Y^a o Y^b:



12. Un compuesto cualquiera seleccionado entre el siguiente grupo o una sal farmacológicamente aceptable del mismo:

N-[(1R)-1-(3-fluorofenil)etil]-3-[4-[(2S)-pirrolidin-2-il]metoxi]fenil]imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina,
 N-[(1R)-1-(3-fluorofenil)etil]-3-[4-[2-(metilamino)etoxi]fenil]imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina,
 3-[4-[(2S)-azetidin-2-il]metoxi]fenil]-N-[(1R)-1-(3-fluorofenil)etil]imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina,
 3-[4-[(2R)-2-aminopropoxi]fenil]-N-[(1R)-1-(3-fluorofenil)etil]imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina,
 3-[4-[(2S)-2-aminopropoxi]fenil]-N-[(1R)-1-(3-fluorofenil)etil]imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina,
 (4S)-4-amino-1-[4-[6-[(1R)-1-(3-fluorofenil)etoxi]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]fenil]pirrolidin-2-ona,
 (4S)-4-amino-1-[4-[6-[(1R)-1-(3-fluorofenil)etil]amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]fenil]pirrolidin-2-ona,
 (4S)-4-amino-1-[5-[6-[(1R)-1-(3-fluorofenil)etoxi]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]-2-piridil]pirrolidin-2-ona,
 (4S)-4-amino-1-[4-[6-[(3-fluorofenil)metil-metilamino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]fenil]pirrolidin-2-ona, y
 (4S)-4-amino-1-[4-[6-[(3-fluorofenil)metil-metilamino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]-3-metoxifenil]pirrolidin-2-ona.

13. Un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en

N-[(1R)-1-(3-Fluorofenil)etil]-3-[4-[(2S)-pirrolidin-2-il]metoxi]fenil]imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina,
 3-[4-[(2R)-2-Aminopropoxi]fenil]-N-[(1R)-1-(3-fluorofenil)etil]imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina,
 (4S)-4-Amino-1-[4-[6-[(1R)-1-(3-fluorofenil)etoxi]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]fenil]pirrolidin-2-ona,
 (4S)-4-Amino-1-[4-[6-[(3-fluorofenil)metil-metilamino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]fenil]pirrolidin-2-ona,
 Maleato de N-[(1R)-1-(3-fluorofenil)etil]-3-[4-[(2S)-pirrolidin-2-il]metoxi]fenil]imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina,
 Adipato de N-[(1R)-1-(3-fluorofenil)etil]-3-[4-[(2S)-pirrolidin-2-il]metoxi]fenil]imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina,
 Metanosulfonato de 3-[4-[(2R)-2-aminopropoxi]fenil]-N-[(1R)-1-(3-fluorofenil)etil]imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina,
 Adipato de 3-[4-[(2R)-2-aminopropoxi]fenil]-N-[(1R)-1-(3-fluorofenil)etil]imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina,
 Bencenosulfonato de (4S)-4-amino-1-[4-[6-[(1R)-1-(3-fluorofenil)etoxi]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]fenil]pirrolidin-2-ona,
 Clorhidrato de (4S)-4-amino-1-[4-[6-[(1R)-1-(3-fluorofenil)etoxi]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]fenil]pirrolidin-2-ona,
 Adipato de (4S)-4-amino-1-[4-[6-[(1R)-1-(3-fluorofenil)etoxi]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]fenil]pirrolidin-2-ona,
 Lactato de (4S)-4-amino-1-[4-[6-[(1R)-1-(3-fluorofenil)etoxi]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]fenil]pirrolidin-2-ona,
 Benzoato de (4S)-4-amino-1-[4-[6-[(1R)-1-(3-fluorofenil)etoxi]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]fenil]pirrolidin-2-ona,
 Bencenosulfonato (4S)-4-amino-1-[4-[6-[(3-fluorofenil)metil-metilamino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]fenil]pirrolidin-2-ona,
 Adipato de (4S)-4-amino-1-[4-[6-[(3-fluorofenil)metil-metilamino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]fenil]pirrolidin-2-ona, y
 Alcanforato de (4S)-4-amino-1-[4-[6-[(3-fluorofenil)metil-metilamino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-il]fenil]pirrolidin-2-ona.

14. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo como principio activo.

15. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, para su uso en medicina.

16. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, para su uso en tratamiento de un tumor.
- 5 17. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 16, en el que el tumor es un tumor hematológico maligno (leucemia, linfoma o mieloma múltiple), tumor cerebral, cáncer de cabeza y cuello, cáncer esofágico, cáncer gástrico, cáncer del apéndice, cáncer de colon, cáncer del ano, cáncer de vesícula biliar, cáncer del conducto biliar, cáncer de páncreas, tumor del estroma gastrointestinal, cáncer de pulmón, cáncer de hígado, mesotelioma, cáncer de tiroides, cáncer de próstata, tumor neuroendocrino, melanoma, cáncer de mama, cáncer de cuerpo uterino, cáncer cervical uterino, cáncer de ovarios, osteosarcoma, sarcoma de tejidos blandos, sarcoma de Kaposi, miosarcoma, cáncer de riñón, cáncer de vejiga urinaria o cáncer testicular.
- 10 18. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de un tumor que tiene un aumento detectable en el nivel de expresión del gen ROS1.
- 15 19. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de un tumor que tiene un aumento detectable en el nivel de expresión del gen NTRK.
- 20 20. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de un tumor que tiene una expresión detectable del gen de fusión ROS1.
21. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de un tumor que tiene una expresión detectable del gen de fusión NTRK.
- 20 22. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de un tumor que se puede tratar mediante la inhibición de la actividad de la enzima cinasa ROS1.
- 25 23. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de un tumor que se puede tratar mediante la inhibición de la actividad de la enzima cinasa NTRK.