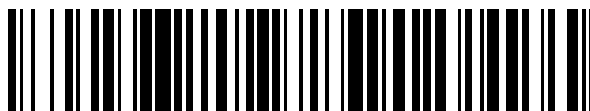


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 657 061**

51 Int. Cl.:

A61K 31/436 (2006.01)
A61K 31/00 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61P 25/02 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61K 31/35 (2006.01)
A61K 31/5025 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **06.03.2013 PCT/US2013/029258**
 87 Fecha y número de publicación internacional: **12.09.2013 WO13134336**
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.03.2013 E 13709722 (6)**
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.11.2017 EP 2822555**

54 Título: **Inhibición de la cinasa 1 asociada a adaptador para el tratamiento del dolor**

30 Prioridad:

09.03.2012 US 201261608849 P

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

01.03.2018

73 Titular/es:

**LEXICON PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)
8800 Technology Forest Place
The Woodlands, TX 77381, US**

72 Inventor/es:

**LANTHORN, THOMAS HERBERT;
SAVELIEVA, KATERINA y
ZAMBROWICZ, BRIAN**

74 Agente/Representante:

SUGRAÑES MOLINÉ, Pedro

ES 2 657 061 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

Inhibición de la cinasa 1 asociada a adaptador para el tratamiento del dolor

5 **1. Campo de la invención**

La presente invención se refiere a métodos de tratamiento del dolor mediante la inhibición de la cinasa 1 asociada a adaptador (AAK1).

10 **2. Antecedentes de la invención**

15 El dolor puede dividirse generalmente en tres tipos diferentes: agudo, inflamatorio y neuropático. El dolor agudo, por su propia naturaleza generalmente es de corta duración e intenso. El dolor inflamatorio, por otro lado, puede durar por periodos de tiempo mucho más largos y su intensidad es más gradual. La inflamación puede producirse por muchas razones, incluyendo el daño tisular, la respuesta autoinmune y la invasión de patógenos. La tercera clase de dolor es el neuropático y se presume que implica un daño nervioso que da como resultado la reorganización de las proteínas y los circuitos neuronales para producir un estado "sensibilizado" patológico que puede producir dolor crónico que dura años. Este tipo de dolor es particularmente difícil de tratar con las terapias existentes.

20 El dolor, especialmente el dolor neuropático y resistente al tratamiento, es una gran necesidad médica no cubierta. Millones de individuos padecen dolor severo que no se controla bien mediante la terapéutica actual. Los fármacos actuales utilizados para tratar el dolor incluyen los AINE, los inhibidores de la COX2, los opiáceos, los antidepresivos tricíclicos y los anticonvulsivos. El dolor neuropático ha sido particularmente difícil de tratar, ya que no responde bien a los opiáceos hasta que se alcanzan dosis altas. La gabapentina es actualmente el tratamiento preferido para el tratamiento del dolor neuropático, aunque funciona solamente en el 60 % de los pacientes, donde muestra una eficacia modesta.

30 La cinasa 1 asociada a adaptador (AAK1) es un miembro de la familia Ark1/Prk1 de serina/treonina cinasas. El ARNm de AAK1 existe en dos formas de corte y empalme denominadas corta y larga. La forma larga predomina y se expresa altamente en el cerebro y el corazón (Henderson y Conner, *Mol. Biol. Cell.* 2007, 18, 2698-2706). La AAK1 se enriquece en preparaciones sinaptosómicas y se colocaliza con estructuras endocíticas en células cultivadas. La AAK1 modula endocitosis recubierta con clatrina, un proceso que es importante en el reciclaje de vesículas sinápticas y la endocitosis mediada por receptor. La se asocia con el complejo AP2, un heterotetrámero que une la carga del receptor a la capa clatrina. La unión de la clatrina a la AAK1 estimula la actividad cinasa de AAK1 (Conner et. al., *Traffic* 2003, 4, 885-890; Jackson et. al., *J. Cell Biol* 2003, 163, 231-236). La AAK1 fosforila la subunidad mu-2 de AP-2, que promueve la unión de mu-2 a motivos de clasificación que contienen tirosina sobre receptores de carga (Ricotta et. al., *J. Cell Bio.* 2002, 156, 791-795; Conner y Schmid, *J. Cell Bio.* 2002, 156, 921-929). No se requiere la fosforilación de Mu2 para la captación del receptor, pero la fosforilación potencia la eficiencia de la internalización (Motely et. al., *Mol. Biol. Cell.* 2006, 17, 5.298-5.308).

40 Se ha identificado a la AAK1 como un inhibidor de la señalización de Neurregulina-1/ErbB4 en células PC12. La pérdida de expresión AAK1 a través de la interferencia del ARN mediada por el silenciamiento génico o el tratamiento con el inhibidor de cinasas K252a (que inhibe la actividad cinasa de AAK1) da como resultado la potenciación del sobrecrecimiento de neuritas inducido por Neurregulina-1. Estos tratamientos dan como resultado una expresión aumentada de ErbB4 y una acumulación de ErbB4 en o cerca de la membrana plasmática (Kuai et. al., *Chemistry and Biology* 2011, 18, 891-906). NRG1 y ErbB4 son genes de susceptibilidad a la esquizofrenia putativos (Buonanno, *Brain Res. Bull.* 2010, 83, 122-131). Los PNS en ambos genes se han asociado a múltiples endofenotipos de esquizofrenia (Greenwood et. al., *Am. J. Psychiatry* 2011, 168, 930-946). Modelos de ratón con neurregulina 1 y ErbB4 inactivados han demostrado cambios morfológicos relevantes para la esquizofrenia y fenotipos conductuales (Jaaro-Peled et. al., *Schizophrenia Bulletin* 2010, 36, 301-313; Wen et. al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2010, 107, 1211-1216). Además, se ha asociado un polimorfismo de nucleótido simple en un intrón del gen AAK1 a la edad de aparición de la enfermedad de Parkinson (Latourelle et. al., *BMC Med. Genet.* 2009, 10, 98). Srinivas (2009) *Exp. Opin. Investig. Drugs* 18 (10) 1479-1493 proporciona una revisión de la terapia farmacológica de la fibromialgia.

55 **3. Sumario de la invención**

60 La presente invención se basa en el descubrimiento seminal de los solicitantes de que la inhibición de AAK1 puede mitigar el dolor y en el descubrimiento posterior de múltiples clases de inhibidores de AAK1.

La propia invención se refiere a un inhibidor de la actividad de la cinasa 1 asociada a adaptador (AAK1) de acuerdo con la reivindicación 1 para su uso en un método de tratamiento o gestión de la fibromialgia. La materia objeto que no está abarcada por el alcance de la reivindicación 1 no forma parte de la invención reivindicada actualmente.

65

4. Breve descripción de las figuras

Se ilustran aspectos de la invención en la Figura 1, que muestra resultados obtenidos a partir de un modelo de dolor con formol usando ratones inactivados homocigóticos para AAK1 (-/-) y sus compañeros de camada de tipo silvestre (+/+). Los ratones inactivados homocigóticos para AAK1 (-/-) muestran una clara reducción en la respuesta al dolor tanto agudo como tónico en comparación con sus compañeros de camada de tipo silvestre (+/+).

5. Descripción detallada de la invención

La presente invención se basa en el descubrimiento de los solicitantes de que los ratones inactivados para AAK1 presentan una alta resistencia al dolor. Este descubrimiento dio lugar a la investigación que en última instancia condujo al descubrimiento de un amplio intervalo de inhibidores de AAK1 que pueden usarse en el tratamiento y la gestión de la fibromialgia. En resumen, la presente invención proporciona un mecanismo completamente nuevo mediante el cual puede tratarse o gestionarse la fibromialgia, así como compuestos útiles en la misma.

5.1. DEFINICIONES

A menos que se indique lo contrario, las frases "compuestos de la invención", "compuestos de la presente divulgación" y similares se refieren a los compuestos desvelados en el presente documento.

A menos que se indique lo contrario, el término "hidrocarbilo" significa un resto alifático o alicíclico que tiene una cadena principal toda de carbonos y que consiste en átomos de carbono e hidrógeno. Los ejemplos de grupos hidrocarbilo incluyen los que tienen 1-20, 1-12, 1-6 y 1-4 átomos de carbono (denominados hidrocarbilo C₁₋₂₀, hidrocarbilo C₁₋₁₂, hidrocarbilo C₁₋₆ e hidrocarbilo C₁₋₄, respectivamente). Los ejemplos particulares incluyen alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, bencilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilalquilo, naftilo, fenilo y feniletilo.

Los ejemplos de restos alquilo incluyen restos de cadena lineal y ramificada que tienen 1-20, 1-12, 1-6, 1-4 y 1-3 átomos de carbono (denominados alquilo C₁₋₂₀, alquilo C₁₋₁₂, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₄ y alquilo C₁₋₃, respectivamente). Los ejemplos particulares incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, t-butilo, isobutilo, pentilo, hexilo, isohexilo, heptilo, 4,4-dimetilpentilo, octilo, 2,2,4-trimetilpentilo, nonilo, decilo, undecilo y dodecilo.

Los ejemplos de restos alquenilo incluyen alquenilo C₂₋₂₀, C₂₋₁₂ y C₂₋₆ de cadena lineal y ramificada. Los ejemplos particulares incluyen vinilo, alilo, 1-butenilo, 2-butenilo, isobutilenilo, 1-pentenilo, 2-pentenilo, 3-metil-1-butenilo, 2-metil-2-butenilo, 2,3-dimetil-2-butenilo, 1-hexenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 1-heptenilo, 2-heptenilo, 3-heptenilo, 1-octenilo, 2-octenilo, 3-octenilo, 1-nonenilo, 2-nonenilo, 3-nonenilo, 1-decenilo, 2-decenilo y 3-decenilo.

Los ejemplos de restos alquinilo incluyen alquinilo C₂₋₂₀, C₂₋₁₂ y C₂₋₆ de cadena lineal y ramificada. Los ejemplos particulares incluyen etinilo y 2-propinilo (propargilo).

Ejemplos de restos arilo incluyen antraceno, azuleno, fluoreno, indano, indenilo, naftilo, fenilo y fenantreno.

Los ejemplos de restos cicloalquilo incluyen cicloalquilo C₃₋₁₂, C₃₋₇, C₄₋₆ y C₆. Los ejemplos particulares incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y adamantilo.

A menos que se indique lo contrario, el término "halo" abarca fluoro, cloro, bromo y yodo.

A menos que se indique lo contrario, el término "heterocarbilo" se refiere a un resto que tiene una cadena principal compuesta por uno o más átomos de carbono y uno o más heteroátomos. Son heteroátomos particulares nitrógeno, oxígeno y azufre. Se puede pensar que un heterocarbilo es un resto hidrocarbilo en el que al menos un átomo de carbono, un grupo CH, CH₂ o CH₃ se reemplaza con uno o más heteroátomos y el número requerido de átomos de hidrógeno para satisfacer las valencias. Los ejemplos de heterocarbilo incluyen restos heterocarbilo de 2-20, 2-12, 2-8, 2-6 y 2-4, en los que el intervalo numérico se refiere a la suma total de átomos de carbono, nitrógeno, oxígeno y/o azufre en el resto. La expresión "heterocarbilo de 2-12 miembros" se refiere, por tanto, a un resto heterocarbilo que tiene un total de 2-12 átomos de carbono, nitrógeno, oxígeno y/o azufre. Los restos de heterocarbilo particulares incluyen heteroalquilo, heteroalquenilo y heteroalquinilo de cadena lineal y ramificada, así como heterociclo y heteroarilo.

Los ejemplos de restos heteroalquilo incluyen restos heteroalquilo de 2-8 miembros, 2-6 miembros y 2-4 miembros. Los ejemplos particulares incluyen alcoxilo, acilo (por ejemplo, formilo, acetilo, benzoilo), alquilamino (por ejemplo, di-(alquil C₁₋₃)amino), arilamino, ariloxima, carbamatos, carbamidas, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, alquilsulfanilo, arilsulfanilo, alquilsulfino, arilsulfino, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, alquilsulfonilamino y arilsulfonilamino.

A menos que se indique lo contrario, el término "heterociclo" se refiere a un resto heterocarbilo cíclico (monocíclico o policíclico) que puede ser aromático, parcialmente aromático o no aromático. Los heterociclos incluyen heteroarilos.

Los ejemplos incluyen heterociclos de 4-10 miembros, 4-7 miembros, 6 miembros y 5 miembros. Los ejemplos particulares incluyen benzo[1,3]dioxolilo, 2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxinilo, cinolinilo, furanilo, hidantoinilo, morfolinilo, oxetanilo, oxiranilo, piperazinilo, pieridinilo, pirrolidinonilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, tetrahidropiridinilo, tetrahidropirimidinilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidrotiopiranilo y valerolactamilo. Debido a que el término "heterociclo" se refiere a un anillo, por si solo no abarca restos tales como oxazolidinona y imidazolidinona: dichos restos se consideran heterociclos sustituidos, a saber, heterociclos sustituidos con oxo.

Los ejemplos de restos heteroarilo incluyen acridinilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzoisotiazolilo, benzoisoxazolilo, benzoquinazolinilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, furilo, imidazolilo, indolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, oxazolilo, ftalazinilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridilo, pirimidinilo, pirimidilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, tetrazolilo, tiazolilo y triazinilo.

A menos que se indique lo contrario, el término "incluyen" tiene el mismo significado que "incluyen, pero no se limitan a" y el término "incluye" tiene el mismo significado que "incluye, pero no está limitado a". De la misma forma, la expresión "tal como" tiene el mismo significado que la expresión "tal como, pero no limitado a".

A menos que se indique lo contrario, los términos "gestiona", "gestionar" y "gestión" abarcan la prevención de la recurrencia de la enfermedad o trastorno especificado en un paciente que ya padecido la enfermedad o trastorno, y/o alargar el tiempo que un paciente que ha padecido la enfermedad o trastorno permanece en remisión. Los términos abarcan la modulación del umbral, el desarrollo y/la o duración de la enfermedad o trastorno, o el cambio en la forma en la que un paciente responde a la enfermedad o trastorno.

A menos que se indique lo contrario, una "cantidad terapéuticamente eficaz" de un compuesto es una cantidad suficiente para proporcionar un beneficio terapéutico en el tratamiento o gestión de una enfermedad o afección o para retrasar o minimizar uno o más síntomas asociados a la enfermedad o afección. Una "cantidad terapéuticamente eficaz" de un compuesto significa una cantidad de agente terapéutico, solo o en combinación con otras terapias, que proporciona un beneficio terapéutico en el tratamiento o manejo de la enfermedad o afección. La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" puede abarcar una cantidad que mejora la terapia global, reduce o evita los síntomas o causas de una enfermedad o afección, o potencia la eficacia terapéutica de otro agente terapéutico.

A menos que se indique lo contrario, los términos "trata", "tratar" y "tratamiento" contemplan una acción que se produce mientras un paciente está padeciendo la enfermedad o trastorno especificado, que reduce la gravedad de la enfermedad o trastorno, o retarda o ralentiza la progresión de la enfermedad o trastorno.

A menos que se indique lo contrario, ha de interpretarse que uno o más adjetivos inmediatamente posteriores a una serie de sustantivos se aplican a cada uno de los sustantivos. Por ejemplo, la frase "alquilo, arilo o heteroarilo opcionalmente sustituidos" tiene el mismo significado que "alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido".

5.2. COMPUESTOS

Se desvelan compuestos que pueden utilizarse para inhibir AAK1 en las solicitudes de patente provisionales de los EE.UU. n.º 61/608.758, 61/608.765 y 61/608.737, presentadas todas el 9 de marzo de 2012, así como en las solicitudes de patente de los EE.UU. n.º 13/777.144, presentada el 26 de febrero de 2013, 13/785.271, presentada el 5 de marzo de 2013, y 13/785.355, también presentada el 5 de marzo de 2013. Los compuestos abarcados por la presente invención son como se definen en la reivindicación 1.

Los compuestos de la invención pueden tener uno o más centros asimétricos. A menos que se indique lo contrario, la presente invención abarca todos los estereoisómeros de los compuestos, así como mezclas de los mismos. Pueden prepararse estereoisómeros individuales de los compuestos mediante síntesis a partir de materiales de partida disponibles en el mercado que contienen centros quirales o mediante la preparación de mezclas de productos enantioméricos seguida de una separación tal como la conversión en una mezcla de diastereómeros seguida de separación o recristalización, técnicas cromatográficas o separación directa de partida de enantiómeros en columnas cromatográficas quirales. Los compuestos de partida de estereoquímica particular están o bien disponibles en el mercado o pueden fabricarse y resolverse mediante técnicas conocidas en la técnica.

Ciertos compuestos de la presente divulgación también pueden existir en diferentes formas conformacionales estables que pueden ser separables. La asimetría torsional debida a la rotación restringida alrededor de un enlace sencillo asimétrico, por ejemplo, debido al impedimento estérico o la tensión del anillo, puede permitir la separación de diferentes conformeros. La presente divulgación incluye cada isómero conformacional de estos compuestos y mezclas de los mismos.

La presente divulgación pretende incluir todos los isótopos de átomos que aparecen en los presentes compuestos. Los isótopos incluyen aquellos átomos que tienen el mismo número atómico pero diferentes números másicos. A modo de ejemplo general, y sin limitación, los isótopos de hidrógeno incluyen deuterio y tritio. Los isótopos de

carbono incluyen ^{13}C y ^{14}C . En general pueden prepararse compuestos isotópicamente marcados de la invención mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la materia o mediante procesos análogos a los que se describen en el presente documento, usando un reactivo marcado isotópicamente apropiado en lugar del reactivo no marcado empleado de otro modo. Dichos compuestos pueden tener una variedad de usos potenciales, por ejemplo, como patrones y reactivos en la determinación de la actividad biológica. En el caso de isótopos estables, dichos compuestos pueden tener el potencial de modificar favorablemente las propiedades biológicas, farmacológicas o farmacocinéticas.

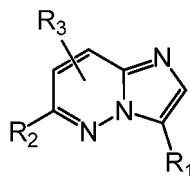
Los compuestos de la presente divulgación pueden existir en forma de sales farmacéuticamente aceptables. La expresión "sal farmacéuticamente aceptable", como se usa en el presente documento, representa sales o formas zwitteriónicas de los compuestos de la presente divulgación que son solubles o dispersables en agua o aceite, que son, dentro del alcance del criterio médico, adecuados para su uso en contacto con los tejidos de pacientes sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación acorde con una relación beneficio/riesgo razonable y son eficaces para su uso previsto. Las sales pueden prepararse durante el aislamiento y purificación finales de los compuestos o por separado mediante reacción de un átomo de nitrógeno adecuado con un ácido adecuado. Las sales de adición de ácido representativas incluyen acetato, adipato, alginato, citrato, aspartato, benzoato, benzenosulfonato, bisulfato, butirato, canforato, canforsulfonato; digluconato, dibromhidrato, diclorhidrato, diyodhidrato, glicerofosfato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, formiato, fumarato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxietanosulfonato, lactato, maleato, mesitilensulfonato, metanosulfonato, natilensulfonato, nicotinato, 2-naftalenosulfonato, oxalato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, picrato, pivalato, propionato, succinato, tartrato, tricloroacetato, trifluoroacetato, fosfato, glutamato, bicarbonato, para-toluenosulfonato y undecanoato. Los ejemplos de ácidos que pueden emplearse para formar sales de adición farmacéuticamente aceptables incluyen ácidos inorgánicos tales como ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico y fosfórico y orgánicos tales como oxálico, maleico, succínico y cítrico.

Pueden prepararse sales de adición básica durante el aislamiento y purificación final de los compuestos haciendo reaccionar un grupo carboxi con una base adecuada tal como el hidróxido, carbonato o bicarbonato de un catión metálico o con amoníaco o una amina orgánica primaria, secundaria o terciaria. Los cationes de sales farmacéuticamente aceptables incluyen litio, sodio, potasio, calcio, magnesio y aluminio, así como cationes de amina cuaternaria atóxicos tales como amonio, tetrametilamonio, tetraetilamonio, metilamina, dimetilamina, trimetilamina, trietilamina, dietilamina, etilamina, tributilamina, piridina, N,N-dimetilanilina, N-metilpiperidina, N-metilmorfolina, dicitclohexilamina, procaína, dibencilamina, N,N-dibencilfenetilamina y N,N'-dibenciletilendiamina. Otras aminas orgánicas representativas útiles para la formación de sales de adición de base incluyen etilendiamina, etanolamina, dietanolamina, piperidina y piperazina.

Se describen a continuación en los Ejemplos compuestos particulares que inhiben AAK1 con una CI_{50} de menos de 0,1, 0,01 o 0,001 μM según se mide en el ensayo de placa de filtro P81. Compuestos particulares inhiben AAK1 con una CI_{50} de menos de 0,1, 0,01 o 0,001 μM según se mide en el ensayo en células HEK281 que se describe a continuación en los Ejemplos.

5.2.1. Inhibidores a base de imidazo[1,2-b]piridazina

Una clase de compuestos que pueden usarse en realizaciones de la invención se describe en la solicitud de patente de los EE.UU. n.º 13/785.271, presentada el 5 de marzo de 2013, titulada "Imidazo[1,2-b]pyridazine-based Compounds, Compositions Comprising Them, and Methods of Their Use". Esa solicitud abarca compuestos de la fórmula:



y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que: R_1 es R_{1A} o hidrocarbilo C_{1-12} opcionalmente sustituido o heterocarbilo de 2-12 miembros, cuya sustitución opcional es con uno o más R_{1A} ; cada R_{1A} es independientemente $-\text{OR}_{1C}$, $-\text{N}(\text{R}_{1C})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}_{1C}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_{1C}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{1C})_2$, $-\text{N}(\text{R}_{1C})\text{C}(\text{O})\text{OR}_{1C}$, ciano, halo o hidrocarbilo C_{1-12} opcionalmente sustituido o heterocarbilo de 2-12 miembros, cuya sustitución opcional es con uno o más R_{1B} ; cada R_{1B} es independientemente $-\text{OR}_{1C}$, $-\text{N}(\text{R}_{1C})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}_{1C}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_{1C}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{1C})_2$, $-\text{N}(\text{R}_{1C})\text{C}(\text{O})\text{OR}_{1C}$, ciano o halo; cada R_{1C} es independientemente hidrógeno o hidrocarbilo C_{1-12} opcionalmente sustituido o heterocarbilo de 2-12 miembros, cuya sustitución opcional es con uno o más de ciano, halo o hidroxilo; R_2 es $-\text{NR}_{2A}\text{R}_{2B}$, en el que R_{2A} es hidrógeno y R_{2B} es hidrocarbilo C_{1-12} opcionalmente sustituido o heterocarbilo de 2-12 miembros, cuya sustitución opcional es con uno o más R_{2C} ; o R_{2A} y R_{2B} se toman juntos para formar un heterociclo de 4-7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R_{2C} ; cada R_{2C} es independientemente $-\text{OR}_{2D}$, $-\text{N}(\text{R}_{2D})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}_{2D}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_{2D}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{2D})_2$, $-\text{N}(\text{R}_{2D})\text{C}(\text{O})\text{OR}_{2D}$, ciano, halo o hidrocarbilo C_{1-12} opcionalmente sustituido o heterocarbilo de 2-12 miembros, cuya sustitución opcional es con uno o más R_{2D} ; cada R_{2D} es

independientemente hidrógeno o hidrocarbilo C₁₋₁₂ opcionalmente sustituido o heterocarbilo de 2-12 miembros, cuya sustitución opcional es con uno o más de ciano, halo o hidroxilo; y R₃ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más de ciano, halo o hidroxilo.

5 En compuestos particulares, R₁ es R_{1A}. En compuestos particulares, R₁ es hidrocarbilo C₁₋₁₂ opcionalmente sustituido. En compuestos particulares, R₁ es fenilo opcionalmente sustituido. En compuestos particulares, R₁ es heterocarbilo de 2-12 miembros opcionalmente sustituido (por ejemplo, heterocarbilo de 2-8 miembros, heterocarbilo de 2-6 miembros, heterocarbilo de 2-6 miembros). En compuestos particulares, R₁ es piridinilo, tiofeno o imidazol opcionalmente sustituidos.

10 En compuestos particulares, R_{1A} es halo. En algunos, R_{1A} es -OR_{1C}, -N(R_{1C})₂, -C(O)R_{1C}, -C(O)OR_{1C} o -C(O)N(R_{1C})₂. En algunos, R_{1A} es -OR_{1C}. En algunos, R_{1B} es -N(R_{1C})₂, -OR_{1C}, halo.

15 En compuestos particulares, R_{2A} y R_{2B} se toman juntos para formar un heterociclo de 4-7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R_{2C}.

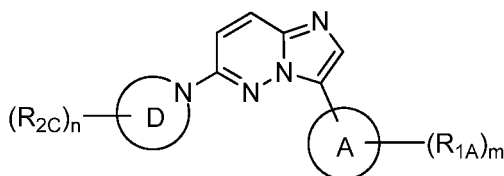
En compuestos particulares, R_{1C} es hidrógeno. En algunos, R_{1C} es hidrocarbilo C₁₋₁₂ (por ejemplo, hidrocarbilo C₁₋₆, hidrocarbilo C₁₋₄ tal como metilo, etilo, propilo).

20 En compuestos particulares, R_{2C} es -C(O)OR_{2D}, -C(O)N(R_{2D})₂ o -N(R_{2D})C(O)OR_{2D}.

En compuestos particulares, R_{2D} es hidrógeno. En algunos, R_{2D} es hidrocarbilo C₁₋₁₂ (por ejemplo, hidrocarbilo C₁₋₆, hidrocarbilo C₁₋₄ tal como metilo, etilo, propilo).

25 En compuestos particulares, R₃ es hidrógeno.

Una realización de la invención abarca compuestos de fórmula:



30 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que: A es hidrocarbilo C₁₋₁₂ cíclico o heterociclo de 4-7 miembros; D es heterociclo de 4-7 miembros; cada R_{1A} es independientemente -OR_{1C}, -N(R_{1C})₂, -C(O)R_{1C}, -C(O)OR_{1C}, -C(O)N(R_{1C})₂, -N(R_{1C})C(O)OR_{1C}, ciano, halo o hidrocarbilo C₁₋₁₂ opcionalmente sustituido o heterocarbilo de 2-12 miembros, cuya sustitución opcional es con uno o más R_{1B}; cada R_{1B} es independientemente -OR_{1C}, N(R_{1C})₂, -C(O)R_{1C}, -C(O)OR_{1C}, -C(O)N(R_{1C})₂, -N(R_{1C})C(O)OR_{1C}, ciano o halo; cada R_{1C} es independientemente hidrógeno o hidrocarbilo C₁₋₁₂ opcionalmente sustituido o heterocarbilo de 2-12 miembros, cuya sustitución opcional es con uno o más de ciano, halo o hidroxilo; cada R_{2C} es independientemente -OR_{2D}, -N(R_{2D})₂, -C(O)R_{2D}, -C(O)OR_{2D}, -C(O)N(R_{2D})₂, -N(R_{2D})C(O)OR_{2D}, ciano, halo o hidrocarbilo C₁₋₁₂ opcionalmente sustituido o heterocarbilo de 2-12 miembros, cuya sustitución opcional es con uno o más R_{2D}; cada R_{2D} es independientemente hidrógeno o hidrocarbilo C₁₋₁₂ opcionalmente sustituido o heterocarbilo de 2-12 miembros, cuya sustitución opcional es con uno o más de ciano, halo o hidroxilo; n es 1-3; y m es 0-3.

En compuestos particulares, R_{2C} no es hidroxilo o fenilo o piridinilo opcionalmente sustituidos.

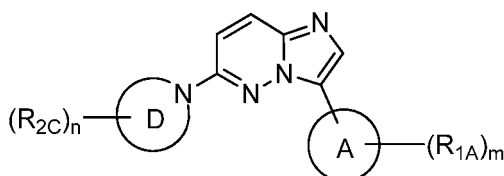
45 En compuestos particulares, cuando D es diazapina y A es piridinilo, R_{2C} no es -C(O)O-terc-butilo.

En compuestos particulares, cuando D es piperazina, A es fenilo y R_{1A} es cloro, R_{2C} no es -C(O)O-terc-butilo.

En compuestos particulares, cuando D es piperidinilo, A es piridinilo y R_{1A} es cloro, R_{2C} no es -NHC(O)O-terc-butilo.

50 En compuestos particulares, cuando D es piperidinilo, A es piridinilo y R_{1A} es -NHCH₂CH₂CH(CH₃)₂, R_{2C} no es NH₂.

Una realización de la invención abarca compuestos de fórmula:



55

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que: A es hidrocarbilo C_{1-12} cíclico o heterociclo de 4-7 miembros; D es un heterociclo de 4-7 miembros; cada R_{1A} es independientemente $-OR_{1C}$, $-N(R_{1C})_2$, $-C(O)R_{1C}$, $-C(O)OR_{1C}$, $-C(O)N(R_{1C})_2$, $-N(R_{1C})C(O)OR_{1C}$, ciano, halo o hidrocarbilo C_{1-12} opcionalmente sustituido o heterocarbilo de 2-12 miembros, cuya sustitución opcional es con uno o más R_{1B} ; cada R_{1B} es independientemente $-OR_{1C}$, $-N(R_{1C})_2$, $-C(O)R_{1C}$, $-C(O)OR_{1C}$, $-C(O)N(R_{1C})_2$, $-N(R_{1C})C(O)OR_{1C}$, ciano o halo; cada R_{1C} es independientemente hidrógeno o hidrocarbilo C_{1-12} opcionalmente sustituido o heterocarbilo de 2-12 miembros, cuya sustitución opcional es con uno o más de ciano, halo o hidroxilo; cada R_{2C} es independientemente $-OR_{2D}$, $-N(R_{2D})_2$, $-C(O)R_{2D}$, $-C(O)OR_{2D}$, $-C(O)N(R_{2D})_2$, $-N(R_{2D})C(O)OR_{2D}$, ciano, halo o hidrocarbilo C_{1-12} opcionalmente sustituido o heterocarbilo de 2-12 miembros, cuya sustitución opcional es con uno o más R_{2D} ; cada R_{2D} es independientemente hidrógeno o hidrocarbilo C_{1-12} opcionalmente sustituido o heterocarbilo de 2-12 miembros, cuya sustitución opcional es con uno o más de ciano, halo o hidroxilo; n es 1-3; y m es 0-3.

En compuestos particulares abarcados por esta realización: 1) R_{2C} no es hidroxilo o fenilo o piridinilo opcionalmente sustituidos; 2) cuando D es diazapina y A es piridinilo, R_{2C} no es $-C(O)O$ -terc-butilo; 3) cuando D es piperazina, A es fenilo y R_{1A} es cloro, R_{2C} no es $-C(O)O$ -terc-butilo; 4) cuando D es piperidinilo, A es piridinilo y R_{1A} es cloro, R_{2C} no es $-NHC(O)O$ -terc-butilo; y 5) cuando D es piperidinilo, A es piridinilo y R_{1A} es $-NHCH_2CH_2CH(CH_3)_2$, R_{2C} no es NH_2 .

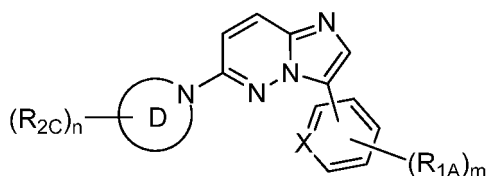
En compuestos particulares, D es piperazina o pirrolidina.

En compuestos particulares, n es 1.

En compuestos particulares, m es 1.

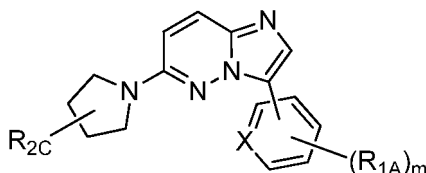
En compuestos particulares, A es piridinilo, tiofeno o imidazol.

Compuestos particulares de la invención son de fórmula:



en la que X es CH o N.

Una realización de la invención abarca compuestos de fórmula:

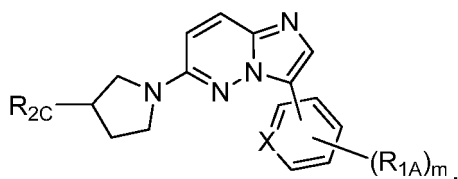


y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que: X es CH o N; cada R_{1A} es independientemente $-OR_{1C}$, $-N(R_{1C})_2$, $-C(O)R_{1C}$, $-C(O)OR_{1C}$, $-C(O)N(R_{1C})_2$, $-N(R_{1C})C(O)OR_{1C}$, ciano, halo o hidrocarbilo C_{1-12} opcionalmente sustituido o heterocarbilo de 2-12 miembros, cuya sustitución opcional es con uno o más R_{1B} ; cada R_{1B} es independientemente $-OR_{1C}$, $-N(R_{1C})_2$, $-C(O)R_{1C}$, $-C(O)OR_{1C}$, $-C(O)N(R_{1C})_2$, $-N(R_{1C})C(O)OR_{1C}$, ciano o halo; cada R_{1C} es independientemente hidrógeno o hidrocarbilo C_{1-12} opcionalmente sustituido o heterocarbilo de 2-12 miembros, cuya sustitución opcional es con uno o más de ciano, halo o hidroxilo; cada R_{2C} es independientemente $-OR_{2D}$, $-N(R_{2D})_2$, $-C(O)R_{2D}$, $-C(O)OR_{2D}$, $-C(O)N(R_{2D})_2$, $-N(R_{2D})C(O)OR_{2D}$, ciano, halo o hidrocarbilo C_{1-12} opcionalmente sustituido o heterocarbilo de 2-12 miembros, cuya sustitución opcional es con uno o más R_{2D} ; cada R_{2D} es independientemente hidrógeno o hidrocarbilo C_{1-12} opcionalmente sustituido o heterocarbilo de 2-12 miembros, cuya sustitución opcional es con uno o más de ciano, halo o hidroxilo; y m es 0-3.

En algunos compuestos de esta realización, R_{2C} no es fenilo o piridinilo opcionalmente sustituidos.

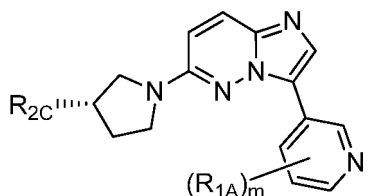
Compuestos particulares de la invención son de fórmula:

50



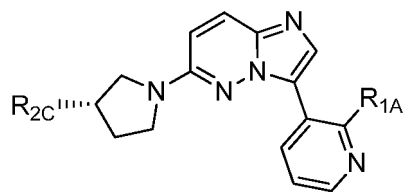
Compuestos particulares de la invención son de fórmula:

5

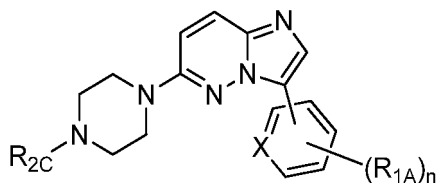


Compuestos particulares de la invención son de fórmula:

10



Una realización de la invención abarca compuestos de fórmula:



15 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que: X es CH o N; cada R_{1A} es independientemente -OR_{1C}, -N(R_{1C})₂, -C(O)R_{1C}, -C(O)OR_{1C}, -C(O)N(R_{1C})₂, -N(R_{1C})C(O)OR_{1C}, ciano, halo o hidrocarbilo C₁₋₁₂ opcionalmente sustituido o heterocarbilo de 2-12 miembros, cuya sustitución opcional es con uno o más R_{1B}; cada R_{1B} es independientemente -OR_{1C}, N(R_{1C})₂, -C(O)R_{1C}, -C(O)OR_{1C}, -C(O)N(R_{1C})₂, -N(R_{1C})C(O)OR_{1C}, ciano o halo; cada R_{1C} es independientemente hidrógeno o hidrocarbilo C₁₋₁₂ opcionalmente sustituido o heterocarbilo de 2-12 miembros, cuya sustitución opcional es con uno o más de ciano, halo o hidroxilo; cada R_{2C} es independientemente -OR_{2D}, -N(R_{2D})₂, -C(O)R_{2D}, -C(O)OR_{2D}, -C(O)N(R_{2D})₂, -N(R_{2D})C(O)OR_{2D}, ciano, halo o hidrocarbilo C₁₋₁₂ opcionalmente sustituido o heterocarbilo de 2-12 miembros, cuya sustitución opcional es con uno o más de ciano, halo o hidroxilo; y m es 0-3.

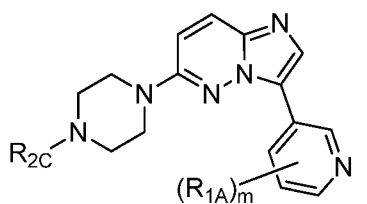
25

En algunos compuestos de esta realización, cuando X es CH, m es 1 y R_{1A} es cloro, R_{2C} no es t-butilo.

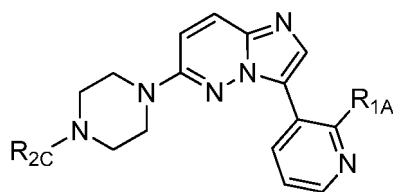
En algunos compuestos de esta realización, R_{2C} no es fenilo o piridinilo opcionalmente sustituidos.

30

Compuestos particulares de la invención son de fórmula:



Compuestos particulares de la invención son de fórmula:



5 En compuestos particulares, R_{1A} es $-OR_{1C}$.

En compuestos particulares, R_{1C} es hidrocarbilo C_{1-12} opcionalmente sustituido (por ejemplo, hidrocarbilo C_{1-6} , hidrocarbilo C_{1-4}).

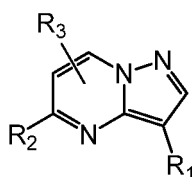
10 En compuestos particulares, R_{2C} es $-C(O)OR_{2D}$, $-C(O)N(R_{2D})_2$ o $-N(R_{2D})C(O)OR_{2D}$.

En compuestos particulares, cada R_{2D} es independientemente hidrógeno o hidrocarbilo C_{1-12} (por ejemplo, hidrocarbilo C_{1-6} , hidrocarbilo C_{1-4}).

15 5.2.2. Inhibidores a base de pirazolo[1,5-a]pirimidina

Otra clase de compuestos que pueden usarse en realizaciones de la invención se desvela en la solicitud de patente de los EE.UU. n.º 13/785.355, presentada el 5 de marzo de 2013, titulada "Pyrazolo[1,5-a]pyrimidine-based Compounds, Compositions Comprising Them, and Methods of Their Use". Esa solicitud abarca compuestos de

20 fórmula:



25 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que: R_1 es R_{1A} o hidrocarbilo C_{1-12} opcionalmente sustituido o heterocarbilo de 2-12 miembros, cuya sustitución opcional es con uno o más R_{1A} ; cada R_{1A} es independientemente $-OR_{1C}$, $-N(R_{1C})_2$, $-C(O)R_{1C}$, $-C(O)OR_{1C}$, $-C(O)N(R_{1C})_2$, $-N(R_{1C})C(O)OR_{1C}$, ciano, halo o hidrocarbilo C_{1-12} opcionalmente sustituido o heterocarbilo de 2-12 miembros, cuya sustitución opcional es con uno o más R_{1B} ; cada R_{1B} es independientemente $-OR_{1C}$, $-N(R_{1C})_2$, $-C(O)R_{1C}$, $-C(O)OR_{1C}$, $-C(O)N(R_{1C})_2$, $-N(R_{1C})C(O)OR_{1C}$, ciano o halo; cada R_{1C} es independientemente hidrógeno o hidrocarbilo C_{1-12} opcionalmente sustituido o heterocarbilo de 2-12 miembros, cuya sustitución opcional es con uno o más de ciano, halo o hidroxilo; R_2 es $-NR_{2A}R_{2B}$, en el que R_{2A} es hidrógeno y R_{2B} es hidrocarbilo C_{1-12} opcionalmente sustituido o heterocarbilo de 2-12 miembros, cuya sustitución opcional es con uno o más R_{2C} ; o R_{2A} y R_{2B} se toman juntos para formar un heterociclo de 4-7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R_{2C} ; cada R_{2C} es independientemente $-OR_{2D}$, $-N(R_{2D})_2$, $-C(O)R_{2D}$, $-C(O)OR_{2D}$, $-C(O)N(R_{2D})_2$, $-N(R_{2D})C(O)OR_{2D}$, ciano, halo o hidrocarbilo C_{1-12} opcionalmente sustituido o heterocarbilo de 2-12 miembros, cuya sustitución opcional es con uno o más R_{2D} ; cada R_{2D} es independientemente hidrógeno o hidrocarbilo C_{1-12} opcionalmente sustituido o heterocarbilo de 2-12 miembros, cuya sustitución opcional es con uno o más de ciano, halo o hidroxilo; y R_3 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más de ciano, halo o hidroxilo.

40 En compuestos particulares, R_1 es R_{1A} . En algunos, R_1 es hidrocarbilo C_{1-12} opcionalmente sustituido. En algunos, R_1 es fenilo opcionalmente sustituido. En algunos, R_1 es heterocarbilo de 2-12 miembros opcionalmente sustituido (por ejemplo, heterocarbilo de 2-8 miembros, heterocarbilo de 2-6 miembros, heterocarbilo de 2-6 miembros). En algunos, R_1 es piridinilo, tiofeno o imidazol opcionalmente sustituidos.

45 En compuestos particulares, R_{1A} es halo. En algunos, R_{1A} es $-OR_{1C}$, $-N(R_{1C})_2$, $-C(O)R_{1C}$, $-C(O)OR_{1C}$, o $-C(O)N(R_{1C})_2$. En algunos, R_{1A} es $-OR_{1C}$.

En compuestos particulares, R_{1B} es $-N(R_{1C})_2$, $-OR_{1C}$, halo.

50 En compuestos particulares, R_{2A} y R_{2B} se toman juntos para formar un heterociclo de 4-7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R_{2C} .

En compuestos particulares, R_{1C} es hidrógeno. En algunos, R_{1C} es hidrocarbilo C_{1-12} (por ejemplo, hidrocarbilo C_{1-6} , hidrocarbilo C_{1-4} tal como metilo, etilo, propilo). En algunos, R_{2C} es $-C(O)OR_{2D}$, $-C(O)N(R_{2D})_2$, o $-N(R_{2D})C(O)OR_{2D}$.

55

En compuestos particulares, R_{2D} es hidrógeno.

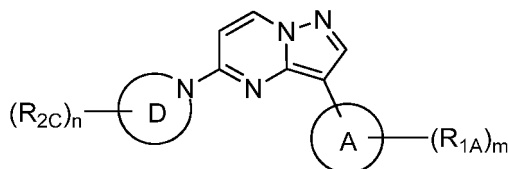
En compuestos particulares, R_{2D} es hidrocarbilo C_{1-12} (por ejemplo, hidrocarbilo C_{1-6} , hidrocarbilo C_{1-4} tal como metilo, etilo, propilo).

5

En compuestos particulares, R_3 es hidrógeno.

Una realización de la invención abarca compuestos de fórmula:

10



y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que: A es hidrocarbilo C_{1-12} cíclico o heterociclo de 4-7 miembros; D es un heterociclo de 4-7 miembros; cada R_{1A} es independientemente $-OR_{1C}$, $-N(R_{1C})_2$, $-C(O)R_{1C}$, $-C(O)OR_{1C}$, $-C(O)N(R_{1C})_2$, $-N(R_{1C})C(O)OR_{1C}$, ciano, halo o hidrocarbilo C_{1-12} opcionalmente sustituido o heterocarbilo de 2-12 miembros, cuya sustitución opcional es con uno o más R_{1B} ; cada R_{1B} es independientemente $-OR_{1C}$, $-N(R_{1C})_2$, $-C(O)R_{1C}$, $-C(O)OR_{1C}$, $-C(O)N(R_{1C})_2$, $-N(R_{1C})C(O)OR_{1C}$, ciano o halo; cada R_{1C} es independientemente hidrógeno o hidrocarbilo C_{1-12} opcionalmente sustituido o heterocarbilo de 2-12 miembros, cuya sustitución opcional es con uno o más de ciano, halo o hidroxilo; cada R_{2C} es independientemente $-OR_{2D}$, $-N(R_{2D})_2$, $-C(O)R_{2D}$, $-C(O)OR_{2D}$, $-C(O)N(R_{2D})_2$, $-N(R_{2D})C(O)OR_{2D}$, ciano, halo o hidrocarbilo C_{1-12} opcionalmente sustituido o heterocarbilo de 2-12 miembros, cuya sustitución opcional es con uno o más de ciano, halo o hidroxilo; n es 1-3; y m es 0-3.

15

20

En compuestos particulares, D no es piperidinilo.

25

En compuestos particulares, R_{2C} no es $-N(R_{2D})_2$.

En compuestos particulares, A no es fenilo.

30

En compuestos particulares, m es 1.

En compuestos particulares, R_{2D} no es etilo.

En compuestos particulares, cuando D es piperidinilo, A es fenilo y R_{2C} es $-N(R_{2D})_2$, R_{2D} no es etilo.

35

En compuestos particulares, D es piperazina o pirrolidina.

En compuestos particulares, n es 1.

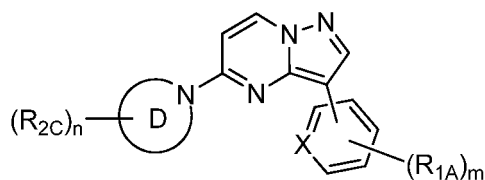
40

En compuestos particulares, m es 1.

En compuestos particulares, A es piridinilo, tiofeno o imidazol.

Compuestos particulares son de fórmula:

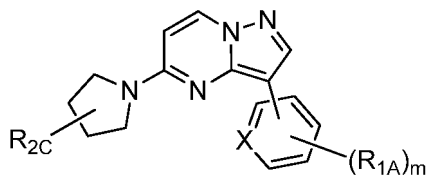
45



en la que X es CH o N.

50

Otra realización de la invención abarca compuestos de fórmula:

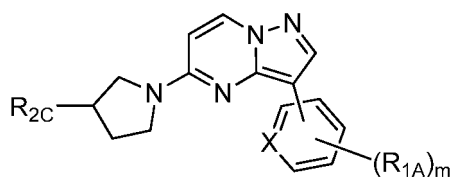


- 5 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que: X es CH o N; cada R_{1A} es independientemente -OR_{1C}, -N(R_{1C})₂, -C(O)R_{1C}, -C(O)OR_{1C}, -C(O)N(R_{1C})₂, -N(R_{1C})C(O)OR_{1C}, ciano, halo o hidrocarbilo C₁₋₁₂ opcionalmente sustituido o heterocarbilo de 2-12 miembros, cuya sustitución opcional es con uno o más R_{1B}; cada R_{1B} es independientemente -OR_{1C}, -N(R_{1C})₂, -C(O)R_{1C}, -C(O)OR_{1C}, -C(O)N(R_{1C})₂, -N(R_{1C})C(O)OR_{1C}, ciano o halo; cada R_{1C} es independientemente hidrógeno o hidrocarbilo C₁₋₁₂ opcionalmente sustituido o heterocarbilo de 2-12 miembros, cuya sustitución opcional es con uno o más de ciano, halo o hidroxilo; cada R_{2C} es independientemente -OR_{2D}, -N(R_{2D})₂, -C(O)R_{2D}, -C(O)OR_{2D}, -C(O)N(R_{2D})₂, -N(R_{2D})C(O)OR_{2D}, ciano, halo o hidrocarbilo C₁₋₁₂ opcionalmente sustituido o heterocarbilo de 2-12 miembros, cuya sustitución opcional es con uno o más de ciano, halo o hidroxilo; y m es 0-3.

15

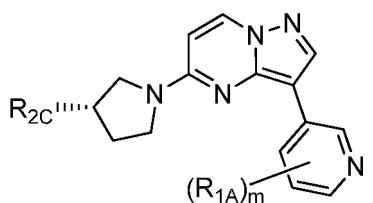
En compuestos particulares, R_{2C} no es fenilo opcionalmente sustituido o piridinilo.

Compuestos particulares son de fórmula:



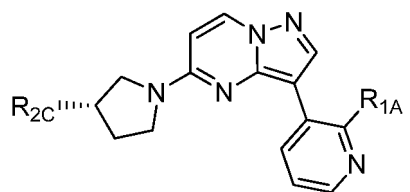
20

Compuestos particulares son de fórmula:



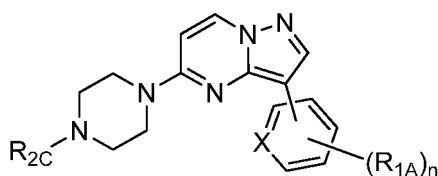
25

Compuestos particulares son de fórmula:



30

Otra realización de la invención abarca compuestos de fórmula:



35

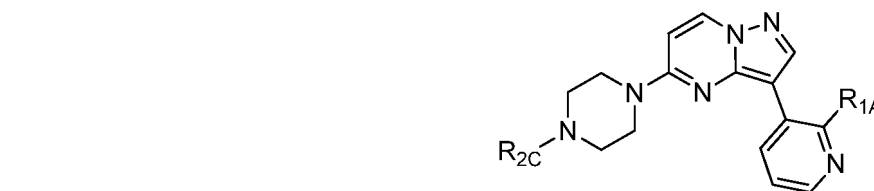
y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que: X es CH o N; cada R_{1A} es independientemente -OR_{1C}, -N(R_{1C})₂, -C(O)R_{1C}, -C(O)OR_{1C}, -C(O)N(R_{1C})₂, -N(R_{1C})C(O)OR_{1C}, ciano, halo o hidrocarbilo C₁₋₁₂ opcionalmente sustituido o heterocarbilo de 2-12 miembros, cuya sustitución opcional es con uno o más R_{1B}; cada R_{1B} es independientemente -OR_{1C}, -N(R_{1C})₂, -C(O)R_{1C}, -C(O)OR_{1C}, -C(O)N(R_{1C})₂, -N(R_{1C})C(O)OR_{1C}, ciano o halo;

5 cada R_{1C} es independientemente hidrógeno o hidrocarbilo C_{1-12} opcionalmente sustituido o heterocarbilo de 2-12 miembros, cuya sustitución opcional es con uno o más de ciano, halo o hidroxilo; cada R_{2C} es independientemente - OR_{2D} , $-N(R_{2D})_2$, $-C(O)R_{2D}$, $-C(O)OR_{2D}$, $-C(O)N(R_{2D})_2$, $-N(R_{2D})C(O)OR_{2D}$, ciano, halo o hidrocarbilo C_{1-12} opcionalmente sustituido o heterocarbilo de 2-12 miembros, cuya sustitución opcional es con uno o más R_{2D} ; cada R_{2D} es independientemente hidrógeno o hidrocarbilo C_{1-12} opcionalmente sustituido o heterocarbilo de 2-12 miembros, cuya sustitución opcional es con uno o más de ciano, halo o hidroxilo; y m es 0-3.

Compuestos particulares son de fórmula:



Compuestos particulares son de fórmula:



En compuestos particulares, R_{1A} es $-OR_{1C}$,

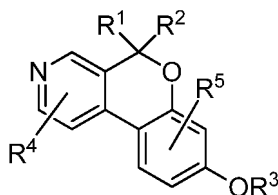
En compuestos particulares, R_{1C} es hidrocarbilo C_{1-12} opcionalmente sustituido (por ejemplo, hidrocarbilo C_{1-6} , hidrocarbilo C_{1-4}).

En compuestos particulares, R_{2C} es $-C(O)OR_{2D}$, $-C(O)N(R_{2D})_2$ o $-N(R_{2D})C(O)OR_{2D}$.

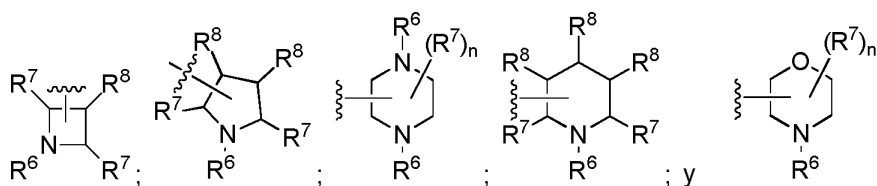
En compuestos particulares, R_{2D} es independientemente hidrógeno o hidrocarbilo C_{1-12} (por ejemplo, hidrocarbilo C_{1-6} , hidrocarbilo C_{1-4}).

5.2.3. Inhibidores a base de aril éter

Otra clase de compuestos que pueden usarse en realizaciones de la invención se desvela en la solicitud de patente de los EE.UU. n.º 13/777.144, presentada el 26 de febrero de 2013, titulada "Aryl Ether-Base Kinase Inhibitors". Esa solicitud abarca compuestos de fórmula:



35 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que: R^1 y R^2 se seleccionan independientemente entre hidrógeno, cicloalquilo C_3-C_6 y alquilo C_1-C_3 en el que el alquilo C_1-C_3 está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente entre alcoxi C_1-C_3 , alquilamino C_1-C_3 , amino, ciano, dialquilamino C_1-C_3 , halo, e hidroxilo; o R^1 y R^2 juntos son oxo; R^3 es alquilo C_1-C_3-Y o alquilo C_2-C_8 , en el que el alquilo C_2-C_8 está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente entre alcoxi C_1-C_3 , alquilamino C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 -alquilamino C_2-C_3 , amino, arilo, halo, haloalquilamino C_1-C_3 , haloalquilcarbonilamino C_1-C_3 , hidroxilo, $-NR^xR^y$ y cicloalquilo C_3-C_8 , en el que el cicloalquilo además está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente entre alcoxi C_1-C_3 , alquilo C_1-C_3 , alquilamino C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 -alquilamino C_2-C_3 , amino, arilo, aril-alquilo C_1-C_3 , halo, haloalquilo C_1-C_3 , haloalquilamino C_1-C_3 e hidroxilo; R^4 se selecciona entre hidrógeno, alcoxi C_1-C_3 , alcoxycarbonilamino C_1-C_3 , alquilo C_1-C_3 , alquilamino C_1-C_3 , alquilcarbonilamino C_1-C_3 , amino, arilamino, arilcarbonilamino, cicloalquilamino C_3-C_6 , cicloalquilcarbonilamino C_3-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , halo, haloalcoxi C_1-C_3 , haloalquilamino C_2-C_3 , haloalquilcarbonilamino C_2-C_3 e hidroxilo; R^5 se selecciona entre hidrógeno, alquilo C_1-C_3 , ciano, cicloalquilo C_3 y halo; R^x y R^y junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de tres a seis miembros; e Y se selecciona entre



5 en las que R⁶ se selecciona entre hidrógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆ y alquilcarbonilo C₁-C₆; n es 0, 1, 2 o 3; cada R⁷ se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁-C₆, arilo, aril-alquilo C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₆, halo y haloalquilo C₁-C₃; y cada R⁸ se selecciona independientemente entre hidrógeno, alcoxi C₁-C₃ e hidroxi.

10 En compuestos particulares, R¹ y R² son cada uno hidrógeno. En algunos, uno de R¹ y R² es hidrógeno y el otro es alquilo C₁-C₃. En algunos, uno de R¹ y R² es hidrógeno y el otro es cicloalquilo C₃-C₆. En algunos R¹ y R² juntos son oxo.

15 En compuestos particulares, R³ es alquilo C₂-C₈, opcionalmente sustituido con un grupo amino. En algunos R³ es alquilo C₂-C₈, opcionalmente sustituido con un grupo amino y un grupo arilo, en el que el arilo es fenilo.

En compuestos particulares, R⁴ es hidrógeno. En algunos, R⁴ es amino. En algunos, R⁴ es alquilcarbonilamino C₁-C₃.

15 En compuestos particulares, R⁵ es hidrógeno. En algunos, R⁵ es halo.

5.3. MÉTODOS DE USO

20 La presente invención se basa en el descubrimiento seminal de que la inhibición de la cinasa 1 asociada a adaptador (AAK1), tanto como resultado de una mutación genética como por la administración de un inhibidor de AAK1, pueden aliviar el dolor.

25 Por tanto, se desvela un método de tratamiento o gestión del dolor, que comprende la inhibición de AAK1 en un paciente que lo necesite. Los tipos particulares de dolor incluyen dolor crónico, dolor agudo y dolor neuropático. Los tipos particulares de dolor neuropático incluyen la fibromialgia y la neuropatía periférica (por ejemplo, la neuropatía diabética). La inhibición se consigue mediante la administración a un paciente de una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de AAK1 abarcado por la reivindicación 1.

30 5.4. EJEMPLOS

Ciertos aspectos de la invención pueden entenderse a partir de los siguientes ejemplos.

35 5.4.1. Ratones inactivados para AAK1

Se prepararon ratones homocigóticos (-/-) para la alteración del gen AAK1 mediante dos métodos; atrapamiento de genes y recombinación homóloga.

40 El atrapamiento de genes es un método de mutagenia de inserción aleatorio que usa un fragmento de ADN que codifica un gen indicador o marcador seleccionable como un mutágeno. Se han diseñado vectores trampa de genes para integrarse en intrones o genes de una manera que permita que la maquinaria de corte y empalme celular corte y empalme exones codificados en vector en ARNm celulares. Habitualmente, los vectores trampa de genes contienen secuencias marcadoras seleccionables que están precedidas por secuenciasceptoras de corte y empalme fuertes y no están precedidas por un promotor. Por tanto, cuando dichos vectores se integran en un gen, la maquinaria de corte y empalme celular corta y empalma exones del gen atrapado en el extremo 5' de la secuencia del marcador seleccionable. Normalmente, dichos genes marcadores seleccionables solo pueden expresarse si el vector que codifica el gen se ha integrado en un intrón. Los acontecimientos de trampa de genes resultantes se identifican posteriormente mediante la selección de células que pueden sobrevivir el cultivo selectivo.

50 Se mutaron células madre embrionarias (células Lex-1 derivadas de la cepa murina A129), mediante un proceso que implica la inserción de al menos una porción de una secuencia de vector modificada por ingeniería genética en el gen de interés, las células madre embrionarias mutadas se microinyectaron en blastocistos que posteriormente se introdujeron en hospedadores hembra pseudopreñadas y se llevaron a término usando métodos establecidos. Véase, por ejemplo, "Mouse Mutagenesis", 1998, Zambrowicz et al., Eds., Lexicon Press, The Woodlands, TX. Los animales quiméricos resultantes posteriormente se crían para producir descendencia capaz de transmitir por la línea germinal un alelo que contiene la mutación de ingeniería genética en el gen de interés.

También se hicieron ratones con AAK1 genes alterados por recombinación homóloga. En este caso, el segundo exón codificante del gen AAK1 murino (véase el número de acceso de GenBank NM_177762) se eliminó mediante

métodos conocidos en la técnica. Véanse, por ejemplo, las Patentes de los EE.UU. N.º 5.487.992, 5.627.059 y 5.789.215.

Se estudiaron ratones homocigóticos (-/-) para la alteración del gen AAK1 en conjunto con los ratones heterocigóticos (+/-) para la alteración del gen AAK1 y compañeros de camada de tipo silvestre (+/+). Durante este análisis, los ratones se sometieron a un tratamiento médico usando un conjunto integrado de procedimientos de diagnóstico médico diseñados para evaluar la función de los principales sistemas de órganos en un sujeto mamífero. Se estudiaron ratones "inactivados" homocigóticos (-/-) en conjunto con sus compañeros de camada heterocigóticos (+/-) y de tipo silvestre (+/+). La alteración del gen AAK1 se confirmó mediante análisis Southern. La expresión del homólogo murino de AAK1 se detectó mediante RT-PCR en el cerebro murino; médula espinal; ojo; timo; bazo; pulmón; riñón; hígado; músculo esquelético; hueso; estómago, intestino delgado y colon; corazón; tejido adiposo; pulmón asmático; LPS de hígado; sangre; corazón en bandas; árbol aórtico; próstata; y glándula mamaria (virgen de 5 semanas de edad, virgen maduras, 12 DPC, 3 días después del parto (lactantes), 3 días después del destete (involución temprana) y 7 días después del destete (involución tardía)).

Se sometieron a ensayo los homocigóticos (-/-) para AAK1 y sus compañeros de camada e tipo silvestre (+/+) usando el ensayo de la pata con formol con el fin de evaluar sus respuestas nociceptivas agudas y tónicas. Para estos ensayos, se usaron analizadores de nocicepción automáticos (adquiridos del laboratorio Ozaki en la Universidad de California, San Diego). Se colocó una banda de metal alrededor de la pata trasera izquierda de cada ratón 30 minutos antes del ensayo. Después del periodo de aclimatación de 30 minutos, se les inyectaron por vía subcutánea 20 µl de formol al 5 % en la superficie dorsal de la pata trasera izquierda. Los ratones se alojaron individualmente en cámaras cilíndricas durante 45 minutos. Un ordenador registró sacudidas por minuto, sacudidas totales para la fase I (fase aguda = primeros 8 minutos) y sacudidas totales para la fase II (fase tónica = tiempo entre minutos los 20-40) a través de un campo electromagnético. Véase Yaksh TL, Ozaki G, McCumber D, Rathbun M, Svensson C, Malkmus S, Yaksh MC. *An automated flinch detecting system for use in the formalin nociceptive bioassay. J Appl Physiol.*, 2001; 90:2386-402.

Como se muestra en la Figura 1, se obtuvieron datos de fase 1 y de fase de 2 usando ratones hembra homocigóticos (-/-) (n = 16), hembras de tipo silvestre (n = 15), ratones macho homocigóticos (-/-) (n = 9) y machos de tipo silvestre (n = 18). En todos los grupos y en ambas fases, los ratones homocigóticos para AAK1 (-/-) presentaron significativamente menos registros de sacudidas de la pata que sus compañeros de camada de tipo silvestre (+/+).

5.4.2. Ensayo Caliper

Los ensayos se realizaron en placas de 384 pocillos de fondo en U. El volumen de ensayo final fue de 30 µl preparado a partir de adiciones de 15 µl de enzima y sustratos (péptido fluoresceinado (5-FAM)-Aha-KEEQSQITSQVTGQIGWR-NH2 y ATP) y compuestos de ensayo en tampón de ensayo (Tris-HCL 10 mM pH 7,4, mgCl₂ 10 mM, Tween-20 al 0,01 % y DTT 1,0 mM). Las reacciones se iniciaron mediante la combinación de GST-Xa-hAAK1 expresado en bacterias con sustratos y compuestos de ensayo. Las reacciones se incubaron a temperatura ambiente durante 3 horas y se finalizaron mediante la adición de 60 µl de tampón de EDTA 35 mM a cada muestra. Las reacciones se analizaron en el Caliper LabChip 3000 (Caliper, Hopkinton, MA) mediante separación electroforética del sustrato fluorescente y el producto fosforilado. Los datos de inhibición se calcularon por comparación con reacciones de control interrumpidas mediante EDTA para el 100 % de inhibición y reacciones con vehículo solamente para el 0 % de inhibición. Las concentraciones finales de reactivos en los ensayos son ATP, 22 µM; (5-FAM)-Aha-KEEQSQITSQVTGQIGWR-NH2, 1,5 µM; GST-Xa-hAAK1, 3,5 nM; y DMSO, 1,6 %. Se generaron curvas de respuesta a la dosis para determinar la concentración necesaria que inhibe el 50 % de la actividad cinasa (CI₅₀). Los compuestos se disolvieron a 10 mM en dimetilsulfóxido (DMSO) y se evaluaron en once concentraciones. Los valores de CI₅₀ se obtuvieron mediante análisis de regresión no lineal.

5.4.3. Ensayo de placa de filtro P81

Se diluyeron en serie compuestos en una placa Labcyte LDV (Labcyte, n.º de catálogo LP-0200) usando un Mutiprobe (PerkinElmer) y Biomek FX (Beckman Coulter) de manera que la concentración más alta del compuesto fue 96 µM. Después, los compuestos se cultivaron mediante picaduras (75 nl por pocillo) en una placa de reacción Greiner de 384 pocillos (Greiner, n.º 781076) usando un ECHO 550 Liquid Handler (Labcyte). Después, se añadió un total de 12 µl de tampón de reacción (tampón IMAP que contenía Tween y DTT, de Molecular Devices) a cada pocillo de las columnas 1 y 13 para los controles negativos y se añadieron 12 µl de 2X AAK1 (proteína humana de longitud completa 0,2 nM, n.º de acceso de NCBI NP_055726.2) a los pocillos restantes. Después, la enzima se preincubó con compuesto durante 10 minutos a TA. Las reacciones se iniciaron tras la adición por Minitrak (PerkinElmer) de 12 µl de mezcla de sustrato que contenía 2X Mu2 (0,2 µM, proteína humana de longitud completo), 2x ATP frío (2 µM) y 1,3 µCi de ³³P-ATP caliente. Las reacciones transcurrieron durante una hora a temperatura ambiente. Mientras tanto, se colocaron placas de filtro P81 de 384 pocillos Millipore (Millipore, n.º de catálogo MZPHN0W10) en un lavador de placas (Zoom ZW, de Titertek) y se prehumedecieron con 50 µl de ácido fosfórico al 1 %. Después, las reacciones de cinasas se detuvieron tras la adición de 24 µl de ácido fosfórico al 2 % a cada pocillo y después se usó un Minitrak para transferir 40 µl de cada pocillo a las placas de filtro P81 de 384 pocillos

prehumedecidas Millipore. Las mezclas de reacción se incubaron durante 10 minutos a TA en las placas P81, seguido por lavado cinco veces con 100 µl/pocillo de ácido fosfórico al 1 % usando el lavador de filtros Zoom. La parte inferior de cada placa de filtro se selló seguido de la adición de 20 µl de Microscint 40 a cada pocillo, el sellado de la parte superior de las placas con cubierta Flashplate y, después, la espera de una hora hasta la lectura en el
5 TopCount (PerkinElmer).

5.4.4. Ensayo en células HEK281

Se cultivaron células HEK293F en medios que contenían DMEM (Gibco, n.º de catálogo 11965), FBS al 10 % (SAFC Biosciences, n.º de catálogo 12103C), 1X GPS (glutamina, penicilina y estreptomycin). El primer día, las células se sembraron en una placa de 10 cm de manera que fueran confluentes al ~80 % en el momento de la transfección. Había aproximadamente 12 millones de células en una placa de 10 cm en el momento de la transfección. En el segundo día, cada placa se transfectó con 48 µg de ADN y 144 µl de Lipofectamina 2000 (Invitrogen, n.º de catálogo 11668-019). El ADN estaba compuesto por una mezcla (por placa de 10 cm) que contenía 3 µg de AAK1/HA/pIRES (humana de longitud completa, n.º de acceso de NCBI NP_055726.2), 45 µg de Flag/AP2MI/ADNpc (humana de longitud completa) y 1,5 ml de OPTI-MEM. El Lipofectamina 2000 se compone de una mezcla (por placa de 10 cm) que contiene 144 µl de Lipofectamina 2000 y 1,5 ml de OPTI-MEM. Cada mezcla se transfirió a tubos de 15 ml individuales y se incubó a TA durante 5 minutos y, después, las dos mezclas se combinaron y se incubaron a TA durante 20 minutos. Después, el medio de crecimiento se aspiró de cada placa de 10 cm y se reemplazó con 10 ml de DMEM + FBS al 10 % (sin GPS). Finalmente, se añadieron 3 ml de mezcla de ADN/Lipofectamina a cada placa de 10 cm y se mezclaron suavemente seguido de incubación de la placa durante la noche a 37 °C y CO₂ al 5 %.

El día tres, se diluyeron compuestos en DMSO al 100 % a una concentración final de 1000X, seguido de diluciones en serie con factor de dilución 3 para un total de 5 concentraciones sometidas a ensayo. Se sometieron a ensayo cuatro compuestos por placa de 10 cm. Después se pipeteó un µl de cada dilución de compuesto en una placa de pocillos profundos de 96 pocillos, seguido de la adición de 500 µl de DMEM + FBS al 0,5 % en cada pocillo para una concentración final 2X de cada compuesto. Las células se resuspendieron en una placa de 10 cm mediante pipeteo simple (las células HEK293 salen de la placa muy fácilmente en este punto) y después se transfirieron a un tubo cónico de 50 ml y se sedimentaron mediante centrifugación a 1000 rpm durante 5 min. Después, los sedimentos celulares se resuspendieron en 2,75 ml de DMEM + FBS al 0,5 % por placa de 10 cm y se transfirieron 100 µl de suspensión de células en cada pocillo de una placa TC de 96 pocillos. Por último, después se añadieron 100 µl de compuesto 2X diluido en DMEM + FBS al 0,5 % en pocillos que contenían la suspensión de células para una concentración final 1X. Después, las placas se incubaron a 37 °C y CO₂ al 5 % durante 3 horas, seguido de la transferencia de las suspensiones celulares de cada pocillo a tiras de PCR de 12 tubos. Las tiras de PCR se hicieron girar en una rejilla de puntas a 1000 rpm durante 5 minutos para sedimentar las células y después se eliminaron los medios por pipeteo y sin alterar el sedimento celular.

Para prepararse para el análisis por Western Blot, se resuspendieron sedimentos celulares en 40 µl de tampón de muestra LDS-PAGE 1X (Invitrogen, n.º de catálogo NP0008) + 2X fosfatasa Halt y cóctel inhibidor de proteasa (Thermo Scientific, n.º de catálogo 1861284), seguido de tratamiento con ultrasonidos de cada uno con un aparato de ultrasonidos de micropunta fijado en el 5 durante 8-10 segundos. Se añadieron cinco µl de Agente reductor de muestra NuPage 10X (con DTT 50 mM) a cada muestra seguido de desnaturalización por calor a 70 °C durante 10 min en la máquina de PCR. Se cargaron un total de 10 ml por muestra en cada calle de un gel de 26 pocillos Criterion de Tris-Glicina al 4-20 % (Biorad, n.º de catálogo 345-0034) para la transferencia de fosfo-mu2 y 10 µl por calle en un gel de 26 pocillos NuPAGE de Bis-Tris al 4-12 % (+ tampón MES) (Invitrogen, n.º de catálogo WG1403BX10) para la transferencia de mu2. Para los controles, se cargaron 2 ng de proteína fosfo-mu2 o 20 ng de proteína mu2/Flag en el último pocillo de cada gel. Después de la SDS-PAGE, las muestras de cada gel se transfirieron a una membrana de PVDF usando un iBlot y las membranas se bloquearon durante una hora en TBST + leche al 5 %, seguido de lavado 3 veces durante 5-10 min con TBST. Se sondaron geles Criterion con anticuerpo de conejo anti-fosfo-mu2 (1:5000; un anticuerpo policlonal de conejo producido por New England Peptide y purificado por afinidad en Lexicon) en TBST + BSA al 5 %, mientras que, se sondaron geles NuPAGE con anti-Flag de ratón (1:500; Sigma, n.º de catálogo F1804) en TBST + leche al 5 % y estos anticuerpos primarios se incubaron durante la noche a 4 °C en un agitador.

El cuarto día, se lavaron las transferencias Western 3 veces durante 5-10 minutos con TBST, se sondaron con anti-conejo-HRP (1:2000; BioRad, n.º de catálogo 170-6515) o anti-ratón-HRP (1:2000; Biorad, n.º de catálogo 170-6516) en TBST + leche al 5 % durante 1 hora a TA, se lavaron 3 veces durante 10 minutos con TBST y se revelaron con reactivo ECL (GE Healthcare, n.º de catálogo RPN2132) sobre un Versadoc. Por último, la cámara se configuró para tomar una imagen cada 30 segundos durante 10 minutos y se guardó la mejor imagen para cada transferencia sin señal saturada (cuando la señal esté saturada, las bandas se resaltarán en rojo). Se realizó un análisis de volumen en cada banda para obtener valores de densidad. El porcentaje de inhibición se calculó para cada muestra normalizando primero a niveles de expresión de mu2 totales y después comparando con controles del 0 % y del 100 %. Después, se calcularon los valores de CI₅₀ usando el software de ajuste Excel.

65

5.4.5. Datos in vitro de los inhibidores a base de imidazo[1,2-b]piridazina

Se proporcionan a continuación datos *in vitro* obtenidos para diversos compuestos de la invención en la Tabla 1, en la que "PM" significa peso molecular, "Ensayo P81" se refiere al ensayo de placa de filtro P81 descrito anteriormente, "EC" se refiere al ensayo en células HEK281 descrito anteriormente, "--" significa que no se obtuvieron resultados para el ensayo dado, "*" significa inferior o igual a 1,0 µM, "***" significa un valor inferior o igual a 0,1 µM y "****" significa inferior o igual a 0,01 µM.

Tabla 1

Compuesto	PM	Cl ₅₀ de EC	Cl ₅₀ de P81
2-(((3-(4-(pirrolidin-2-il)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)metil)pirrolidina-1-carboxilato de (2S)-etilo	434,5	**	--
2-(((3-(4-(pirrolidin-2-il)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)metil)pirrolidina-1-carboxilato de (2S)-metilo	420,5	**	--
2-(((3-(piridin-4-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)metil)pirrolidina-1-carboxilato de (2S)-tetrahydrofuran-3-ilo	408,5	--	***
2-(((3-(bromoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)metil)pirrolidina-1-carboxilato de (2S)-tetrahydrofuran-3-ilo	410,3	--	***
(4-(3-(2-metoxifenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)piperazin-1-il)(pirrolidin-1-il)metanona	406,5	**	***
(4-(3-(2-metoxifenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)piperazin-1-il)(piperidin-1-il)metanona	420,5	**	***
(4-(3-(2-metoxipiridin-3-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)piperazin-1-il)(pirrolidin-1-il)metanona	407,5	**	***
(4-(3-(2-metoxipiridin-3-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)piperazin-1-il)(piperidin-1-il)metanona	421,5	**	***
(4-(3-(3-metoxipiridin-4-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)piperazin-1-il)(pirrolidin-1-il)metanona	407,5	**	***
(4-(3-(piridin-2-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)piperazin-1-il)(pirrolidin-1-il)metanona	377,4	**	***
(4-(3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)piperazin-1-il)(piperidin-1-il)metanona	390,5	**	***
(4-(3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)piperazin-1-il)(pirrolidin-1-il)metanona	376,5	*	***
(4-(6-((2-(ciclopentiloxi)etil)amino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)fenil)metanol	352,4	--	***
(4-(6-(butiltio)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)fenil)metanamina	312,4	*	--
(4-aminopiperidin-1-il)(4-(6-(butilamino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)fenil)metanona	392,5	*	--
metil(2-(((3-(4-(pirrolidin-2-il)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)etil)carbamato de (R)-isopropilo	422,5	**	--
(R)-N-butil-3-(4-(pirrolidin-2-il)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina	335,4	*	--
(S)-1-(2-(((3-(2,4-dimetiltiazol-5-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)metil)pirrolidin-1-il)-3-metilbutan-1-ona	412,6	***	***
(S)-1-(2-(((3-(2-clorofenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)metil)pirrolidin-1-il)-3-metilbutan-1-ona	411,9	--	--
(S)-1-(2-(((3-(2-fluoropiridin-4-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)metil)pirrolidin-1-il)-3-metilbutan-1-ona	396,5	--	***
(S)-1-(2-(((3-(2-metoxifenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)metil)pirrolidin-1-il)-3-metilbutan-1-ona	407,5	***	--

Compuesto	PM	Cl ₅₀ de EC	Cl ₅₀ de P81
(S)-1-(2-(((3-(2-metoxifenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)metil)pirrolidin-1-il)etanona	365,4	**	--
(S)-1-(2-(((3-(3-clorofenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)metil)pirrolidin-1-il)-3-metilbutan-1-ona	411,9	***	***
(S)-1-(2-(((3-(3-fluorofenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)metil)pirrolidin-1-il)-3-metilbutan-1-ona	395,5	***	***
(S)-1-(2-(((3-(3-metoxifenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)metil)pirrolidin-1-il)-3-metilbutan-1-ona	407,5	**	***
(S)-1-(2-(((3-(3-metoxipiridin-4-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)metil)pirrolidin-1-il)etanona	366,4	**	--
(S)-1-(2-(((3-(3-metoxipiridin-4-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)metil)pirrolidin-1-il)-3-metilbutan-1-ona	408,5	***	--
(S)-1-(2-(((3-(4-(aminometil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)metil)pirrolidin-1-il)-3-metilbutan-1-ona	406,5	***	--
(S)-1-(2-(((3-(4-(aminometil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)metil)pirrolidin-1-il)-2,2-dimetilpropan-1-ona	406,5	**	***
(S)-1-(2-(((3-(4-(aminometil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)metil)pirrolidin-1-il)butan-1-ona	392,5	***	***
(S)-1-(2-(((3-(4-(aminometil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)metil)pirrolidin-1-il)-3,3-dimetilbutan-1-ona	420,6	**	***
(S)-1-(2-(((3-(4-fluorofenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)metil)pirrolidin-1-il)-3-metilbutan-1-ona	395,5	**	***
(S)-1-(2-(((3-(4-metoxifenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)metil)pirrolidin-1-il)-3-metilbutan-1-ona	407,5	*	***
(S)-1-(2-(((3-(ciclopent-1-en-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)metil)pirrolidin-1-il)-3-metilbutan-1-ona	367,5	--	***
(S)-1-(2-(((3-(piridin-4-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)metil)pirrolidin-1-il)butan-1-ona	364,4	--	***
(S)-1-(2-(((3-bromoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)metil)pirrolidin-1-il)-3-metilbutan-1-ona	380,3	**	--
(S)-1-(3,3-dimetilbutil)-5-(((3-(2-metoxifenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)metil)pirrolidin-2-ona	421,5	*	***
(S)-1-(3,3-dimetilbutil)-5-(((3-(2-metoxipiridin-3-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)metil)pirrolidin-2-ona	422,5	***	***
(S)-1-(3,3-dimetilbutil)-5-(((3-(piridin-4-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)metil)pirrolidin-2-ona	392,5	--	***
(S)-1-(3,3-dimetilbutil)-5-(((3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)metil)pirrolidin-2-ona	391,5	*	***
2-(((3-bromoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)metil)pirrolidina-1-carboxilato de (S)-1-metilciclopentilo	422,3	*	***
(S)-2-(((3-bromoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)metil)-N-(terc-butil)pirrolidina-1-carboxamida	395,3	**	***
(1-(3-(2-metoxipiridin-3-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)pirrolidin-3-il)(metil)carbamato de (S)-2,2,2-trifluoroetilo	450,4	**	***

Compuesto	PM	Cl ₅₀ de EC	Cl ₅₀ de P81
(S)-2-amino-N-(4-(6-(butilamino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)benzil)-4-metilpentanamida	408,5	**	--
(S)-2-ciclopropil-N-(1-(3-(2-hidroxipiridin-3-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)pirrolidin-3-il)-N-metilacetamida	392,5	--	***
(1-(3-(2-metoxipiridin-3-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)pirrolidin-3-il)(metil)carbamato de (S)-2-metoxietilo	426,5	--	**
(S)-3-(4-(aminometil)fenil)-N-((tetrahidrofuran-2-il)metil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina	323,4	**	--
(S)-3-(6-(((1-(3-metilbutanoil)pirrolidin-2-il)metil)amino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)benzonitrilo	402,5	**	***
(S)-3,3,3-trifluoro-1-(2-(((3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)metil)pirrolidin-1-il)propan-1-ona	403,4	***	***
(S)-3,3,3-trifluoro-N-(1-(3-(2-hidroxipiridin-3-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)pirrolidin-3-il)-N-metilpropanamida	420,4	--	***
(S)-3,3-dimetil-1-(2-(((3-(piridin-4-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)metil)pirrolidin-1-il)butan-1-ona	392,5	**	***
(S)-3-metil-1-(2-(((3-(2-metilpiridin-4-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)metil)pirrolidin-1-il)butan-1-ona	392,5	**	***
(S)-3-metil-1-(2-(((3-(m-tolil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)metil)pirrolidin-1-il)butan-1-ona	391,5	*	***
(S)-3-metil-1-(2-(((3-(piridin-4-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)metil)pirrolidin-1-il)butan-1-ona	378,5	**	--
(S)-3-metil-1-(2-(((3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)metil)pirrolidin-1-il)butan-1-ona	377,5	**	***
(S)-4-(6-(((1-(3-metilbutanoil)pirrolidin-2-il)metil)amino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)benzonitrilo	402,5	***	***
(S)-5-(((3-(4-(aminometil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)metil)-1-isopentilpirrolidin-2-ona	406,5	**	***
(S)-5-(((3-(4-(aminometil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)metil)-1-(3,3-dimetilbutil)pirrolidin-2-ona	420,6	**	***
(S)-5-(((3-bromoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)metil)-1-(3,3-dimetilbutil)pirrolidin-2-ona	394,3	**	***
2-(((3-(2-metoxifenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)metil)pirrolidina-1-carboxilato de (S)-ciclobutilo	421,5	**	***
2-(((3-(piridin-4-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)metil)pirrolidina-1-carboxilato de (S)-ciclobutilo	392,5	***	***
2-(((3-bromoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)metil)pirrolidina-1-carboxilato de (S)-ciclobutilo	394,3	**	***
2-(((3-(4-(aminometil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)metil)pirrolidina-1-carboxilato de (S)-ciclopentilo	434,5	***	***
2-(((3-(piridin-4-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)metil)pirrolidina-1-carboxilato de (S)-ciclopentilo	406,5	***	***
2-(((3-bromoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)metil)pirrolidina-1-carboxilato de (S)-ciclopentilo	408,3	***	***

Compuesto	PM	Cl ₅₀ de EC	Cl ₅₀ de P81
2-(((3-cianoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)metil)pirrolidina-1-carboxilato de (S)-ciclopentilo	354,4	--	***
2-(((3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)metil)pirrolidina-1-carboxilato de (S)-ciclopentilo	405,5	**	***
2-(((3-(piridin-4-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)metil)pirrolidina-1-carboxilato de (S)-ciclopropilmetilo	392,5	--	***
2-(((3-bromoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)metil)pirrolidina-1-carboxilato de (S)-ciclopropilmetilo	394,3	--	***
(1-(3-(2-metoxipiridin-3-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)pirrolidin-3-il)(metil)carbamato de (S)-etilo	396,4	**	***
2-(((3-(2-metoxifenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)metil)pirrolidina-1-carboxilato de (S)-etilo	395,5	**	--
2-(((3-(3-metoxipiridin-4-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)metil)pirrolidina-1-carboxilato de (S)-etilo	396,4	**	--
2-(((3-(4-(aminometil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)metil)pirrolidina-1-carboxilato de (S)-etilo	394,5	***	--
2-(((3-(piridin-4-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)metil)pirrolidina-1-carboxilato de (S)-etilo	366,4	**	--
2-(((3-bromoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)metil)pirrolidina-1-carboxilato de (S)-etilo	368,2	**	--
(1-(3-(2-(difluorometoxi)piridin-3-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)pirrolidin-3-il)(metil)carbamato de (S)-isopropilo	446,5	--	***
1-(3-(2-metoxi-6-metilpiridin-3-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)pirrolidin-3-il)(metil)carbamato de (S)-isopropilo (424,5	***	***
(1-(3-(2-metoxipiridin-3-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)pirrolidin-3-il)(metil)carbamato de (S)-isopropilo	410,5	***	***
(1-(3-(3,6-dimetoxipiridazin-4-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)pirrolidin-3-il)(metil)carbamato de (S)-isopropilo	441,5	**	***
(1-(3-bromoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)pirrolidin-3-il)(metil)carbamato de (S)-isopropilo	382,3	--	***
2-(((3-(2-metoxifenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)metil)pirrolidina-1-carboxilato de (S)-isopropilo	409,5	***	--
2-(((3-(3-metoxipiridin-4-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)metil)pirrolidina-1-carboxilato de (S)-isopropilo	410,5	***	--
2-(((3-(4-(aminometil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)metil)pirrolidina-1-carboxilato de (S)-isopropilo	408,5	***	--
2-(((3-(prop-1-en-2-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)metil)pirrolidina-1-carboxilato de (S)-isopropilo	343,4	**	--
2-(((3-bromoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)metil)pirrolidina-1-carboxilato de (S)-isopropilo	382,3	*	--
2-(((3-cloroimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)metil)pirrolidina-1-carboxilato de (S)-isopropilo	337,8	**	--
2-(((3-cianoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)metil)pirrolidina-1-carboxilato de (S)-isopropilo	328,4	*	***
2-(((3-ciclopropilimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)metil)pirrolidina-1-carboxilato de (S)-isopropilo	343,4	*	--

Compuesto	PM	Cl ₅₀ de EC	Cl ₅₀ de P81
2-(((3-vinilimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)metil)pirrolidina-1-carboxilato de (S)-isopropilo	329,4	***	--
metil(1-(3-(piridin-3-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)pirrolidin-3-il)carbamato de (S)-isopropilo	380,4	**	***
metil(1-(3-(piridin-4-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)pirrolidin-3-il)carbamato de (S)-isopropilo	380,4	-	**
metil(2-((3-(4-(pirrolidin-2-il)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)etil)carbamato de (S)-isopropilo	422,5	**	--
2-(((3-(2-metoxifenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)metil)pirrolidina-1-carboxilato de (S)-metilo	381,4	**	--
2-(((3-(3-metoxipiridin-4-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)metil)pirrolidina-1-carboxilato de (S)-metilo	382,4	**	--
2-(((3-(4-(aminometil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)metil)pirrolidina-1-carboxilato de (S)-metilo	380,4	**	--
2-(((3-bromoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)metil)pirrolidina-1-carboxilato de (S)-metilo	354,2	*	--
(S)-N-(1-(3-(2-hidroxipiridin-3-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)pirrolidin-3-il)-N-metilciclopentanecarboxamida	406,5	--	**
(S)-N-(1-(3-(2-hidroxipiridin-3-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)pirrolidin-3-il)-2-metoxi-N-metilacetamida	382,4	--	*
(S)-N-(1-(3-(2-hidroxipiridin-3-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)pirrolidin-3-il)-N,3-dimetilbutanamida	394,5	--	**
(S)-N-(1-(3-(2-hidroxipiridin-3-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)pirrolidin-3-il)-N,3,3-trimetilbutanamida	408,5	*	**
(S)-N-(1-(3-(2-hidroxipiridin-3-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)pirrolidin-3-il)-N-metilbutiramida	380,4	--	**
(S)-N-(1-(3-(2-metoxifenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)pirrolidin-3-il)-N-metilpirrolidina-1-carboxamida	420,5	**	***
(S)-N-(1-(3-(2-metoxipiridin-3-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)pirrolidin-3-il)-N-metilpirrolidina-1-carboxamida	421,5	**	***
(S)-N-(1-(3-(2-metoxipiridin-3-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)pirrolidin-3-il)-N-metilbutiramida	394,5	--	**
(S)-N-(1-(3-bromoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)pirrolidin-3-il)-N-metilbutiramida	366,3	--	*
(S)-N-(1-(3-bromoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)pirrolidin-3-il)-N-metilpirrolidina-1-carboxamida	393,3	--	**
(S)-N-(terc-butil)-2-(((3-(2-metoxifenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)metil)pirrolidina-1-carboxamida	422,5	**	***
(S)-N-(terc-butil)-2-(((3-(piridin-4-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)metil)pirrolidina-1-carboxamida	393,5	**	***
(S)-N-(terc-butil)-2-(((3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)metil)pirrolidina-1-carboxamida	392,5	**	***
(S)-N-butil-3-(4-(pirrolidin-2-il)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina	335,4	**	--
(S)-N-ciclopentil-2-(((3-(2-metoxifenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)metil)pirrolidina-1-carboxamida	434,5	*	***

ES 2 657 061 T3

Compuesto	PM	Cl ₅₀ de EC	Cl ₅₀ de P81
2-(((3-(4-(aminometil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)metil)pirrolidina-1-carboxilato de (S)-neopentilo	436,5	***	***
2-(((3-(piridin-4-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)metil)pirrolidina-1-carboxilato de (S)-neopentilo	408,5	**	***
2-(((3-bromoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)metil)pirrolidina-1-carboxilato de (S)-neopentilo	410,3	**	--
(S)-N-metil-N-(1-(3-(piridin-2-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)pirrolidin-3-il)pirrolidina-1-carboxamida	391,5	--	**
(S)-N-metil-N-(1-(3-(piridin-3-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)pirrolidin-3-il)butiramida	364,4	--	*
(S)-N-metil-N-(1-(3-(piridin-4-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)pirrolidin-3-il)pirrolidina-1-carboxamida	391,5	--	**
(S)-N-metil-N-(1-(3-(piridin-4-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)pirrolidin-3-il)butiramida	364,4	--	**
(S)-N-neopentil-2-(((3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)metil)pirrolidina-1-carboxamida	406,5	**	***
2-(((3-bromoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)metil)pirrolidina-1-carboxilato de (S)-propilo	382,3	--	***
(1-(3-(2-metoxifenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)pirrolidin-3-il)(metil)carbamato de (S)-terc-butilo	423,5	**	***
(1-(3-(2-metoxipiridin-3-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)pirrolidin-3-il)(metil)carbamato de (S)-terc-butilo	424,5	**	***
(1-(3-bromoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)pirrolidin-3-il)(metil)carbamato de (S)-terc-butilo	396,3	*	***
2-(((3-(2-metoxifenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)metil)pirrolidina-1-carboxilato de (S)-terc-butilo	423,5	***	--
2-(((3-(3-metoxipiridin-4-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)metil)piperidina-1-carboxilato de (S)-terc-butilo	438,5	**	--
2-(((3-(4-(aminometil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)metil)pirrolidina-1-carboxilato de (S)-terc-butilo	422,5	***	***
2-(((3-(4-(aminometil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)metil)piperidina-1-carboxilato de (S)-terc-butilo	436,5	***	--
2-(((3-(4-carbamoilfenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)metil)pirrolidina-1-carboxilato de (S)-terc-butilo	436,5	***	***
2-(((3-(difluorometil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)metil)pirrolidina-1-carboxilato de (S)-terc-butilo	367,4	*	***
2-(((3-(metilcarbamoil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)metil)pirrolidina-1-carboxilato de (S)-terc-butilo	374,4	**	***
2-(((3-(piridin-4-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)metil)piperidina-1-carboxilato de (S)-terc-butilo	408,5	**	--
2-(((3-(trifluorometil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)metil)pirrolidina-1-carboxilato de (S)-terc-butilo	385,4	**	--
2-(((3-bromoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)metil)pirrolidina-1-carboxilato de (S)-terc-butilo	396,3	**	--
2-(((3-bromoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)metil)azetidina-1-carboxilato de (S)-terc-butilo	382,3	**	***

ES 2 657 061 T3

Compuesto	PM	Cl ₅₀ de EC	Cl ₅₀ de P81
2-(((3-cloroimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)metil)pirrolidina-1-carboxilato de (S)-terc-butilo	351,8	**	--
2-(((3-etilimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)metil)pirrolidina-1-carboxilato de (S)-terc-butilo	345,4	**	--
2-(((3-yodoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)metil)pirrolidina-1-carboxilato de (S)-terc-butilo	443,3	***	--
2-(((3-metilimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)metil)pirrolidina-1-carboxilato de (S)-terc-butilo	331,4	**	***
2-(((3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)metil)pirrolidina-1-carboxilato de (S)-terc-butilo	393,5	***	***
2-(2-((3-(4-(aminometil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)etil)pirrolidina-1-carboxilato de (S)-terc-butilo	436,5	**	--
3-(((3-(3-metoxipiridin-4-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)metil)pirrolidina-1-carboxilato de (S)-terc-butilo	424,5	*	--
3-(((3-(4-(aminometil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)metil)pirrolidina-1-carboxilato de (S)-terc-butilo	422,5	**	--
3-(((3-bromoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)metil)pirrolidina-1-carboxilato de (S)-terc-butilo	396,3	*	--
metil(1-(3-(piridin-3-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)pirrolidin-3-il)carbamato de (S)-terc-butilo	394,5	--	***
metil(1-(3-(piridin-4-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)pirrolidin-3-il)carbamato de (S)-terc-butilo	394,5	*	***
2-(((3-(2-metoxifenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)metil)pirrolidina-1-carboxilato de (S)-vinilo	393,4	**	***
1-(2-((3-(4-(aminometil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)etil)-3-(terc-butil)imidazolidin-2-ona	407,5	**	--
1-(3-(3-(3-metoxipiridin-4-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)fenil)-4-metilpentan-1-ona	400,5	**	--
1-(3-(3-(4-(aminometil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)fenil)etanona	342,4	**	--
1-(3-(3-(4-(aminometil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)fenil)-4-metilpentan-1-ona	398,5	**	--
1-(4-(3-(3-metoxipiridin-4-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)piperazin-1-il)-3,3-dimetilbutan-1-ona	408,5	**	--
1-(5-(6-((2-(metil(fenil)amino)etil)amino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)tiofen-2-il)etanona	391,5	**	--
1-(5-(6-((3-(metilamino)propil)amino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)tiofen-2-il)etanona	329,4	*	--
1-(5-(6-((3-metoxipropil)amino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)tiofen-2-il)etanona	330,4	*	--
1-(5-(6-(butil(metil)amino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)tiofen-2-il)etanona	328,4	**	--
1-(5-(6-(isobutilamino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)tiofen-2-il)etanona	314,4	*	--
1-(5-(6-(propilamino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)tiofen-2-il)etanona	300,4	*	--
1-(terc-butil)-3-(2-((3-(3-metoxipiridin-4-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)etil)imidazolidin-2-ona	409,5	**	--
2,2-dimetil-1-(4-(3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)piperazin-1-il)propan-1-ona	363,5	--	**

Compuesto	PM	Cl ₅₀ de EC	Cl ₅₀ de P81
isopropil(2-((3-(3-metoxipiridin-4-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)etil)carbamato de 2-fluoroetilo	416,4	*	--
3-(2,4-dimetiltiazol-5-il)-N-(2-isobutoxietil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina	345,5	*	--
3-(2-aminopiridin-4-il)-N-(3-(terc-butoxi)propil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina	340,4	*	--
3-(2-aminopiridin-4-il)-N-butylimidazo[1,2-b]piridazin-6-amina	282,3	*	--
3-(2-metoxipiridin-3-il)-N-((tetrahidrofuran-3-il)metil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina	325,4	*	--
3-(3-(4-(aminometil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)-N-isobutilbenzamida	399,5	**	--
3-(3-metoxipiridin-4-il)-N-(4,4,4-trifluorobutil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina	351,3	***	--
3-(4-(((2-metoxietil)amino)metil)fenil)-N-pentylimidazo[1,2-b]piridazin-6-amina	367,5	*	--
3-(4-((2-(dimetilamino)etoxi)metil)fenil)-N-(3,3-dimetilbutil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina	395,5	**	--
3-(4-((2-aminoetoxi)metil)fenil)-N-(3,3-dimetilbutil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina	367,5	**	--
3-(4-(1H-tetrazol-5-il)fenil)-N-butylimidazo[1,2-b]piridazin-6-amina	334,4	*	--
3-(4-(2-aminoetoxi)fenil)-N-butylimidazo[1,2-b]piridazin-6-amina	325,4	**	--
3-(4-(3-aminopropoxi)fenil)-N-(3,3-dimetilbutil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina	367,5	**	--
3-(4-(3-aminopropoxi)fenil)-N-(3-fenilpropil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina	401,5	**	--
3-(4-(aminometil)-3-fluorofenil)-N-butylimidazo[1,2-b]piridazin-6-amina	313,4	*	--
3-(4-(aminometil)fenil)-N-((1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-2-il)metil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina	404,4	**	***
3-(4-(aminometil)fenil)-N-((tetrahidrofuran-3-il)metil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina	323,4	*	--
3-(4-(aminometil)fenil)-N-(1-oxaspiro[4.4]nonan-3-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina	363,5	**	--
3-(4-(aminometil)fenil)-N-(2-(ciclopentiloxi)etil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina	351,4	**	--
3-(4-(aminometil)fenil)-N-(2-(neopentiloxi)etil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina	353,5	**	--
3-(4-(aminometil)fenil)-N-(2-(terc-butoxi)etil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina	339,4	**	--
3-(4-(aminometil)fenil)-N-(2-(trifluorometoxi)fenetil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina	427,4	***	--
3-(4-(aminometil)fenil)-N-(2-ciclohexiletal)imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina	349,5	**	--
3-(4-(aminometil)fenil)-N-(2-ciclopropiletal)imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina	307,4	*	--
3-(4-(aminometil)fenil)-N-(2-etoxifenetil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina	387,5	**	--
3-(4-(aminometil)fenil)-N-(2-fluorofenetil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina	361,4	**	--
3-(4-(aminometil)fenil)-N-(2-isobutoxietil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina	339,4	**	--
3-(4-(aminometil)fenil)-N-(2-isopropoxietil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina	325,4	**	--
3-(4-(aminometil)fenil)-N-(2-metoxifenetil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina	373,5	***	--
3-(4-(aminometil)fenil)-N-(2-metilbutil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina	309,4	*	--
3-(4-(aminometil)fenil)-N-(2-fenoxietil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina	359,4	*	--
3-(4-(aminometil)fenil)-N-(3-(2-fluorofenil)propil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina	375,4	**	--

ES 2 657 061 T3

Compuesto	PM	Cl ₅₀ de EC	Cl ₅₀ de P81
3-(4-(aminometil)fenil)-N-(3-(3-fluorofenil)propil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina	375,4	**	--
3-(4-(aminometil)fenil)-N-(3-(4-fluorofenil)propil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina	375,4	**	--
3-(4-(aminometil)fenil)-N-(3-(ciclopentiloxi)propil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina	365,5	**	--
3-(4-(aminometil)fenil)-N-(3-(terc-butoxi)propil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina	353,5	**	--
3-(4-(aminometil)fenil)-N-(3-(trifluorometil)fenetil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina	411,4	**	--
3-(4-(aminometil)fenil)-N-(3,3-dimetilbutil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina	323,4	**	--
3-(4-(aminometil)fenil)-N-(3-fluorofenetil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina	361,4	**	--
3-(4-(aminometil)fenil)-N-(3-fluoropropil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina	299,3	*	--
3-(4-(aminometil)fenil)-N-(3-metoxifenetil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina	373,5	**	--
3-(4-(aminometil)fenil)-N-(3-fenilpropil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina	357,5	**	--
3-(4-(aminometil)fenil)-N-(4-fluorobutil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina	313,4	**	--
3-(4-(aminometil)fenil)-N-(4-fluorofenetil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina	361,4	*	--
3-(4-(aminometil)fenil)-N-(4-metoxifenetil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina	373,5	**	--
3-(4-(aminometil)fenil)-N-(4-fenilbutil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina	371,5	**	--
3-(4-(aminometil)fenil)-N-(5-fluoropentil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina	327,4	*	--
3-(4-(aminometil)fenil)-N-(ciclobutilmetil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina	307,4	*	--
3-(4-(aminometil)fenil)-N-(ciclohexilmetil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina	335,4	*	--
3-(4-(aminometil)fenil)-N-(ciclopentilmetil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina	321,4	*	--
3-(4-(aminometil)fenil)-N-(ciclopropilmetil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina	293,4	*	--
3-(4-(aminometil)fenil)-N-butil-7-metilimidazo[1,2-b]piridazin-6-amina	309,4	**	--
3-(4-(aminometil)fenil)-N-butilimidazo[1,2-b]piridazin-6-amina	295,4	*	--
3-(4-(aminometil)fenil)-N-butil-N-metilimidazo[1,2-b]piridazin-6-amina	309,4	*	--
3-(4-(aminometil)fenil)-N-ciclohexilimidazo[1,2-b]piridazin-6-amina	321,4	*	--
3-(4-(aminometil)fenil)-N-isobutilimidazo[1,2-b]piridazin-6-amina	295,4	*	--
3-(4-(aminometil)fenil)-N-isopentilimidazo[1,2-b]piridazin-6-amina	309,4	*	--
3-(4-(aminometil)fenil)-N-neopentilimidazo[1,2-b]piridazin-6-amina	309,4	**	--
3-(4-(aminometil)fenil)-N-pentilimidazo[1,2-b]piridazin-6-amina	309,4	*	--
3-(4-(aminometil)fenil)-N-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-6-amina	343,4	*	--
3-(4-(aminometil)fenil)-N-propilimidazo[1,2-b]piridazin-6-amina	281,4	*	--
3-(6-((2-(ciclopentiloxi)etil)amino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)fenol	338,4	*	***
3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-N-(2-(ciclopentiloxi)etil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina	366,4	*	**
3,3-dimetil-1-(4-(3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)piperazin-1-il)butan-1-ona	377,5	**	***
4-((3-(4-(aminometil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)-2-metilbutan-2-ol	325,4	**	--
4-(3-bromoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)-N-(terc-butil)piperazina-1-carboxamida	381,3	**	***
4-(6-((2-(N,3,3-trimetilbutanamido)etil)amino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)benzamida	408,5	**	--

ES 2 657 061 T3

Compuesto	PM	Cl ₅₀ de EC	Cl ₅₀ de P81
4-(6-((2-(terc-butoxi)etil)amino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)benzamida	353,4	**	--
4-(6-((2-(terc-butoxi)etil)amino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-N-(2-(dietilamino)etil)benzamida	452,6	**	--
4-(6-((2-(terc-butoxi)etil)amino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-N-metilbenzamida	367,4	**	--
4-(6-((2-(trifluorometoxi)fenetil)amino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)benzamida	441,4	***	--
4-(6-((2-etoxifenetil)amino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-N-metilbenzamida	415,5	***	--
4-(6-((2-isobutoxietil)amino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-N-(2-(pirrolidin-1-il)etil)benzamida	450,6	**	--
4-(6-((2-isopropoxietil)amino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-N-(2-(pirrolidin-1-il)etil)benzamida	436,5	**	--
4-(6-((2-metoxifenetil)amino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)benzamida	387,4	***	--
4-(6-((3-(trifluorometil)fenetil)amino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)benzamida	425,4	**	--
4-(6-((3-metoxifenetil)amino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)benzamida	387,4	**	--
4-(6-(butilamino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-2-fluoro-N-(2-(metilamino)etil)benzamida	384,5	**	--
4-(6-(butilamino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)benzamida	309,4	**	--
4-(6-(butilamino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-N-(2-(dietilamino)etil)benzamida	408,5	***	--
4-(6-(butilamino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-N-(2-(dimetilamino)etil)benzamida	380,5	**	--
4-(6-(butilamino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-N-(2-(metilamino)etil)benzamida	366,5	**	--
4-(6-(butilamino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-N-(2-(pirrolidin-1-il)etil)benzamida	406,5	**	--
5-(3-(4-(aminometil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)-N-isobutilnicotinamida	400,5	**	--
5-(6-((2-(ciclopentiloxi)etil)amino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)tiofeno-2-carbonitrilo	353,4	**	***
5-(6-(butilamino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)tiofeno-2-carboxamida	315,4	*	--
5-(6-(propilamino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)tiofeno-2-carbaldehído	286,4	*	--
6-(butilamino)-N-(1H-pirazol-4-il)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxamida	299,3	*	--
6-(butilamino)-N-(4-((2-(dimetilamino)etil)carbamoil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxamida	423,5	**	--
(2-((3-(4-carbamoilfenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)etil)(isopropil)carbamato de ciclopentilo	450,5	**	--
(2-((3-(3-metoxipiridin-4-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)etil)(metil)carbamato de etilo	370,4	***	--
(2-((3-(4-(isopentilcarbamoil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)etil)(metil)carbamato de etilo	452,5	**	--
(2-((3-(4-(terc-butilcarbamoil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)etil)(metil)carbamato de etilo	438,5	**	--
(2-((3-(4-carbamoilfenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)etil)(metil)carbamato de etilo	382,4	**	--
(2-((3-(4-carbamoilfenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)etil)(isopropil)carbamato de etilo	410,5	**	--
(3-((3-(5-acetiltiofen-2-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)propil)(metil)carbamato de etilo	401,5	*	--

Compuesto	PM	Cl ₅₀ de EC	Cl ₅₀ de P81
4-((3-(4-(aminometil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)butanoato de etilo	353,4	**	--
4-((3-(5-acetiltiofen-2-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)butanoato de etilo	372,4	**	--
4-(3-(metilcarbamoil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)piperazina-1-carboxilato de etilo	332,4	--	**
4-(3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)piperazina-1-carboxilato de etilo	351,4	**	***
isopropil(2-((3-(3-metoxipiridin-4-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)etil)carbamato de etilo	398,5	***	--
metil(2-((3-(4-(metilcarbamoil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)etil)carbamato de etilo	396,4	**	--
metil(2-((3-(5-(metilcarbamoil)tiofen-2-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)etil)carbamato de etilo	402,5	**	--
(2-((3-(4-carbamoilfenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)etil)(metil)carbamato de isobutilo	410,5	**	--
isopropil(2-((3-(3-metoxipiridin-4-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)etil)carbamato de isobutilo	426,5	**	--
metil(2-((3-(4-(metilcarbamoil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)etil)carbamato de isobutilo	424,5	**	--
(2-((3-(1H-pirazol-4-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)etil)(metil)carbamato de isopropilo	343,4	**	--
(2-((3-(2,4-dimetiltiazol-5-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)etil)(metil)carbamato de isopropilo	388,5	**	--
(2-((3-(2-aminopiridin-4-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)etil)(metil)carbamato de isopropilo	369,4	**	--
(2-((3-(2-fluorofenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)etil)(metil)carbamato de isopropilo	371,4	**	--
(2-((3-(2-metoxifenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)etil)(metil)carbamato de isopropilo	383,4	**	--
(2-((3-(3-metoxipiridin-4-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)etil)(metil)carbamato de isopropilo	384,4	**	--
(2-((3-(3-metoxipiridin-4-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)etil)carbamato de isopropilo	370,4	**	--
(2-((3-(4,5-difluoro-2-metoxifenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)etil)(isopropil)carbamato de isopropilo	447,5	**	--
(2-((3-(4-carbamoilfenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)etil)(isopropil)carbamato de isopropilo	424,5	**	--
(2-((3-(4-carbamoilfenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)etil)(metil)carbamato de isopropilo	396,4	***	--
(2-((3-(4-fluoro-2-metoxifenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)etil)(metil)carbamato de isopropilo	401,4	**	--
(2-((3-(5-fluoro-2-metoxifenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)etil)(metil)carbamato de isopropilo	401,4	***	--
(2-((3-(5-fluoro-2-metoxifenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)etil)(isopropil)carbamato de isopropilo	429,5	**	--
(3-((3-(4-(aminometil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)propil)(metil)carbamato de isopropilo	396,5	**	--

Compuesto	PM	Cl ₅₀ de EC	Cl ₅₀ de P81
(3-((3-(5-acetiltiofen-2-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)propil)(metil)carbamato de isopropilo	415,5	**	--
4-(3-(2-(difluorometoxi)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)piperazina-1-carboxilato de isopropilo	431,4	**	***
4-(3-(2-(difluorometoxi)piridin-3-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)piperazina-1-carboxilato de isopropilo	432,4	**	***
4-(3-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-4-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)piperazina-1-carboxilato de isopropilo	445,4	*	***
4-(3-(2,3-dihidrobenzofuran-7-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)piperazina-1-carboxilato de isopropilo	407,5	**	--
4-(3-(2,3-dimetoxifenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)piperazina-1-carboxilato de isopropilo	425,5	**	***
4-(3-(2,5-dimetoxifenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)piperazina-1-carboxilato de isopropilo	425,5	**	***
4-(3-(2-etoxifenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)piperazina-1-carboxilato de isopropilo	409,5	**	***
4-(3-(2-fluoro-3-metoxifenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)piperazina-1-carboxilato de isopropilo	413,4	**	***
4-(3-(2-fluorofenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)piperazina-1-carboxilato de isopropilo	383,4	**	***
4-(3-(2-metoxifenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)piperazina-1-carboxilato de isopropilo	395,5	***	***
4-(3-(2-metoxipiridin-3-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)piperazina-1-carboxilato de isopropilo	396,4	***	***
4-(3-(2-metoxipiridin-4-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)piperazina-1-carboxilato de isopropilo	396,4	**	***
4-(3-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)piperazina-1-carboxilato de isopropilo	382,4	**	***
4-(3-(3-clorofenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)piperazina-1-carboxilato de isopropilo	399,9	*	***
4-(3-(3-metoxifenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)piperazina-1-carboxilato de isopropilo	395,5	**	***
4-(3-(3-metoxipiridin-4-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)piperazina-1-carboxilato de isopropilo	396,4	***	--
4-(3-(benzo[d][1,3]dioxol-4-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)piperazina-1-carboxilato de isopropilo	409,4	**	--
4-(3-(metilcarbamoil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)piperazina-1-carboxilato de isopropilo	346,4	--	**
4-(3-(piridin-4-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)piperazina-1-carboxilato de isopropilo	366,4	**	--
4-(3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)piperazina-1-carboxilato de isopropilo	365,4	**	--
etil(2-((3-(3-metoxipiridin-4-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)etil)carbamato de isopropilo	398,5	**	--
etil(2-((3-(4-(metilcarbamoil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)etil)carbamato de isopropilo	424,5	**	--
isopropil(2-((3-(2-metoxifenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)etil)carbamato de isopropilo	411,5	**	--
isopropil(2-((3-(3-metoxipiridin-4-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)etil)carbamato de isopropilo	412,5	***	--
isopropil(2-((3-(4-(metilcarbamoil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)etil)carbamato de isopropilo	438,5	**	--

Compuesto	PM	Cl ₅₀ de EC	Cl ₅₀ de P81
isopropil(2-((3-(piridin-4-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)etil)carbamato de isopropilo	382,5	**	--
isopropil(2-((3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)etil)carbamato de isopropilo	381,5	**	--
metil(2-((3-(4-(metilcarbamoil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)etil)carbamato de isopropilo	410,5	**	--
metil(2-((3-(4-(pirrolidin-2-il)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)etil)carbamato de isopropilo	422,5	***	--
metil(2-((3-(tiazol-4-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)etil)carbamato de isopropilo	360,4	**	--
isopropil(2-((3-(3-metoxipiridin-4-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)etil)carbamato de metilo	384,4	***	--
N-((1R,2S)-2-aminociclohexil)-4-(6-(butilamino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)benzamida	406,5	**	--
N-(2-((3-(4-cianofenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)etil)-N,3,3-trimetilbutanamida	390,5	**	--
N-(2-((3-(4-cianofenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)etil)-N-metilpivalamida	376,5	**	--
N-(2-(ciclopentiloxi)etil)-3-(1H-pirazol-3-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina	312,4	*	**
N-(2-(ciclopentiloxi)etil)-3-(2-fluoropiridin-3-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina	341,4	*	***
N-(2-(ciclopentiloxi)etil)-3-(2-metoxipiridin-3-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina	353,4	**	--
N-(2-(ciclopentiloxi)etil)-3-(3-fluoropiridin-4-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina	341,4	**	--
N-(2-(ciclopentiloxi)etil)-3-(3-metoxifenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina	352,4	--	**
N-(2-(ciclopentiloxi)etil)-3-(3-metoxipiridin-4-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina	353,4	*	--
N-(2-(ciclopentiloxi)etil)-3-(4-(pirrolidin-2-il)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina	391,5	**	--
N-(2-(ciclopentiloxi)etil)-3-(4-metiltiofen-2-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina	342,5	--	**
N-(2-(ciclopentiloxi)etil)-3-(5-metoxipiridin-3-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina	353,4	**	***
N-(2-(ciclopentiloxi)etil)-3-(5-metiltiofen-2-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina	342,5	--	**
N-(2-(ciclopentiloxi)etil)-3-(piridin-2-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina	323,4	**	***
N-(2-(ciclopentiloxi)etil)-3-(tiofen-2-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina	328,4	--	***
N-(2-(ciclopentiloxi)etil)-3-(tiofen-3-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina	328,4	--	**
N-(2-(dietilamino)etil)-4-(6-((2-isobutoxi)etil)amino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)benzamida	452,6	**	--
N-(2-(dietilamino)etil)-4-(6-((2-isopropoxi)etil)amino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)benzamida	438,6	**	--
N-(2-(metilamino)etil)-4-(6-((3-(N-metilpivalamido)propil)amino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)benzamida	465,6	*	--
N-(2-(terc-butoxi)etil)-3-(3-metoxipiridin-4-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina	341,4	**	--
N-(2-(terc-butoxi)etil)-3-(4-(pirrolidin-2-il)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina	379,5	**	--
N-(2-aminoetil)-4-(6-((3-(terc-butoxi)propil)amino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)benzamida	410,5	*	--
N-(2-aminoetil)-4-(6-((3,3-dimetilbutil)amino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)benzamida	380,5	*	--
N-(2-aminoetil)-4-(6-((3-fenilpropil)amino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)benzamida	414,5	*	--

Compuesto	PM	Cl ₅₀ de EC	Cl ₅₀ de P81
N-(2-aminoetil)-4-(6-(butilamino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-2-metoxibenzamida	382,5	*	--
N-(2-aminoetil)-4-(6-(butilamino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-2-fluorobenzamida	370,4	**	--
N-(2-aminoetil)-4-(6-(butilamino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-3-fluorobenzamida	370,4	*	--
N-(2-aminoetil)-4-(6-(butilamino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)benzamida	352,4	*	--
N-(2-aminopropil)-4-(6-(butilamino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)benzamida	366,5	*	--
N-(2-etoxifenetil)-3-(3-metoxipiridin-4-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina	389,5	**	--
N-(2-isobutoxietil)-3-(2-metoxifenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina	340,4	*	--
N-(2-isobutoxietil)-3-(3-metoxipiridin-4-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina	341,4	**	--
N-(2-isobutoxietil)-3-(piridin-4-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina	311,4	*	--
N-(2-isopropoxietil)-3-(1H-pirazol-3-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina	286,3	*	--
N-(2-isopropoxietil)-3-(3-metoxipiridin-4-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina	327,4	***	--
N-(2-isopropoxietil)-3-(4-(pirrolidin-2-il)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina	365,5	**	--
N-(2-isopropoxietil)-3-(isotiazol-5-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina	303,4	**	--
N-(2-isopropoxietil)-3-(tiazol-4-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina	303,4	*	--
N-(3-((3-(4-(aminometil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)propil)-N-metilpivalamida	394,5	*	--
N-(3-(6-((2-(ciclopentiloxi)etil)amino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)fenil)acetamida	379,5	**	**
N-(3-(terc-butoxi)propil)-3-(3-metoxipiridin-4-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina	355,4	*	--
N-(3,3-dimetilbutil)-3-(4-((2-(metilamino)etoxi)metil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina	381,5	**	--
N-(3,3-dimetilbutil)-3-(4-(pirrolidin-2-il)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina	363,5	*	--
N-(3-aminopropil)-4-(6-(butilamino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)benzamida	366,5	*	--
N-(3-fluoropropil)-3-(4-(pirrolidin-2-il)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina	339,4	**	--
N-(3-fenilpropil)-3-(4-(pirrolidin-2-il)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina	397,5	*	--
N-(4-(2-aminoetoxi)fenil)-6-(butilamino)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxamida	368,4	*	--
N-(4-(aminometil)fenil)-6-(butilamino)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxamida	338,4	*	--
N-(ciclopentilmetil)-3-(3-metoxipiridin-4-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina	323,4	**	--
N-(terc-butil)-4-(3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)piperazina-1-carboxamida	378,5	**	***
N,N-dimetil-3-(6-(4-(pirrolidina-1-carbonil)piperazin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)benzamida	447,5	**	***
N1-(3-(4-(aminometil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)-N2-metil-N2-feniletane-1,2-diamina	372,5	**	--
N1-(3-(4-(aminometil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)-N3-metil-N3-fenilpropane-1,3-diamina	386,5	**	--
N1-(3-(5-(aminometil)tiofen-2-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)-N3-metil-N3-fenilpropane-1,3-diamina	392,5	*	--
N1-(4-(6-((3,3-dimetilbutil)amino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)benzil)etane-1,2-diamina	366,5	*	--
N1-(4-(6-(butilamino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)benzil)etane-1,2-diamina	338,4	*	--
N1-(4-(6-(butilamino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)benzil)propane-1,3-diamina	352,5	*	--

Compuesto	PM	Cl ₅₀ de EC	Cl ₅₀ de P81
N-butil-3-(1H-pirazol-3-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina	256,3	**	--
N-butil-3-(2,4-dimetiltiazol-5-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina	301,4	**	--
N-butil-3-(3-metoxipiridin-4-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina	297,4	**	--
N-butil-3-(4-(((tetrahidrofuran-2-il)metil)amino)metil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina	379,5	*	--
N-butil-3-(4-(((2-metoxietil)amino)metil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina	353,5	*	--
N-butil-3-(4-(((ciclopropilmetil)amino)metil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina	349,5	*	--
N-butil-3-(4-(((isopropilamino)metil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina	337,5	*	--
N-butil-3-(4-(((propilamino)metil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina	337,5	*	--
N-butil-3-(4-(((terc-butilamino)metil)-2-fluorofenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina	369,5	*	--
N-butil-3-(4-(((terc-butilamino)metil)-3-fluorofenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina	369,5	**	--
N-butil-3-(4-(pirrolidin-2-il)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina	335,4	*	--
N-butil-3-(isoindolin-5-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina	307,4	*	--
N-butil-3-(isoquinolin-6-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina	317,4	**	--
N-ciclohexil-3-(3-metoxipiridin-4-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina	323,4		***
N-isobutil-3-(3-(3-metoxipiridin-4-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)benzamida	401,5	**	--
N-isobutil-3-(3-(4-(metilcarbamoil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)benzamida	427,5	**	--
N-isopentil-3-(3-metoxipiridin-4-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina	311,4	**	--
N-isopropil-4-(3-(2-metoxifenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)-N-metilpiperazina-1-carboxamida	408,5	**	***
N-isopropil-4-(3-(2-metoxifenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)piperazina-1-carboxamida	394,5	*	***
N-isopropil-4-(3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)piperazina-1-carboxamida	364,4	**	***
N-metil-4-(6-((2-(trifluorometoxi)fenetil)amino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)benzamida	455,4	***	--
N-pentil-3-(4-(pirrolidin-2-il)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina	349,5	*	--
piperidin-1-il(4-(3-(piridin-2-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)piperazin-1-il)metanona	391,5	**	***
isopropil(2-((3-(3-metoxipiridin-4-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)etil)carbamato de propilo	412,5	*	--
4-(3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)piperazina-1-carbotioate S-isopropilo	381,5	*	***
(1-(3-(2-metoxifenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)pirrolidin-3-il)(metil)carbamato de terc-butilo	423,5	*	***
(1-(3-(2-metoxipiridin-3-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)pirrolidin-3-il)(metil)carbamato de terc-butilo	424,5	**	***
(1-(3-(2-metoxipiridin-3-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)azetidid-3-il)(metil)carbamato de terc-butilo	410,5	--	*
(2-((3-(2-aminopiridin-4-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)etil)(metil)carbamato de terc-butilo	383,4	***	--
(2-((3-(2-fluorofenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)etil)(metil)carbamato de terc-butilo	385,4	**	--

Compuesto	PM	Cl ₅₀ de EC	Cl ₅₀ de P81
(2-((3-(2-fluoropiridin-4-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)etil)(metil)carbamato de terc-butilo	386,4	**	--
(2-((3-(2-metoxifenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)etil)(metil)carbamato de terc-butilo	397,5	**	--
(2-((3-(3-carbamoilfenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)etil)(metil)carbamato de terc-butilo	410,5	**	--
(2-((3-(3-metoxifenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)etil)(metil)carbamato de terc-butilo	397,5	**	--
(2-((3-(3-metoxipiridin-4-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)etil)(metil)carbamato de terc-butilo	398,5	*	--
(2-((3-(4-(aminometil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)etil)carbamato de terc-butilo	382,5	**	--
(2-((3-(4-(cianometil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)etil)(metil)carbamato de terc-butilo	406,5	**	--
(2-((3-(4-carbamoilfenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)etil)(metil)carbamato de terc-butilo	410,5	**	***
(2-((3-(4-carbamoilfenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)etil)(isopropil)carbamato de terc-butilo	438,5	***	--
(2-((3-(4-cianofenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)etil)(metil)carbamato de terc-butilo	392,5	**	--
(2-((3-(5-acetiltiofen-2-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)etil)(metil)carbamato de terc-butilo	415,5	***	--
(3-((3-(4-(aminometil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)propil)(metil)carbamato de terc-butilo	410,5	**	--
(3-((3-(5-acetiltiofen-2-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)propil)(metil)carbamato de terc-butilo	429,5	**	--
2-2-((3-(4-(aminometil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)etil)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo	436,5	***	--
2-2-((3-(4-carbamoilfenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)etil)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo	450,5	**	--
4-(3-(3-metoxipiridin-4-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo	410,5	***	--
4-(3-cloroimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo	337,8	**	--
4-(3-yodoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo	429,3	**	***
4-(3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo	379,5	**	***
isopropil(2-((3-(3-metoxipiridin-4-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)etil)carbamato de terc-butilo	426,5	**	--
metil(1-(3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)pirrolidin-3-il)carbamato de terc-butilo	393,5	**	**
metil(2-((3-(4-(metilcarbamoil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)etil)carbamato de terc-butilo	424,5	**	--
metil(2-((3-(4-(pirrolidin-2-il)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)etil)carbamato de terc-butilo	436,5	***	--
metil(2-((3-(piridin-4-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)etil)carbamato de terc-butilo	368,4	**	--
metil(2-((3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)etil)carbamato de terc-butilo	367,4	**	--

5.4.6. Datos in vitro de los inhibidores a base de pirazolo[1,5-a]pirimidina

5 Se proporcionan a continuación datos *in vitro* obtenidos para diversos compuestos de la invención en la Tabla 1, en la que "PM" significa peso molecular, "Ensayo P81" se refiere al ensayo de placa de filtro P81 descrito anteriormente, "EC" se refiere al ensayo en células HEK281 descrito anteriormente, "--" significa que no se obtuvieron resultados para el ensayo dado, "*" significa inferior o igual a 1,0 µM, "**" significa un valor inferior o igual a 0,1 µM y "*" significa inferior o igual a 0,01 µM.

Tabla 1

Compuesto	PM	CI ₅₀ de EC	CI ₅₀ de P81
(4-(3-(2-metoxipiridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)piperazin-1-il)(pirrolidin-1-il)metanona	407,5	**	***
(S)-1-(2-(((3-(2-metoxifenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)amino)metil)pirrolidin-1-il)butan-1-ona	393,5	**	***
(S)-1-(2-(((3-(2-metoxifenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)amino)metil)pirrolidin-1-il)-3,3-dimetilbutan-1-ona	421,5	***	***
(S)-1-(3,3-dimetilbutil)-5-(((3-(2-etoxifenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)amino)metil)pirrolidin-2-ona	435,6	**	***
(S)-1-(3,3-dimetilbutil)-5-(((3-(2-metoxifenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)amino)metil)pirrolidin-2-ona	421,5	***	***
(S)-1-(3,3-dimetilbutil)-5-(((3-(2-metoxipiridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)amino)metil)pirrolidin-2-ona	422,5	**	***
(S)-1-(3,3-dimetilbutil)-5-(((3-(3-metoxipiridin-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)amino)metil)pirrolidin-2-ona	422,5	**	***
(S)-1-(3,3-dimetilbutil)-5-(((3-fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)amino)metil)pirrolidin-2-ona	391,5	--	***
(S)-2-(((3-bromopirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)amino)metil)-N-(terc-butil)pirrolidina-1-carboxamida	395,3	***	***
(S)-2-ciclopropil-N-metil-N-(1-(3-(piridin-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)pirrolidin-3-il)acetamida	376,5	--	**
(S)-3,3,3-trifluoro-1-(2-(((3-(2-metoxifenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)amino)metil)pirrolidin-1-il)propan-1-ona	433,4	**	***
(S)-3,3,3-trifluoro-1-(2-(((3-(piridin-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)amino)metil)pirrolidin-1-il)propan-1-ona	404,4	**	***
(S)-3,3,3-trifluoro-N-(1-(3-(2-metoxifenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)pirrolidin-3-il)-N-metilpropanamida	433,4	--	**
(S)-3,3,3-trifluoro-N-(1-(3-(2-metoxipiridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)pirrolidin-3-il)-N-metilpropanamida	434,4	***	***
(S)-3,3,3-trifluoro-N-metil-N-(1-(3-(piridin-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)pirrolidin-3-il)propanamida	404,4	***	***
(S)-5-(((3-bromopirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)amino)metil)-1-(3,3-dimetilbutil)pirrolidin-2-ona	394,3	**	***
2-(((3-(2-metoxifenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)amino)metil)pirrolidina-1-carboxilato de (S)-etilo	395,5	***	***
(1-(3-(2-metoxifenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)pirrolidin-3-il)(metil)carbamato de (S)-isopropilo	409,5	--	**
(1-(3-(2-metoxipiridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)pirrolidin-3-il)(metil)carbamato de (S)-isopropilo	410,5	--	**

Compuesto	PM	Cl ₅₀ de EC	Cl ₅₀ de P81
2-(((3-(2-metoxifenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)amino)metil)pirrolidina-1-carboxilato de (S)-isopropilo	409,5	***	***
metil(1-(3-(piridin-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)pirrolidin-3-il)carbamato de (S)-isopropilo	380,4	--	*
metil(1-(3-(piridin-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)pirrolidin-3-il)carbamato de (S)-isopropilo	380,4	--	**
2-(((3-(2-metoxifenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)amino)metil)pirrolidina-1-carboxilato de (S)-metilo	381,4	**	***
(S)-N-(1-(3-(2-metoxifenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)pirrolidin-3-il)-N-metilbutiramida	393,5	*	***
(S)-N-(1-(3-(2-metoxipiridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)pirrolidin-3-il)-N-metilbutiramida	394,5	*	***
(S)-N-(1-(3-bromopirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)pirrolidin-3-il)-3,3,3-trifluoro-N-metilpropanamida	406,2	--	**
(S)-N-(1-(3-bromopirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)pirrolidin-3-il)-N-metilpirrolidina-1-carboxamida	393,3	--	**
(S)-N-(terc-butil)-2-(((3-(2-metoxifenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)amino)metil)pirrolidina-1-carboxamida	422,5	**	***
(S)-N-metil-N-(1-(3-(piridin-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)pirrolidin-3-il)butiramida	364,4	--	*
(1-(3-(2-metoxifenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)pirrolidin-3-il)(metil)carbamato de (S)-terc-butilo	423,5	**	***
2-(((3-(2-(metoximetil)fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)amino)metil)pirrolidina-1-carboxilato de (S)-terc-butilo	437,5	**	***
2-(((3-(2-etilfenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)amino)metil)pirrolidina-1-carboxilato de (S)-terc-butilo	421,5	**	***
2-(((3-(2-hidroxifenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)amino)metil)pirrolidina-1-carboxilato de (S)-terc-butilo	409,5	**	***
2-(((3-(2-isopropoxifenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)amino)metil)pirrolidina-1-carboxilato de (S)-terc-butilo	451,6	***	***
2-(((3-(2-metoxifenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)amino)metil)pirrolidina-1-carboxilato de (S)-terc-butilo	423,5	***	--
2-(((3-(3-metoxifenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)amino)metil)pirrolidina-1-carboxilato de (S)-terc-butilo	423,5	***	***
2-(((3-(4-(aminometil)fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)amino)metil)pirrolidina-1-carboxilato de (S)-terc-butilo	422,5	***	***
2-(((3-(4-carbamoilfenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)amino)metil)pirrolidina-1-carboxilato de (S)-terc-butilo	436,5	*	***
2-(((3-(4-metoxifenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)amino)metil)pirrolidina-1-carboxilato de (S)-terc-butilo	423,5	***	***
2-(((3-(4-metoxipiridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)amino)metil)pirrolidina-1-carboxilato de (S)-terc-butilo	424,5	***	***
2-(((3-(piridin-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)amino)metil)pirrolidina-1-carboxilato de (S)-terc-butilo	394,5	***	--

Compuesto	PM	Cl ₅₀ de EC	Cl ₅₀ de P81
2-(((3-(piridin-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)amino)metil)pirrolidina-1-carboxilato de (S)-terc-butilo	394,5	***	--
2-(((3-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)amino)metil)pirrolidina-1-carboxilato de (S)-terc-butilo	385,4	**	***
2-(((3-yodopirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)amino)metil)pirrolidina-1-carboxilato de (S)-terc-butilo	443,3	**	--
2-(((3-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)amino)metil)pirrolidina-1-carboxilato de (S)-terc-butilo	393,5	**	***
metil(1-(3-(2-metilpiridin-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)pirrolidin-3-il)carbamato de (S)-terc-butilo	408,5	**	***
metil(1-(3-(piridin-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)pirrolidin-3-il)carbamato de (S)-terc-butilo	394,5	--	*
1-(4-(3-(2-metoxipiridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)piperazin-1-il)-3-metilbutan-1-ona	394,5	**	***
4-(3-(2-metoxipiridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)piperazina-1-carboxilato de 2,2,2-trifluoroetilo	436,4	***	***
4-(3-(2-metoxipiridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)piperazina-1-carboxilato de 2-fluoroetilo	400,4	***	***
4-(3-(2-metoxifenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)piperazina-1-carboxilato de 2-metoxietilo	411,5	--	***
4-(3-(2-metoxipiridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)piperazina-1-carboxilato de 2-metoxietilo	412,4	**	***
3-(2-metoxipiridin-3-il)-N-(4,4,4-trifluorobutil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-amina	351,3	**	***
3-(3-metoxipiridin-4-il)-N-(2-(trifluorometoxi)fenetil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-amina	429,4	***	--
3-(4-(aminometil)fenil)-N-(2-(ciclopentiloxi)etil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-amina	351,4	**	--
3-(4-(aminometil)fenil)-N-(2-(neopentiloxi)etil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-amina	353,5	**	--
3-(4-(aminometil)fenil)-N-(2-(terc-butoxi)etil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-amina	339,4	**	--
3-(4-(aminometil)fenil)-N-(2-(trifluorometoxi)fenetil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-amina	427,4	***	--
3-(4-(aminometil)fenil)-N-(2-metoxietil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-amina	297,4	**	--
3-(4-(aminometil)fenil)-N-(3-(ciclopentiloxi)propil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-amina	365,5	**	--
3-(4-(aminometil)fenil)-N-butilpirazolo[1,5-a]pirimidin-5-amina	295,4	**	--
3-(4-metoxipiridin-3-il)-N-(2-(trifluorometoxi)fenetil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-amina	429,4	**	--
3-bromo-N-((1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-2-il)metil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-amina	378,2	**	***
3-bromo-N-(3-(ciclopentiloxi)propil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-amina	339,2	*	--
4-(5-(butilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-N-(2-(metilamino)etil)benzamida	366,5	**	--
5-(4-(isobutilsulfonil)piperazin-1-il)-3-(2-metoxipiridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina	430,5		**

Compuesto	PM	Cl ₅₀ de EC	Cl ₅₀ de P81
4-(3-(2-metoxipiridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)piperazina-1-carboxilato de ciclopentilo	422,5	***	***
4-(3-(2-etoxipiridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)piperazina-1-carboxilato de etilo	396,4	***	***
4-(3-(2-metoxipiridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)piperazina-1-carboxilato de etilo	382,4	**	***
5-(4-(isopropoxicarbonil)piperazin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de etilo	361,4		**
metil(2-((3-(4-(metilcarbamoil)fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)amino)etil)carbamato de etilo	396,4	**	--
(2-((3-(4-carbamoilfenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)amino)etil)(metil)carbamato de isobutilo	410,5	***	--
metil(2-((3-(4-(metilcarbamoil)fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)amino)etil)carbamato de isobutilo	424,5	*	--
(1-(3-(2-metoxipiridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)azetid-3-il)(metil)carbamato de isopropilo	396,4	--	**
(2-((3-(3-metoxipiridin-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)amino)etil)(metil)carbamato de isopropilo	384,4	***	--
(2-((3-(4-(aminometil)fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)amino)etil)(metil)carbamato de isopropilo	382,5	**	--
(2-((3-(4-carbamoilfenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)amino)etil)(metil)carbamato de isopropilo	396,4	***	--
(2-((3-(4-metoxipiridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)amino)etil)(metil)carbamato de isopropilo	384,4	**	--
4-(3-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)piperazina-1-carboxilato de isopropilo	397,5	--	**
4-(3-(1-isobutil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)piperazina-1-carboxilato de isopropilo	411,5	--	**
4-(3-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)piperazina-1-carboxilato de isopropilo	396,4	**	***
4-(3-(2-(metoximetil)fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)piperazina-1-carboxilato de isopropilo	409,5	--	*
4-(3-(2-(metiltio)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)piperazina-1-carboxilato de isopropilo	412,5	--	**
4-(3-(2,6-dimetoxipiridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)piperazina-1-carboxilato de isopropilo	426,5	***	***
4-(3-(2-aminopiridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)piperazina-1-carboxilato de isopropilo	381,4	--	**
4-(3-(2-cloropiridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)piperazina-1-carboxilato de isopropilo	400,9	*	**
4-(3-(2-etoxipiridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)piperazina-1-carboxilato de isopropilo	410,5	**	***
4-(3-(2-fluoropiridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)piperazina-1-carboxilato de isopropilo	384,4	**	***
4-(3-(2-hidroxipiridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)piperazina-1-carboxilato de isopropilo	382,4	**	***

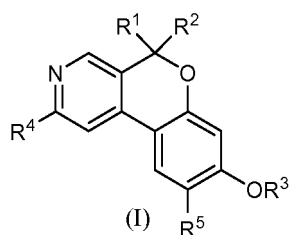
Compuesto	PM	Cl ₅₀ de EC	Cl ₅₀ de P81
4-(3-(2-isopropoxipiridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)piperazina-1-carboxilato de isopropilo	424,5	**	***
4-(3-(2-metoxi-5-metilpiridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)piperazina-1-carboxilato de isopropilo	410,5	***	***
4-(3-(2-metoxi-6-metilpiridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)piperazina-1-carboxilato de isopropilo	410,5	**	***
4-(3-(2-metoxifenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)piperazina-1-carboxilato de isopropilo	395,5	--	***
4-(3-(2-metoxipiridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)piperazina-1-carboxilato de isopropilo	396,4	--	***
4-(3-(2-metoxipiridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)-5,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de isopropilo	393,4	***	***
4-(3-(2-metoxipiridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)-3-oxopiperazina-1-carboxilato de isopropilo	410,4	***	***
4-(3-(2-metoxipiridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)-2,2-dimetilpiperazina-1-carboxilato de isopropilo	424,5	--	**
4-(3-(2-metilpiridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)piperazina-1-carboxilato de isopropilo	380,4	--	**
4-(3-(3,6-dimetoxipiridazin-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)piperazina-1-carboxilato de isopropilo	427,5	***	***
4-(3-(3-etoxifenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)piperazina-1-carboxilato de isopropilo	409,5	--	***
4-(3-(3-fluoro-2-metoxifenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)piperazina-1-carboxilato de isopropilo	413,4	--	**
4-(3-(3-metoxipiridin-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)piperazina-1-carboxilato de isopropilo	396,4	--	*
4-(3-(3-metoxipiridin-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)piperazina-1-carboxilato de isopropilo	396,4	**	***
4-(3-(4-fluoropiridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)piperazina-1-carboxilato de isopropilo	384,4	--	**
4-(3-(4-metoxipiridin-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)piperazina-1-carboxilato de isopropilo	396,4	--	***
4-(3-(4-metoxipiridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)piperazina-1-carboxilato de isopropilo	396,4	**	***
4-(3-(5-fluoro-2-metoxifenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)piperazina-1-carboxilato de isopropilo	413,4	***	***
4-(3-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)piperazina-1-carboxilato de isopropilo	414,4	**	***
4-(3-(5-fluoropiridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)piperazina-1-carboxilato de isopropilo	384,4	--	***
4-(3-(5-metoxipiridin-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)piperazina-1-carboxilato de isopropilo	396,4	***	***
4-(3-(5-metoxipiridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)piperazina-1-carboxilato de isopropilo	396,4	**	***

Compuesto	PM	Cl ₅₀ de EC	Cl ₅₀ de P81
4-(3-(6-fluoropiridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)piperazina-1-carboxilato de isopropilo	384,4	--	**
4-(3-(6-metoxipiridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)piperazina-1-carboxilato de isopropilo	396,4	*	***
4-(3-(etilcarbamoil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)piperazina-1-carboxilato de isopropilo	360,4	--	**
24-(3-(isopropilcarbamoil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)piperazina-1-carboxilato de isopropilo	374,4	--	*
4-(3-(metilcarbamoil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)piperazina-1-carboxilato de isopropilo	346,4	--	**
4-(3-(pirazin-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)piperazina-1-carboxilato de isopropilo	367,4	--	**
4-(3-(piridin-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)piperazina-1-carboxilato de isopropilo	366,4	**	***
4-(3-(piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)piperazina-1-carboxilato de isopropilo	366,4	--	***
4-(3-(piridin-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)piperazina-1-carboxilato de isopropilo	366,4	**	***
4-(3-(pirimidin-5-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)piperazina-1-carboxilato de isopropilo	367,4	--	**
4-(3-isopropilpirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)piperazina-1-carboxilato de isopropilo	331,4	--	**
4-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)piperazina-1-carboxilato de isopropilo	289,3	--	***
metil(2-((3-(4-((2-(metilamino)etil)carbamoil)fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)amino)etil)carbamato de isopropilo	453,5	**	--
metil(2-((3-(4-(metilcarbamoil)fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)amino)etil)carbamato de isopropilo	410,5	***	--
metil(2-((3-(4-(pirrolidin-2-il)fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)amino)etil)carbamato de isopropilo	422,5	***	--
4-(3-(2-metoxipiridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)piperazina-1-carboxilato de metilo	368,4	**	**
N-(2-(ciclopentiloxi)etil)-3-(3-metoxipiridin-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-amina	353,4	**	--
N-(2-(terc-butoxi)etil)-3-(3-metoxipiridin-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-amina	341,4	**	--
N-(2-aminoetil)-4-(5-((2-metoxietil)amino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)benzamida	354,4	*	--
N-(2-aminoetil)-4-(5-((3,3-dimetilbutil)amino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)benzamida	380,5	*	--
N-(2-aminoetil)-4-(5-(butilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)benzamida	352,4	**	--
N-(2-metoxietil)-3-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-5-amina	268,3	*	--
N-(3-(2-metoxipiridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)-N-(4,4,4-trifluorobutil)acetamida	393,4	--	*
N-(3-(ciclopentiloxi)propil)-3-(3-metoxipiridin-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-amina	367,4	**	--
N-(terc-butil)-4-(3-(2-metoxipiridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)piperazina-1-carboxamida	409,5	**	***
N-(terc-butil)-4-(3-(2-metoxipiridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)-N-metilpiperazina-1-carboxamida	423,5	**	***
N-isopropil-4-(3-(2-metoxipiridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)piperazina-1-carboxamida	395,5	***	***

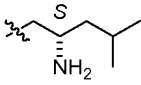
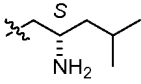
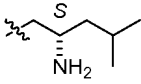
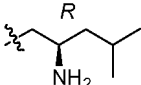
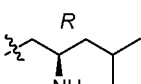
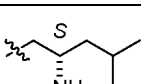
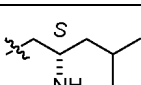
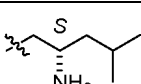
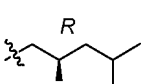
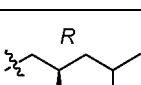
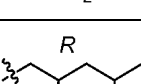
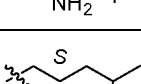
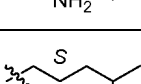
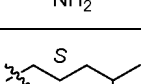
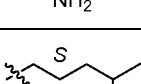
Compuesto	PM	Cl ₅₀ de EC	Cl ₅₀ de P81
N-isopropil-4-(3-(2-metoxipiridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)-N-metilpiperazina-1-carboxamida	409,5	**	***
(1-(3-(2-metoxipiridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)azetidín-3-il)(metil)carbamato de terc-butilo	410,5	--	*
(2-((3-(3-metoxipiridin-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)amino)etil)(metil)carbamato de terc-butilo	398,5	***	--
(2-((3-(4-carbamoilfenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)amino)etil)(metil)carbamato de terc-butilo	410,5	***	--
(2-(4-(5-((2-metoxietil)amino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)benzamido)etil)carbamato de terc-butilo	454,5	*	--
4-(3-(2-metoxipiridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo	410,5	***	***
4-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)-5,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de terc-butilo	300,4	--	**
metil(2-((3-(4-(metilcarbamoil)fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)amino)etil)carbamato de terc-butilo	424,5	***	--

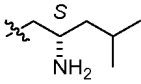
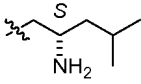
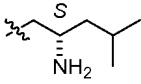
5.4.7. Datos in vitro de los inhibidores a base de aril éter

5 Los ensayos Caliper y de HEK281 descritos anteriormente se usaron para obtener datos *in vitro* para diversos compuestos a base de aril éter:



R ¹	R ²	R ⁴	R ⁵	R ³	Cl ₅₀ de Caliper (nM)	Cl ₅₀ de EC
H	H	H	H		c	
H	H	H	H		293	
H	H	H	H		d	
H	H	H	H		c	
H	H	H	H		3,3	8,4

R ¹	R ²	R ⁴	R ⁵	R ³	Cl ₅₀ de Caliper (nM)	Cl ₅₀ de EC
Me	H	H	H		4,9	
Me	H	H	H		c	25
H	Me	H	H		c	b
Me	H	H	H		c	>300
H	Me	H	H		c	
Cic-Pr	H	H	H		c	c
Cic-Pr	H	H	H		d	
H	Cic-Pr	H	H		b	18
Cic-Pr	H	H	H		d	
Cic-Pr	H	H	H		d	d
H	Cic-Pr	H	H		d	d
Et	H	H	Et		c	18
Et	H	H	H		c	c
H	Et	H	H		12	56
=0		H	H		c	c

R ¹	R ²	R ⁴	R ⁵	R ³	Cl ₅₀ de Caliper (nM)	Cl ₅₀ de EC
H	H	NHAc	H		c	c
H	H	NH ₂	H		b	b
H	H	H	Br		0,86	2,5

donde: a = < 1 nM; b = 1-10 nM; c = 10-100 nM; d = 100-1000 nM.

5.4.8. Efectos farmacológicos

- 5 Los estudios en ratones inactivados para AAK1 demostraron que la alteración del gen AAK1 afecta a la respuesta al dolor según se mide usando el ensayo de la pata con formol. Véase el ejemplo 5.4.1, anteriormente. Se usó el mismo ensayo para confirmar que la administración de un inhibidor de AAK1 también puede afectar a la respuesta al dolor.
- 10 Los ratones se evaluaron para determinar la nocicepción con analizadores de nocicepción automáticos (adquiridos del laboratorio Ozaki en la Universidad de California, San Diego). Se colocó una banda de metal alrededor de la pata trasera izquierda de cada ratón con pegamento de contacto 30 minutos antes del ensayo. Después del periodo de aclimatación de 30 minutos, se inyectaron subcutáneamente 20 µl de formol al 5 % en la superficie dorsal de la pata trasera izquierda. Los ratones se alojaron individualmente en cámaras cilíndricas durante 45 minutos. Se preparó solución fresca de formol al 5 % diluyendo formaldehído (Formalde-fresh al 20 %, Fisher Scientific, Fair Lawn, NJ) con agua destilada. Se administraron compuestos de investigación 30 minutos antes de la inyección de formol.
- 15

20 Un ordenador registró sacudidas por minuto, sacudidas totales para la Fase I (fase aguda = primeros 8 minutos) y sacudidas totales para la Fase II (fase tónica = tiempo entre minutos los 20-40) a través de un campo electromagnético. Véase Yaksh TL, Ozaki G, McCumber D, Rathbun M, Svensson C, Malkmus S, Yaksh MC. *An automated flinch detecting system for use in the formalin nociceptive bioassay. J Appl Physiol.*, 2001; 90:2386-402..

25 Se sometieron a ensayo compuestos de la invención a diferentes dosis. Se usaron gabapentina y pregabalina como controles positivos. Se muestran resultados a continuación en la Tabla 2, en la que "*" significa un efecto igual o superior al 50 por ciento del de la gabapentina a 200 mpk, "**" significa un efecto igual o superior al 100 por ciento del de la gabapentina a 200 mpk, "sc" significa administración por vía subcutánea, "ip" significa administración por vía intraperitoneal y "vo" significa administración por vía oral.

Tabla 2

Compuesto	Dosis (mpk)	Efecto
Gabapentina	50 sc	*
Gabapentina	200 sc	**
Pregabalina	50 sc	*
(1-(3-(2-metoxipiridin-3-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)pirrolidin-3-il)(metil)carbamato de (S)-isopropilo	10 vo	*
(1-(3-(2-metoxipiridin-3-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)pirrolidin-3-il)(metil)carbamato de (S)-isopropilo	30 vo	**
(1-(3-(2-metoxipiridin-3-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)pirrolidin-3-il)(metil)carbamato de (S)-isopropilo	60 vo	**
2-(((3-(4-(aminometil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)metil)pirrolidina-1-carboxilato de (S)-terc-butilo	60 sc	**

Compuesto	Dosis (mpk)	Efecto
2-(((3-bromoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)metil)pirrolidina-1-carboxilato de (S)-terc-butilo	30 sc	**
2-(((3-bromoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)metil)pirrolidina-1-carboxilato de (S)-terc-butilo	60 sc	**
3-(4-(1H-tetrazol-5-il)fenil)-N-butylimidazo[1,2-b]piridazin-6-amina	60 ip	**
3-(4-(aminometil)fenil)-N-(2-(ciclopentiloxi)etil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina	60 sc	**
3-(4-(aminometil)fenil)-N-(2-(ciclopentiloxi)etil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina	100 sc	**
3-(4-(aminometil)fenil)-N-(2-(terc-butoxi)etil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina	60 sc	**
3-(4-(aminometil)fenil)-N-(3-(terc-butoxi)propil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina	60 sc	**
3-(4-(aminometil)fenil)-N-(3-fenilpropil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina	30 ip	**
4-(3-(2-metoxifenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)piperazina-1-carboxilato de isopropilo	30 sc	**
4-(3-(2-metoxifenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)piperazina-1-carboxilato de isopropilo	60 sc	**
N-(2-aminoetil)-4-(6-(butilamino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)benzamida	30 ip	**
(2-(((3-(4-carbamoilfenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)etil)(metil)carbamato de terc-butilo	100 vo	**
(2-(((3-(4-carbamoilfenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)etil)(metil)carbamato de terc-butilo	60 sc	**
2-(((3-(2-metoxifenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)amino)metil)pirrolidina-1-carboxilato de (S)-terc-butilo	10 sc	*
2-(((3-(2-metoxifenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)amino)metil)pirrolidina-1-carboxilato de (S)-terc-butilo	60 sc	*
2-(((3-(piridin-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)amino)metil)pirrolidina-1-carboxilato de (S)-terc-butilo	30 sc	**
4-(3-(2-metoxifenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)piperazina-1-carboxilato de isopropilo	30 sc	**
4-(3-(2-metoxipiridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)piperazina-1-carboxilato de isopropilo	10 vo	*
4-(3-(2-metoxipiridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)piperazina-1-carboxilato de isopropilo	30 vo	**
(R)-1-(5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-iloxi)-4-metilpentan-2-amina	10 sc	45 %
(R)-1-(5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-iloxi)-4-metilpentan-2-amina	30 sc	*

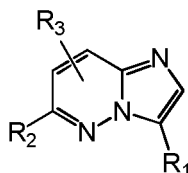
Estos resultados demuestran que pueden usarse inhibidores de AAK1 para tratar el dolor.

REIVINDICACIONES

1. Un inhibidor de la actividad de la cinasa 1 asociada a adaptador (AAK1) para su uso en el tratamiento o la gestión de la fibromialgia, en el que dicho inhibidor es un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en:

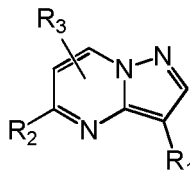
5

a) compuestos de fórmula:



10 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que: R₁ es R_{1A} o hidrocarbilo C₁₋₁₂ opcionalmente sustituido o heterocarbilo de 2-12 miembros, cuya sustitución opcional es con uno o más R_{1A}; cada R_{1A} es independientemente -OR_{1C}, -N(R_{1C})₂, -C(O)R_{1C}, -C(O)OR_{1C}, -C(O)N(R_{1C})₂, -N(R_{1C})C(O)OR_{1C}, ciano, halo o hidrocarbilo C₁₋₁₂ opcionalmente sustituido o heterocarbilo de 2-12 miembros, cuya sustitución opcional es con uno o más R_{1B}; cada R_{1B} es independientemente -OR_{1C}, -N(R_{1C})₂, -C(O)R_{1C}, -C(O)OR_{1C}, -C(O)N(R_{1C})₂, -N(R_{1C})C(O)OR_{1C}, ciano o halo; cada R_{1C} es independientemente hidrógeno o hidrocarbilo C₁₋₁₂ opcionalmente sustituido o heterocarbilo de 2-12 miembros, cuya sustitución opcional es con uno o más de ciano, halo o hidroxilo; R₂ es -NR_{2A}R_{2B}, en el que R_{2A} es hidrógeno y R_{2B} es hidrocarbilo C₁₋₁₂ opcionalmente sustituido o heterocarbilo de 2-12 miembros, cuya sustitución opcional es con uno o más R_{2C}; o R_{2A} y R_{2B} se toman juntos para formar un heterociclo de 4-7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R_{2C}; cada R_{2C} es independientemente -OR_{2D}, -N(R_{2D})₂, -C(O)R_{2D}, -C(O)OR_{2D}, -C(O)N(R_{2D})₂, -N(R_{2D})C(O)OR_{2D}, ciano, halo o hidrocarbilo C₁₋₁₂ opcionalmente sustituido o heterocarbilo de 2-12 miembros, cuya sustitución opcional es con uno o más R_{2D}; cada R_{2D} es independientemente hidrógeno o hidrocarbilo C₁₋₁₂ opcionalmente sustituido o heterocarbilo de 2-12 miembros, cuya sustitución opcional es con uno o más de ciano, halo o hidroxilo; y R₃ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más de ciano, halo o hidroxilo;

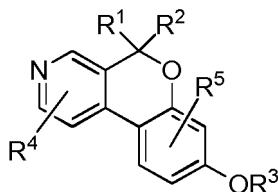
25 b) compuestos de fórmula:



30 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que: R₁ es R_{1A} o hidrocarbilo C₁₋₁₂ opcionalmente sustituido o heterocarbilo de 2-12 miembros, cuya sustitución opcional es con uno o más R_{1A}; cada R_{1A} es independientemente -OR_{1C}, -N(R_{1C})₂, -C(O)R_{1C}, -C(O)OR_{1C}, -C(O)N(R_{1C})₂, -N(R_{1C})C(O)OR_{1C}, ciano, halo o hidrocarbilo C₁₋₁₂ opcionalmente sustituido o heterocarbilo de 2-12 miembros, cuya sustitución opcional es con uno o más R_{1B}; cada R_{1B} es independientemente -OR_{1C}, -N(R_{1C})₂, -C(O)R_{1C}, -C(O)OR_{1C}, -C(O)N(R_{1C})₂, -N(R_{1C})C(O)OR_{1C}, ciano o halo; cada R_{1C} es independientemente hidrógeno o hidrocarbilo C₁₋₁₂ opcionalmente sustituido o heterocarbilo de 2-12 miembros, cuya sustitución opcional es con uno o más de ciano, halo o hidroxilo; R₂ es -NR_{2A}R_{2B}, en el que R_{2A} es hidrógeno y R_{2B} es hidrocarbilo C₁₋₁₂ opcionalmente sustituido o heterocarbilo de 2-12 miembros, cuya sustitución opcional es con uno o más R_{2C}; o R_{2A} y R_{2B} se toman juntos para formar un heterociclo de 4-7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R_{2C}; cada R_{2C} es independientemente -OR_{2D}, -N(R_{2D})₂, -C(O)R_{2D}, -C(O)OR_{2D}, -C(O)N(R_{2D})₂, -N(R_{2D})C(O)OR_{2D}, ciano, halo o hidrocarbilo C₁₋₁₂ opcionalmente sustituido o heterocarbilo de 2-12 miembros, cuya sustitución opcional es con uno o más R_{2D}; cada R_{2D} es independientemente hidrógeno o hidrocarbilo C₁₋₁₂ opcionalmente sustituido o heterocarbilo de 2-12 miembros, cuya sustitución opcional es con uno o más de ciano, halo o hidroxilo; y R₃ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más de ciano, halo o hidroxilo; y

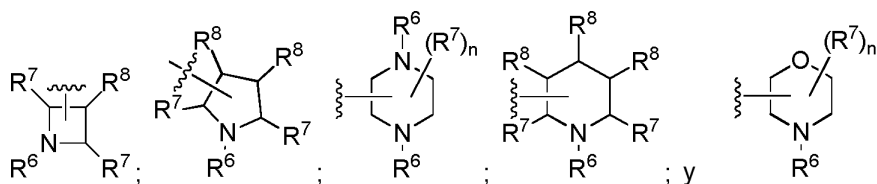
40 c) compuestos de fórmula:

45



y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que: R¹ y R² se seleccionan independientemente entre hidrógeno, cicloalquilo C₃₋₆ y alquilo C₁₋₃ en el que el alquilo C₁₋₃ está opcionalmente sustituido con

uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente entre alcoxi C₁-C₃, alquilamino C₁-C₃, amino, ciano, dialquilamino C₁-C₃, halo, e hidroxil; o R₁ y R₂ juntos son oxo; R₃ es alquilo C₁-C₃-Y o alquilo C₂-C₈, en el que el alquilo C₂-C₈ está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente entre alcoxi C₁-C₃, alquilamino C₁-C₃, alcoxil C₁-C₃-alquilamino C₂-C₃, amino, arilo, halo, haloalquilamino C₁-C₃, haloalquilcarbonilamino C₁-C₃, hidroxil, -NR^xR^y y cicloalquilo C₃-C₈, en el que el cicloalquilo además está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente entre alcoxi C₁-C₃, alquilo C₁-C₃, alquilamino C₁-C₃, alcoxil C₁-C₃-alquilamino C₂-C₃, amino, arilo, aril-alquilo C₁-C₃, halo, haloalquilo C₁-C₃, haloalquilamino C₁-C₃ e hidroxil; R⁴ se selecciona entre hidrógeno, alcoxi C₁-C₃, alcoxilcarbonilamino C₁-C₃, alquilo C₁-C₃, alquilamino C₁-C₃, alquilcarbonilamino C₁-C₃, amino, arilamino, arilcarbonilamino, cicloalquilamino C₃-C₆, cicloalquilcarbonilamino C₃-C₆, cicloalquiloxi C₃-C₆, halo, haloalcoxil C₁-C₃, haloalquilamino C₂-C₃, haloalquilcarbonilamino C₂-C₃ e hidroxil; R⁵ se selecciona entre hidrógeno, alquilo C₁-C₃, ciano, cicloalquilo C₃ y halo; R^x y R^y junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de tres a seis miembros; e Y se selecciona entre



en las que R⁶ se selecciona entre hidrógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆ y alquilcarbonilo C₁-C₆; n es 0, 1, 2 o 3; cada R⁷ se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁-C₆, arilo, aril-alquilo C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₆, halo y haloalquilo C₁-C₃; y cada R⁸ se selecciona independientemente entre hidrógeno, alcoxi C₁-C₃ e hidroxil.

20

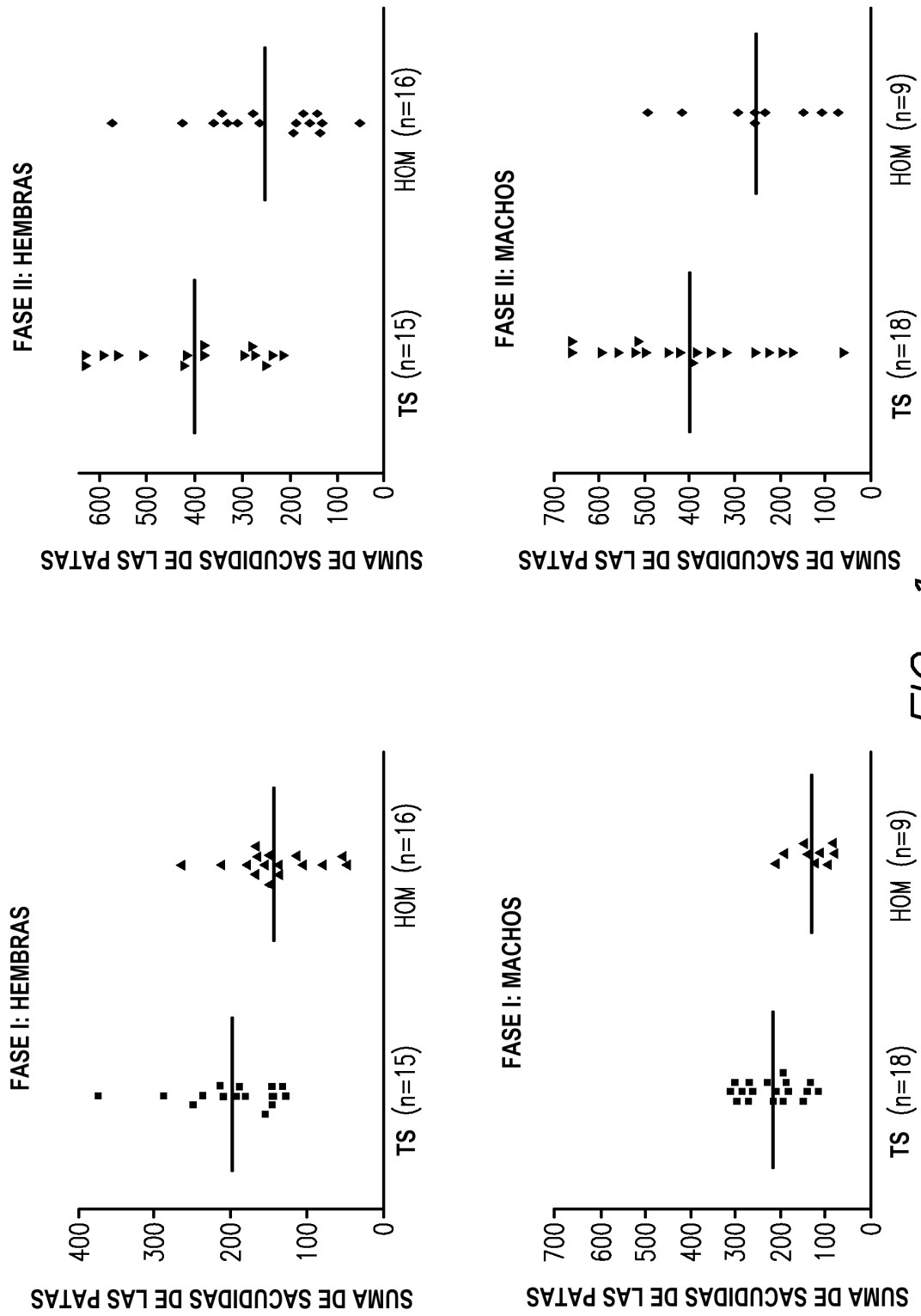


FIG. 1