

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 673 231**

51 Int. Cl.:

<b>C07D 519/00</b>	(2006.01)
<b>C07D 403/12</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/496</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/5025</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/506</b>	(2006.01)
<b>A61P 35/00</b>	(2006.01)
<b>A61P 35/02</b>	(2006.01)
<b>A61P 29/00</b>	(2006.01)
<b>A61P 17/06</b>	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.07.2013 PCT/CN2013/000897**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **06.02.2014 WO14019338**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.07.2013 E 13824937 (0)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.05.2018 EP 2880038**

54 Título: **Inhibidores de proteína cinasa**

30 Prioridad:  
**30.07.2012 US 201213561960**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**20.06.2018**

73 Titular/es:  
**ASTAR BIOTECH LLC (100.0%)  
800E. Leigh Street Suite 53 Virginia Biotech  
Center  
Richmond, VA 23219, US**

72 Inventor/es:  
**HUANG, HAIHONG;  
YU, CHUNRONG;  
ZHANG, DONGFENG y  
LI, PENG**

74 Agente/Representante:  
**MILTENYI, Peter**

Observaciones :

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes**

**ES 2 673 231 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

Inhibidores de proteína cinasa

**Campo de la invención**

5 La presente invención describe un derivado de alquinilo novedoso con actividad inhibitora sobre proteína cinasas y una composición farmacéutica para prevenir o tratar enfermedades que implican crecimiento celular anómalo.

**Antecedentes de la invención**

10 Las proteína cinasas son un grupo de enzimas para la fosforilación de grupos hidroxilo en restos de serina, treonina y tirosina de proteína. Son esenciales en la transducción de señales de factores de crecimiento que inducen crecimiento, diferenciación y proliferación celulares. Las proteína cinasas humanas pueden dividirse en tirosina proteína cinasas y serina/treonina proteína cinasas. Las tirosina proteína cinasas además pueden dividirse en cinasas receptoras y citoplasmáticas/no receptoras (Manning *et al.*, Science, 2002, 298, 1912). Las tirosina cinasas receptoras presentan dominios de superficie celular para interactuar con factores de crecimiento, y dominios citoplasmáticos para llevar a cabo la fosforilación de restos de tirosina. Como tal, un factor de crecimiento puede unirse a los sitios receptores de factores de crecimiento, desencadenando de ese modo la polimerización de la tirosina cinasa receptora, y la autofosforilación de los restos de tirosina en el citoplasma. Posteriormente, la fosforilación secuencial de proteínas de la subfamilia avanza como progresos de la transducción de señales, conduciendo a la sobreexpresión de factores de transcripción y, finalmente, cáncer. Una mutación o una sobreexpresión de determinadas proteína cinasas puede tener un impacto sobre la transducción de señales en una célula normal dando como resultado el desequilibrio de la homeostasis en el organismo. Por ejemplo, una transducción de señales continua puede conducir a cáncer, inflamación, síndromes metabólicos y enfermedades del SNC.

25 El gen de fusión *bcr/abl*, formado mediante reordenamiento de la región de agrupación de punto de rotura (*bcr*) en el cromosoma 22 con el protooncogén *c-abl* en el cromosoma 9, está presente en pacientes con LMC (leucemia mieloide crónica). El cromosoma que contiene el gen *bcr/abl* se denomina cromosoma Filadelfia (Nowell, J. Natl. Cancer Inst., 1960; 25:85). En el gen de fusión *bcr/abl*, la parte del gen *bcr* contiene dominios de oligomerización, y la parte del gen *abl* contiene dominios tirosina. Se ha informado de 3 formas principales (p190, p210 y p230 kDa) del gen *bcr/abl*, determinadas por los puntos de rotura del gen *bcr*. Gleevec (mesilato de imatinib, STI-571) es el primer agente anticancerígeno dirigido que fue desarrollado por Novartis y se sacó al mercado en 2002. Gleevec puede inhibir selectivamente *bcr/abl* al inhibir las tirosina cinasas de *abl*. Gleevec se usa habitualmente como tratamiento convencional para la LMC, pero la resistencia adquirida al Gleevec se convirtió en un grave problema. Hay diversos mecanismos que provocan la resistencia adquirida a Gleevec incluyendo amplificación del gen *bcr/abl*, pérdida del gen *bcr/abl*, mutaciones puntuales del gen *bcr/abl*. Entre ellos, el factor más importante que induce la resistencia adquirida a Gleevec es la mutación puntual T315I-*bcr/abl* dentro del dominio cinasa de *abl*. Se han aplicado múltiples esfuerzos creativos para superar la resistencia adquirida a Gleevec. Los fármacos recientemente sacados al mercado tales como nilotinib y dasatinib inhiben eficazmente muchas mutaciones puntuales de dominios cinasa de *abl* generados por la resistencia adquirida a Gleevec. Sin embargo, nilotinib y dasatinib no pueden inhibir las especies mutantes de T315I-*bcr/abl*.

40 Por tanto, hay varios intentos de desarrollar un medicamento que inhiba la mutación T315I-*bcr/abl*. Los factores de crecimiento endotelial vascular (VEGF) median una plétora de procesos biológicos en células endoteliales tales como supervivencia, proliferación, diferenciación, angiogénesis y migración celular. Los VEGF se producen principalmente por células endoteliales vasculares, hematopoyéticas y estromales en respuesta a hipoxia y tras la estimulación de factores de crecimiento tales como TGF, PDGF o interleucinas. Los VEGF se unen a sus receptores específicos de alta afinidad, VEGFR (VEGFR-1, 2 y 3). Cada isoforma de VEGF se une a un subconjunto particular de estos receptores conduciendo a la formación de homo y heterodímeros de receptor que activan rutas de señalización diferenciadas y ejecutan sus funciones biológicas tales como angiogénesis [Cébe-Suarez S, Zehnder-Fjällman A, Ballmer-Hofer K. Cell Mol Life Sci. Marzo de 2006; 63(5): 601-15]. La angiogénesis proporciona nutrientes, oxígeno a los tumores, y una vía para la diseminación de las células cancerosas. Por tanto, es esencial para la proliferación de células cancerosas y su diseminación. La angiogénesis en un organismo normal se equilibra mediante la regulación conjunta entre estimuladores angiogénicos y supresores angiogénicos. Sin embargo, en células cancerosas desequilibradas, el VEGFR se activa mediante factores de crecimiento tales como VEGF que tienen un gran efecto sobre las células endoteliales vasculares [Ann Hoeben, Bart Landuyt, Martin S. Highley, Hans Wildiers, Allan T. Van Oosterom y Ernst A. De Bruijn. Pharmacological Reviews. 2004 vol. 56(4): 549-580]. Están desarrollándose diversos inhibidores (moléculas sintéticas pequeñas) de las tirosina cinasas receptoras de VEGF, la mayoría de los cuales pueden usarse en tumores sólidos y para inhibir angiogénesis activada sólo en células cancerosas y tienen una enorme acción medicinal con efectos secundarios bastante bajos.

55 Zhou *et al.*, Chemical Biology and Drug Design, vol. 77, 2011, páginas 1-11 dan a conocer el fármaco ponatinib que es un inhibidor de cinasa. Wei-Sheng *et al.*, Medical Chemistry, vol. 53, 2010, 4701 dan a conocer el mismo compuesto y su uso en el tratamiento de LMC crónica. El documento WO2012089106 da a conocer derivados de alquino aromáticos como inhibidores de proteína cinasa.

**Sumario de la invención**

La presente invención se refiere a compuestos que tienen actividad inhibidora de proteína cinasa, y a unos compuestos farmacéuticamente activos valiosos para la terapia para tratar enfermedades de crecimiento celular anómalo, por ejemplo, tumores en pacientes de cáncer.

5 Realizaciones de la presente invención son:

1. El compuesto

N-(1,1-difluoro-2,3-dihidro-3-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-indan-6-il)-3-(2-(imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)etnil)-4-metilbenzamida,

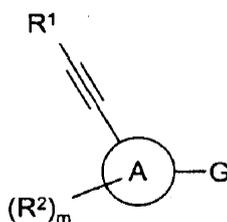
o una sal, hidrato, estereoisómero o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo

10 2. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto según la reivindicación 1, o una sal, hidrato, estereoisómero o solvato del mismo, y uno o más portadores y/o aditivos farmacéuticamente aceptables.

3. El compuesto según la reivindicación 1, o una sal, hidrato, estereoisómero o solvato del mismo, o una composición farmacéutica según la reivindicación 2, para su uso en la inhibición de proteína cinasa, preferiblemente, dicha proteína cinasa es Bcr-Abl.

15 4. El compuesto según la reivindicación 1, o una sal, hidrato, estereoisómero o solvato del mismo, o una composición farmacéutica según la reivindicación 2, para su uso en el tratamiento de cánceres o inflamación en un paciente humano que lo necesita.

La presente descripción ilustra compuestos de fórmula I, o una sal, isómero, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables de los mismos:



20

en la que,

el anillo A es un anillo de heterociclilo de 4 a 8 miembros que contiene 1-2 heteroátomos seleccionados de O, N y S, un anillo de heteroarilo de 5 a 10 miembros que contiene 1-3 heteroátomos seleccionados de O, N y S, o un anillo de arilo de 6 a 12 miembros, en el que el anillo de heterociclilo, anillo de heteroarilo y anillo de arilo están sustituidos

25 opcional e independientemente con  $(R^2)_m$ ;

$R^2$  es independientemente H, halógeno, CN,  $CH_2CN$ ,  $NO_2$ ,  $CF_3$ ,  $OCF_3$ ,  $NH_2$ , alquilo  $C_1-C_6$ , cicloalquilo  $C_3-C_6$ , OR, SR,  $NR^a S(O)_2 R^b$ ,  $(CR_2)_v-S(O)_p R^c$ ,  $C(O)OR^c$ ,  $NR^a C(O)R^d$ ,  $NR^a C(O)OR^d$ ,  $NR^e R^f$  o  $(CR^{g_2})_l-S(O)_2 R^c$ ;

$R^1$  es arilo, heteroarilo, heterociclilo, alquilo o cicloalquilo, en el que dicho arilo, heteroarilo, heterociclilo, alquilo y cicloalquilo están opcional e independientemente sustituidos con: halógeno, CN,  $CH_2CN$ ,  $NO_2$ ,  $CF_3$ ,  $OCF_3$ ,  $NH_2$ , alquilo  $C_1-C_6$ , cicloalquilo  $C_3-C_6$ , OR, SR,  $NR^a S(O)_2 R^b$ ,  $(CR_2)_v-S(O)_p R^c$ ,  $C(O)OR^c$ ,  $NR^a C(O)R^d$ ,  $NR^a C(O)OR^d$ ,  $NR^e R^f$ ,  $(CR^{g_2})_l-S(O)_2 R^c$ , arilo, heterociclilo o heteroarilo;

30

cada  $R^a$  es independientemente H, alquilo  $C_1-C_6$ , cicloalquilo, heteroarilo o arilo  $C_3-C_{10}$ , en el que dicho alquilo, cicloalquilo, heteroarilo y arilo están opcional e independientemente sustituidos con arilo, heteroarilo o heterociclilo;

cada  $R^b$  es independientemente alquilo  $C_1-C_6$ , cicloalquilo o arilo  $C_3-C_{10}$ , en el que dicho alquilo, cicloalquilo y arilo están opcional e independientemente sustituidos con de 1 a 3 grupos seleccionados de sustituyentes halo y cicloalquilo  $C_3-C_{10}$ ;

35

cada  $R^c$  es independientemente H, alquilo  $C_1-C_6$ , cicloalquilo, heteroarilo o arilo  $C_3-C_{10}$ , en el que dicho alquilo, cicloalquilo, heteroarilo y arilo están opcional e independientemente sustituidos con arilo, heteroarilo o heterociclilo;

cada  $R^d$  es independientemente H, alquilo o arilo  $C_1-C_6$ , en el que dicho alquilo y arilo están opcionalmente sustituidos con de 1 a 3 sustituyentes halo;

40

cada uno de  $R^e$  y  $R^f$  es independientemente alquilo  $C_1-C_6$ , o un heterociclilo de 4 a 8 miembros que contiene de 1 a 2 heteroátomos cada uno independientemente seleccionado de O, S o N, en el que dicho heterociclilo y alquilo están opcionalmente sustituidos con de 1 a 4 grupos seleccionados de grupos halo y alquilo;

cada R<sup>9</sup> es independientemente H, F, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, arilo o CF<sub>3</sub>, en el que dicho alquilo y arilo están opcional e independientemente sustituidos con de 1 a 3 grupos seleccionados de arilo, CF<sub>3</sub> y sustituyentes halo;

cada R es independientemente H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, en el que dicho alquilo y cicloalquilo están opcional e independientemente sustituidos con de 1 a 4 sustituyentes halo;

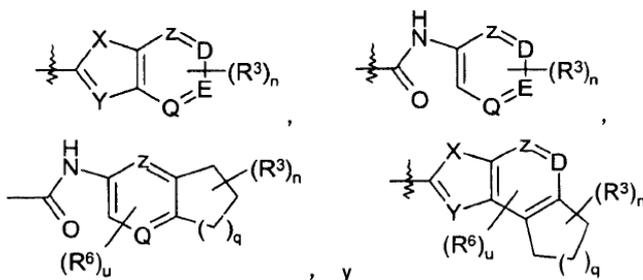
5 m es 0, 1, 2 ó 3;

v es 0, 1, 2 ó 3;

p es 0, 1 ó 2;

t es 0, 1, 2 ó 3; y

G se selecciona de:



10

en las que,

R<sup>3</sup> es independientemente H, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>-heteroarilo (de 5 ó 6 miembros), o (CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>-heterociclilo (de 5 ó 6 miembros), en el que dicho heteroarilo, heterociclilo, alquilo y cicloalquilo están independiente y opcionalmente sustituidos con: halógeno, CN, CH<sub>2</sub>CN, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, NH<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, OR, SR, NR<sup>a</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, (CR<sub>2</sub>)<sub>v</sub>-S(O)<sub>p</sub>R<sup>c</sup>, C(O)OR<sup>c</sup>, NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup> o (CR<sup>g</sup>)<sub>t</sub>-S(O)<sub>2</sub>R<sup>c</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)R<sup>d</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)OR<sup>d</sup>, arilo, heterociclilo o heteroarilo;

15

R<sup>6</sup> es independientemente halógeno, CN, CH<sub>2</sub>CN, NO<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, NH<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, OR, SR, NR<sup>a</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, (CR<sub>2</sub>)<sub>v</sub>-S(O)<sub>p</sub>R<sup>c</sup>, C(O)OR<sup>c</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>d</sup>, NR<sup>a</sup>C(O)OR<sup>d</sup>, NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup> o (CR<sup>g</sup>)<sub>t</sub>-S(O)<sub>2</sub>R<sup>c</sup>;

X es NH u O;

20 Y es CH o N;

Z, D, E y Q son independientemente CH o N;

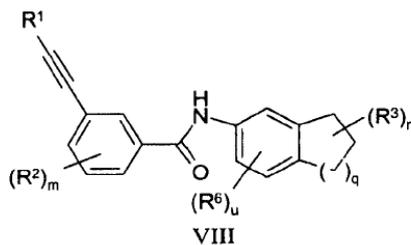
k es 0, 1, 2 ó 3;

n es 0, 1, 2 ó 3;

q es 1 ó 2; y

25 u es 0, 1, 2 ó 3.

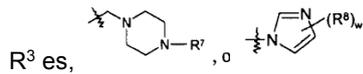
También se ilustra la siguiente estructura de fórmula VIII:



en la que,

R<sup>2</sup> es independientemente H, halógeno, CN, NO<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, NH<sub>2</sub>, NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, OCH<sub>3</sub>, COOCH<sub>3</sub> o NHCOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>;

30



R<sup>4</sup> es independientemente H, halógeno, CN, NO<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, NH<sub>2</sub>, NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, OCH<sub>3</sub>, COOCH<sub>3</sub> o NHCOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>;

R<sup>5</sup> es independientemente H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, fenilo o bencilo;

5 R<sup>6</sup> es independientemente H, halógeno, CN, NO<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, NH<sub>2</sub>, NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, OCH<sub>3</sub>, COOCH<sub>3</sub> o NHCOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>;

R<sup>7</sup> es independientemente H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>;

R<sup>8</sup> es independientemente H, halógeno, CN, NO<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, NH<sub>2</sub>, NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>;

R<sup>e</sup> y R<sup>f</sup> son independientemente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

10 m es 0, 1 ó 2;

n es 0, 1 ó 2;

w es 0, 1 ó 2;

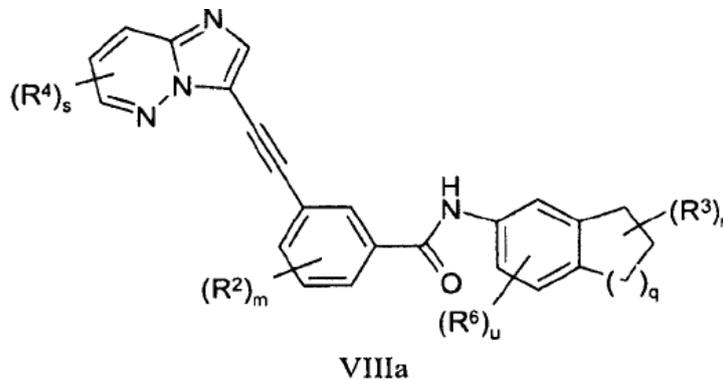
s es 0, 1 ó 2;

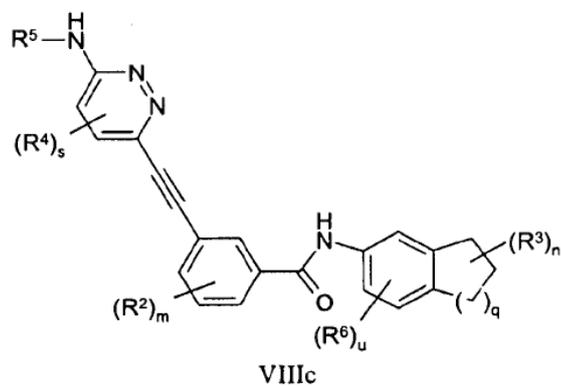
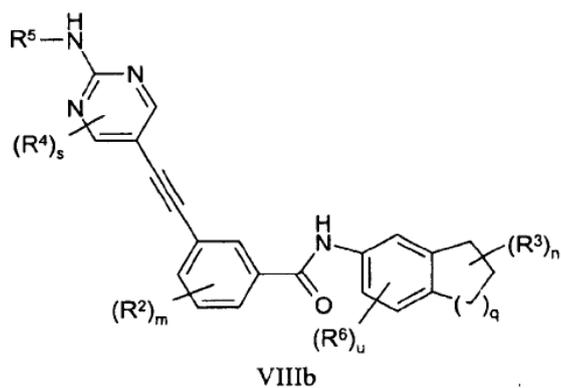
u es 0, 1 ó 2; y

15 q es 1 ó 2,

y todas las demás variables son tal como se definieron previamente en la fórmula I.

También se ilustran los compuestos representados por la fórmula VIIIa, fórmula VIIIb o fórmula VIIIc:

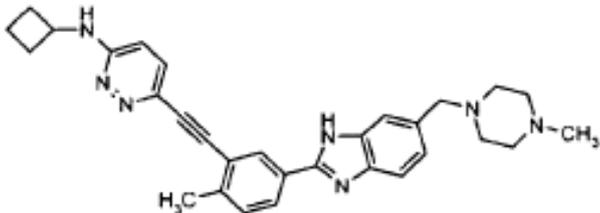
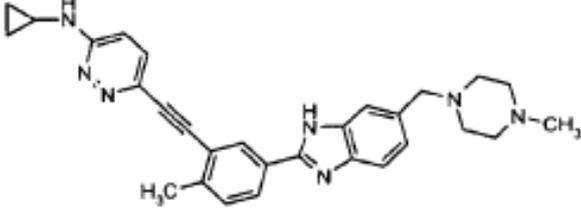
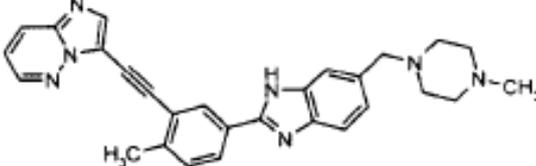
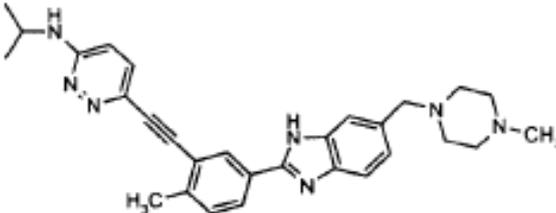
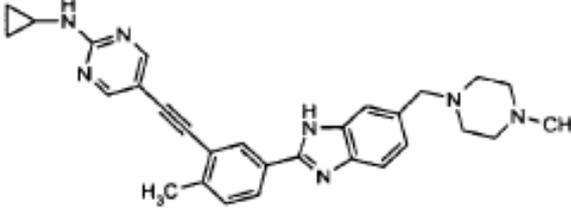
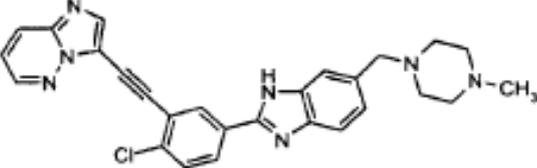


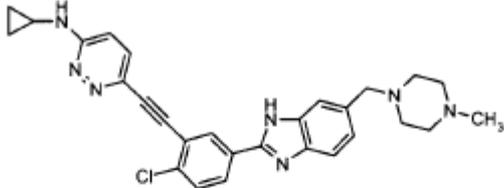
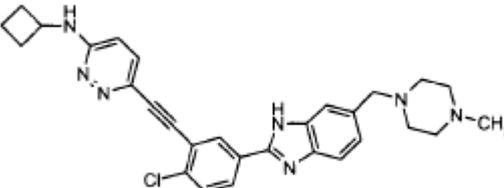
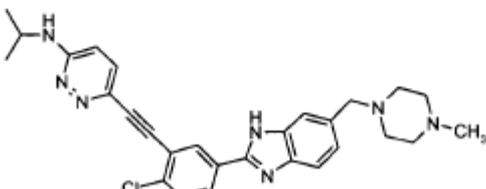
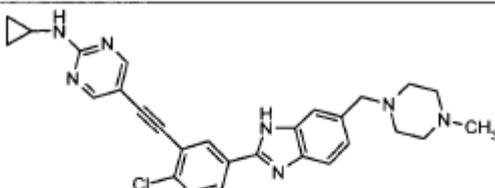
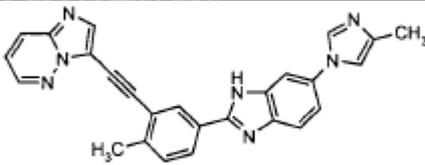
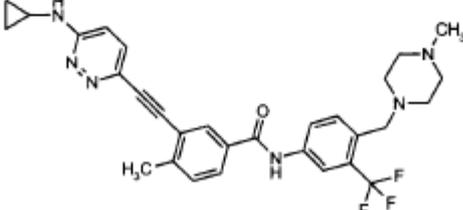


en las que,

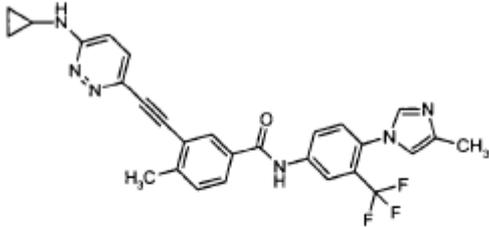
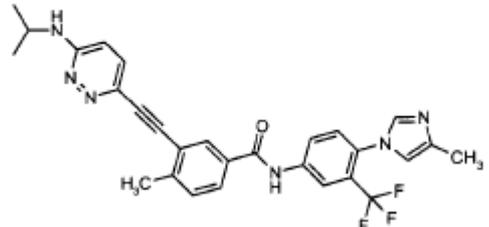
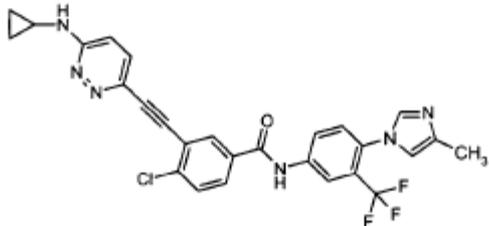
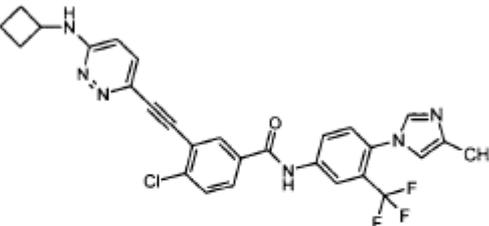
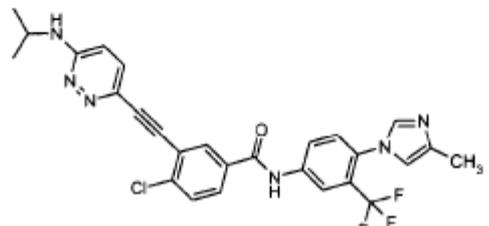
q es 1 ó 2; n es 0, 1 ó 2; y todas las demás variables son tal como se definieron previamente en la fórmula I.

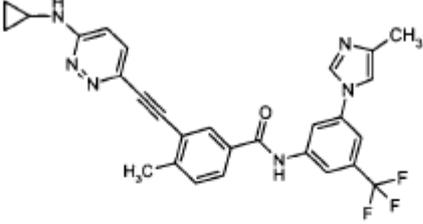
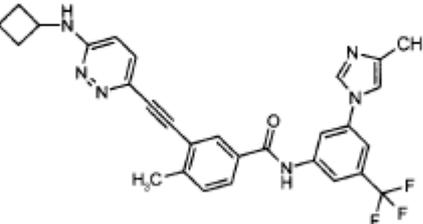
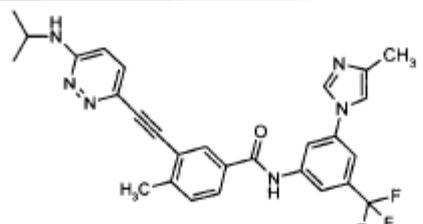
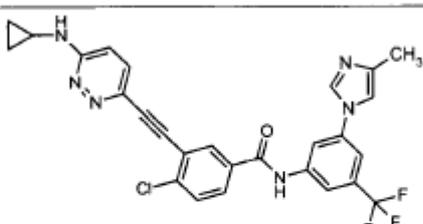
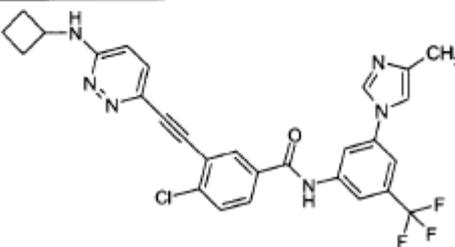
5 A continuación se muestran los compuestos ilustrados en el presente documento. El compuesto de la invención es el ejemplo 36.

Compuesto	Estructura	EM/AR [M+H] <sup>+</sup>
1		492.2856
2		478.2708
3		462.2413
4		480.2847
5		478.2718
6		482.1841

7		498.2150
8		512.2303
9		500.2313
10		498.2163
11		430.1778
12		549.2568

13	<chem>CN1CCN(CC1)Cc2ccc(cc2C(F)(F)F)C(=O)c3ccc(cc3C)C#Cc4ccnnc4C5CCCC5</chem>	563.2768
14	<chem>CC(C)N1CCN(CC1)Cc2ccc(cc2C(F)(F)F)C(=O)c3ccc(cc3C)C#Cc4ccnnc4C5C(C)C</chem>	551.2734
15	<chem>CN1CCN(CC1)Cc2ccc(cc2C(F)(F)F)C(=O)c3ccc(cc3C)C#Cc4ccnnc4C5CC5</chem>	569.2000
16	<chem>CN1CCN(CC1)Cc2ccc(cc2C(F)(F)F)C(=O)c3ccc(cc3C)C#Cc4cc(Cl)cc4C5CCCC5</chem>	583.2174
17	<chem>CC(C)N1CCN(CC1)Cc2ccc(cc2C(F)(F)F)C(=O)c3ccc(cc3C)C#Cc4cc(Cl)cc4C5C(C)C</chem>	571.2209

18		259.1023* [M+H] <sup>+</sup> 2
19		519.2116
20		269.0735* [M+H] <sup>+</sup> 2
21		276.0817* [M+H] <sup>+</sup> 2
22		539.1592

23		517.1950
24		531.2113
25		519.2121
26		537.1413
27		276.0819* [M+H] <sup>2+</sup>

28	<p>Chemical structure 28: A biphenyl derivative. The left phenyl ring is substituted with a cyclopropylamino group (via a pyrimidin-2-ylidene bridge) and a methyl group (H<sub>3</sub>C). The right phenyl ring is substituted with a trifluoromethyl group (CF<sub>3</sub>) and a methylimidazol-2-yl group (CH<sub>3</sub>).</p>	517.1960
29	<p>Chemical structure 29: A biphenyl derivative. The left phenyl ring is substituted with a chlorine atom (Cl) and a pyrimidin-2-ylidene bridge. The right phenyl ring is substituted with a trifluoromethyl group (CF<sub>3</sub>) and a methylimidazol-2-yl group (CH<sub>3</sub>).</p>	537.1417
30	<p>Chemical structure 30: A biphenyl derivative. The left phenyl ring is substituted with a methyl group (H<sub>3</sub>C) and a pyrimidin-2-ylidene bridge. The right phenyl ring is substituted with a trifluoromethyl group (CF<sub>3</sub>) and a methylimidazol-2-yl group (CH<sub>3</sub>).</p>	501.1626
31	<p>Chemical structure 31: A biphenyl derivative. The left phenyl ring is substituted with a chlorine atom (Cl) and a pyrimidin-2-ylidene bridge. The right phenyl ring is substituted with a trifluoromethyl group (CF<sub>3</sub>) and a methylimidazol-2-yl group (CH<sub>3</sub>).</p>	521.1099
32	<p>Chemical structure 32: A biphenyl derivative. The left phenyl ring is substituted with a chlorine atom (Cl) and a pyrimidin-2-ylidene bridge. The right phenyl ring is substituted with a trifluoromethyl group (CF<sub>3</sub>) and a methylimidazol-2-yl group (CH<sub>3</sub>).</p>	261.0584* [M+H] <sup>2+</sup>
33	<p>Chemical structure 33: A biphenyl derivative. The left phenyl ring is substituted with a chlorine atom (Cl) and a pyrimidin-2-ylidene bridge. The right phenyl ring is substituted with a trifluoromethyl group (CF<sub>3</sub>) and a methylimidazol-2-yl group (CH<sub>3</sub>).</p>	537.1399

34		526.2536
35		512.2375
36		264.1212* [M+2H] <sup>+2</sup>
37		272.1370* [M+2H] <sup>+2</sup>

Tal como se usa en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, "alquilo" incluye grupos hidrocarburo alifáticos saturados ramificados y de cadena lineal que tienen los números de átomos de carbono especificados. Se usan abreviaturas comúnmente usadas para grupos alquilo a lo largo de toda la solicitud, por ejemplo, metilo puede representarse mediante abreviaturas convencionales incluyendo "Me" o CH<sub>3</sub> o un símbolo que es un enlace extendido sin grupo terminal definido, por ejemplo, "ξ—", etilo se representa mediante "Et" o CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, propilo se representa mediante "Pr" o CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, butilo puede representarse mediante "Bu" o CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, etc. "Alquilo C<sub>1-6</sub>" (o "alquilo C<sub>1-C6</sub>") significa grupos alquilo de cadena lineal o ramificada, incluyendo todos los isómeros, que tienen el número especificado de átomos de carbono. El alquilo C<sub>1-6</sub> incluye todos los isómeros hexilalquilo y pentilalquilo así como n, iso, sec y t-butilo, n e isopropilo, etilo y metilo. Si no se proporciona ningún número, están previstos 1-10 átomos de carbono para grupos alquilo lineales o ramificados. El alquilo C<sub>1-6</sub> puede no estar sustituido o sustituido con 1-3 átomos de flúor o 1-3 átomos de cloro.

"Cicloalquilo" significa carbociclos C<sub>3-10</sub> que no contienen heteroátomos. Por ejemplo, cicloalquilo incluye ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, decahidronaftilo, y similares.

"Ariilo" significa anillos aromáticos mono y bicíclicos que contienen 6-12 átomos de carbono. Los ejemplos de ariilo incluyen, pero no se limitan a, fenilo, naftilo, indenilo y así sucesivamente. Ariilo también incluye anillos monocíclicos condensados con un grupo ariilo. Los ejemplos incluyen tetrahidronaftilo, indanilo y similares.

"Heterociclilo", a menos que se indique lo contrario, significa un anillo saturado monocíclico de 4, 5, 6, 7 u 8 miembros que contiene 1-2 heteroátomos seleccionados de N, O y S, en el que el punto de unión puede ser carbono o nitrógeno. Los ejemplos de "heterociclilo" incluyen, pero no se limitan a, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, azetidínilo, pirrolidinilo, oxazolidinilo, imidazolidinilo, 2,3-dihidrofuro(2,3-b)piridilo, benzoxazinilo, y así sucesivamente. El término también incluye anillos monocíclicos parcialmente insaturados que no son aromáticos, tales como 2 o 4-piridonas unidas a través del nitrógeno o (1H, 3H)-pirimidin-2,4-dionas N-sustituidas (uracilos N-sustituidos). El heterociclilo también puede incluir tales restos en forma cargada, por ejemplo, piperidinio.

"Heteroarilo" significa un anillo aromático mono- o bicíclico o sistema de anillos que tiene de 5 a 10 átomos y que contiene 1-3 heteroátomos seleccionados de N, O y S. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, oxadiazolilo, tiadiazolilo, pirrolilo, furanilo, triazinilo, tienilo, pirimidilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, isoxazolilo, triazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, imidazolilo, piridilo, piridinilo, oxazolilo, tiazolilo, tetrazolilo, y similares. El heteroarilo también

5 incluye grupos heterocíclicos aromáticos condensados con heterociclos que son no aromáticos o parcialmente aromáticos, y grupos heterocíclicos aromáticos condensados con anillos de cicloalquilo. Los ejemplos adicionales de heteroarilos incluyen, pero no se limitan a, imidazopiridinilo, imidazopiridazinilo, pirazolopirazolilo, indazolilo, tienopirazolilo, pirazolopiridinilo e imidazotiazolilo. El heteroarilo también incluye tales grupos en forma cargada, tal como piridinio. En una realización, el heteroarilo es imidazolilo, oxadiazolilo, pirazolilo, oxazolilo y piridinilo.

“Alquilo heterocíclico”, a menos que se indique lo contrario, incluye tanto grupos hidrocarburo alifáticos saturados ramificados como de cadena lineal que se unen a un átomo de carbono o nitrógeno de un heterocíclico, tal como se describió anteriormente.

“Halógeno (o halo)” incluye flúor (fluoro), cloro, bromo y yodo. En una realización, halógeno es cloro o flúor.

10 Se permite la sustitución por un sustituyente nombrado en cualquier átomo en un anillo (por ejemplo, arilo, un anillo de heteroarilo o un anillo heterocíclico saturado) siempre que tal sustitución de anillo esté químicamente permitida y dé como resultado un compuesto estable. Un compuesto “estable” puede prepararse y aislarse, y cuya estructura y propiedades permanecen o puede hacerse que permanezcan esencialmente sin cambios durante un periodo de tiempo que permita el uso del compuesto para los fines descritos.

15 Con la nomenclatura habitual usada a lo largo de esta divulgación, se describe en primer lugar la porción terminal de la cadena lateral designada, seguido por la funcionalidad adyacente hacia el punto de unión. Por ejemplo, un alquil



20 Cuando una variable (por ejemplo, R, R<sup>x</sup>, etc.) aparece más de una vez en cualquier constituyente o fórmula, su definición en cada aparición es independiente de su definición en cualquier otra aparición. Además, sólo se permiten combinaciones de sustituyentes y/o variables si tales combinaciones conducen a compuestos estables.

Al elegir compuestos de la presente divulgación, un experto habitual en la técnica reconocerá que los diversos sustituyentes, es decir, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R, etc., deben elegirse de acuerdo con principios comunes de conectividad y estabilidad de la estructura química.

25 El término “sustituido” se usa para incluir múltiples grados de sustitución por un sustituyente nombrado. Cuando se reivindicán múltiples sustituyentes, el compuesto sustituido puede sustituirse independientemente por uno o más de los sustituyentes dados a conocer. Por sustituidos independientemente, quiere decirse que los (dos o más) sustituyentes pueden ser idénticos o diferentes.

Cuando un sustituyente o variable tiene múltiples definiciones, se define el sustituyente o variable como que se selecciona del grupo que consiste en las definiciones indicadas.

30 *Isómeros: (isómeros ópticos, diaestereoisómeros, tautómeros, atropisómeros, isómeros geométricos):* Los compuestos de fórmula I estructural pueden contener uno o más centros quirales y pueden producirse como mezclas racémicas, un solo enantiómero, mezclas diastereoisoméricas y un solo diaestereoisómero. La invención contiene todas estas formas isoméricas de los compuestos cubiertos por la fórmula I cuando sea aplicable.

35 Pueden separarse los compuestos de fórmula I estructural en sus diaestereoisómeros o enantiómeros individuales mediante cristalización fraccionada en un disolvente adecuado, o mediante cromatografía quiral usando una fase estacionaria activa ópticamente. Puede determinarse la configuración absoluta mediante cristalografía de rayos X de productos o productos intermedios cristalinos, o la quiralidad de los vendedores que proporcionan material quiral.

Pueden obtenerse estereoisómeros o isómeros de un compuesto de fórmula I mediante síntesis estereoselectiva usando materiales de partida o reactivos ópticamente puros de configuración absoluta conocida.

40 Pueden separarse mezclas racémicas de los compuestos mediante métodos bien conocidos en la técnica, tales como cromatografía quiral, cristalización fraccionada, el acoplamiento de una mezcla racémica de compuestos con un compuesto enantiómeramente puro para formar una mezcla diaestereoisomérica, seguido por separación de los diaestereoisómeros individuales mediante cromatografía. La reacción de acoplamiento puede ser la formación de sales usando un ácido o base enantiómeramente puro. Pueden convertirse entonces los derivados diastereoméricos en los enantiómeros puros mediante la retirada de los aditivos quirales.

Algunos de los compuestos presentados en esta divulgación pueden existir como tautómeros con diferentes puntos de unión de hidrógeno acompañados de uno o más desplazamientos de doble enlace. Por ejemplo, una cetona y su forma enol forman tautómeros ceto-enol. Tanto los tautómeros individuales así como mezclas de los mismos están cubiertos ambos con compuestos de la presente invención.

50 Para compuestos descritos en el presente documento que contienen dobles enlaces olefínicos, a menos que se especifique lo contrario, incluyen isómeros olefínicos tanto E como Z.

Todos los atropisómeros de compuestos cubiertos por la fórmula I, si es aplicable, se incluyen en la presente solicitud. Los atropisómeros son estereoisómeros que resultan de la rotación impedida de enlaces sencillos en los que la barrera de deformación estérica con respecto a la rotación es suficientemente significativa como para permitir el aislamiento de los conformeros. La separación de los atropisómeros se hace posible mediante métodos de resolución quiral tales como cromatografía quiral o cristalización selectiva.

En los compuestos de fórmula I, los átomos pueden presentar sus abundancias isotópicas naturales. Alternativamente, puede enriquecerse artificialmente uno o más de los átomos en un isótopo particular que tiene el mismo número atómico, pero una masa atómica diferente de la masa atómica predominantemente encontrada en la naturaleza. La solicitud incluye todas las variaciones isotópicas adecuadas de los compuestos de fórmula I. Por ejemplo, las diferentes formas isotópicas de hidrógeno (H) incluyen protio ( $^1\text{H}$ ) y deuterio ( $^2\text{H}$ , también indicado como D). El enriquecimiento del deuterio puede proporcionar determinadas ventajas terapéuticas, tales como aumentar la estabilidad metabólica, semivida *in vivo* o reducir las necesidades de dosificación, o puede proporcionar un compuesto útil como patrón para la caracterización de muestras biológicas. Pueden prepararse compuestos enriquecidos isotópicamente dentro de la fórmula I estructural, mediante técnicas convencionales.

La presente invención incluye todas las formas estereoisoméricas (tal como se describió anteriormente), en todas las razones, de los compuestos de fórmula I.

Sales:

Los compuestos de fórmula I estructural también cubren las sales farmacéuticamente aceptables, y las sales que no son farmacéuticamente aceptables cuando se usan como precursores de los compuestos libres o sus sales farmacéuticamente aceptables o en conversiones de sal.

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse en forma de una sal farmacéuticamente aceptable. El término "sal farmacéuticamente aceptable" significa sales preparadas a partir de bases o ácidos farmacéuticamente aceptables incluyendo bases o ácidos orgánicos o inorgánicos. Sales farmacéuticamente aceptables de compuestos básicos se refieren a sales no tóxicas de los compuestos de esta invención que se preparan generalmente mezclando la base libre con un ácido orgánico o inorgánico adecuado. Las sales representativas de compuestos básicos de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, las siguientes: acetato, ascorbato, bencenosulfonato, benzoato, bicarbonato, bisulfato, bitartrato, borato, bromuro, butirato, alcanforato, alcanforsulfonato, camsilato, carbonato, cloruro, clavulanato, citrato, diclorhidrato, edetato, edisilato, estolato, esilato, fumarato, gluceptato, gluconato, glutamato, glicolilarsanilato, hexilresorcinato, hidrabamina, bromhidrato, clorhidrato, hidroxinaftoato, yoduro, isotionato, lactato, lactobionato, laurato, malato, maleato, mandelato, mesilato, bromuro de metilo, nitrato de metilo, sulfato de metilo, metanosulfonato, mucato, napsilato, nitrato, sal de amonio de N-metilglucamina, oleato, oxalato, pamoato (embonato), palmitato, pantotenato, fosfato/difosfato, poligalacturonato, propionato, salicilato, estearato, sulfato, subacetato, succinato, tanato, tartrato, teocato, tiocianato, tosilato, trietyoduro, valerato y similares. Las sales de ácidos farmacéuticamente aceptables adecuadas cubiertas por la fórmula I incluyen, pero no se limitan a, sales generadas a partir de bases inorgánicas incluyendo aluminio, amonio, calcio, cobre, férricas, ferrosas, litio, magnesio, mangánicas, manganosas, potasio, sodio, zinc, y similares. Las sales derivadas de bases orgánicas no tóxicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas cíclicas, dicitclohexilaminas y resinas de intercambio iónico básicas, tales como arginina, betaína, cafeína, colina, N,N-dibenciletilendiamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, trometamina, y así sucesivamente.

Si un ácido carboxílico (-COOH) o un alcohol está presente en los compuestos de la presente invención, pueden utilizarse ésteres farmacéuticamente aceptables de derivados de ácido carboxílico, tales como derivados de metilo, etilo, o pivaloiloximetilo, o acilo de alcoholes, tales como O-acetilo, O-pivaloiló, O-benzoilo y O-aminoacilo. Se incluyen ésteres y grupos acilo conocidos en la técnica para modificar la solubilidad o las características de hidrólisis para su uso como formulaciones de liberación controlada o profármaco.

Si los compuestos de fórmula I contienen tanto grupos ácidos como básicos en la invención, pueden obtenerse sales internas o betaínas (zwitteriones) mediante métodos habituales conocidos por el experto en la técnica. Por ejemplo, puede combinarse un ácido o base orgánico o inorgánico en un disolvente o dispersante, o mediante intercambio aniónico o catiónico de otras sales. La presente invención también cubre todas las sales de los compuestos de fórmula I que pueden no ser adecuadas como productos farmacéuticos pero pueden usarse para la preparación de sales fisiológicamente aceptables.

También se incluyen solvatos e hidratos de los compuestos de fórmula I en la presente invención.

La presente invención también da a conocer procedimientos para sintetizar los compuestos de fórmula I que se describen a continuación.

Un aspecto de la invención que es de interés se refiere a un compuesto según la fórmula I o una sal, hidrato,

isómero o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en un método de tratamiento del ser humano mediante terapia.

Otro aspecto de la invención se refiere a un compuesto según la fórmula I o una sal, hidrato, isómero o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso como agente anticancerígeno en un ser humano, en el que dicho cáncer incluye, pero no se limita a, leucemia mieloide crónica (LMC) y leucemia linfoblástica aguda (LLA).

La presente invención también se refiere a preparaciones farmacéuticas o composiciones farmacéuticas que comprenden como principio activo una dosis eficaz de al menos un compuesto de fórmula I, y/o una sal, hidrato, isómero o solvato fisiológicamente aceptables del mismo, y una o más sustancias y/o aditivos portadores farmacéuticamente aceptables.

Las composiciones farmacéuticas basadas en la invención pueden administrarse por vía oral (por ejemplo, en forma de píldoras, comprimidos, gránulos, cápsulas de gelatina duras y blandas, comprimidos lacados, comprimidos recubiertos de azúcar, jarabes acuosos, disoluciones, emulsiones, suspensiones alcohólicas o aceitosas, etc.), por vía rectal (por ejemplo, en forma de supositorios), por vía parenteral, subcutánea, intramuscular o intravenosa (en forma de disoluciones para inyección o infusión), por vía percutánea o tópica (por ejemplo, en forma de ungüentos, tinturas, pulverizadores o sistemas terapéuticos transdérmicos), o por vía inhalatoria (por ejemplo, en forma de pulverizadores nasales o mezclas de aerosol, microcápsulas, implantes o bastoncillos). La forma preferida de administración depende del progreso y la gravedad de la enfermedad que va a tratarse.

Los compuestos de fórmula I y sus sales, hidratos, isómeros o solvatos fisiológicamente aceptables pueden administrarse a animales, en particular a seres humanos, como productos farmacéuticos por sí mismos, en mezclas entre sí o en forma de preparaciones farmacéuticas.

Una cantidad terapéuticamente eficaz significa la cantidad de un fármaco o agente farmacéutico que provocará la respuesta biológica o médica de un tejido, un sistema, un animal o un ser humano.

La cantidad de un compuesto activo de fórmula I y/o sus sales, hidratos, isómeros o solvatos fisiológicamente aceptables en las preparaciones farmacéuticas es normalmente de desde 1 hasta 2000 mg, preferiblemente desde 1 hasta 500 mg, por dosis, pero puede ser superior dependiendo del tipo de la composición farmacéutica. Las preparaciones farmacéuticas comprenden normalmente del 0,5 al 90 por ciento en peso de los compuestos de fórmula I y/o sus sales fisiológicamente aceptables. Uno o más compuestos de fórmula I y/o sus sales fisiológicamente aceptables, junto con una o más sustancias y/o aditivos portadores farmacéuticos sólidos o líquidos (o sustancias auxiliares) y, si se desea, en combinación con otros compuestos farmacéuticamente activos que tienen acción terapéutica, se formulan de una forma adecuada que puede usarse entonces como producto farmacéutico en sanidad humana o animal.

Para producir píldoras, comprimidos, comprimidos recubiertos de azúcar y cápsulas de gelatina duras, es posible usar lactosa, almidón, por ejemplo, almidón de maíz, o derivados de almidón, talco, ácido esteárico o sus sales, etc. Los portadores para cápsulas de gelatina blandas y supositorios incluyen grasas, ceras, polioles semisólidos, líquidos, aceites naturales o endurecidos, etc. Los portadores adecuados para la preparación de disoluciones, por ejemplo, de disoluciones para inyección, o de emulsiones o jarabes incluyen, por ejemplo, agua, disolución de cloruro de sodio fisiológica, alcoholes tales como etanol, glicerol, polioles, sacarosa, manitol, aceites vegetales, azúcar invertido, glucosa, etc. Los compuestos de fórmula I y sus sales fisiológicamente aceptables pueden usarse para generar liofilizados, que pueden usarse para preparar preparaciones para inyección o infusión. Portadores adecuados para microcápsulas, implantes o bastoncillos son, por ejemplo, copolímeros de ácido láctico y ácido glicólico.

Además de compuestos activos y portadores, las preparaciones farmacéuticas también pueden contener aditivos habituales, por ejemplo, aromatizantes, sustancias tampón, cargas, diluyentes, disgregantes, dispersantes, aglutinantes, colorantes, saborizantes, emulsionantes, lubricantes, conservantes, estabilizadores, espesantes, edulcorantes, agentes humectantes, disolventes, solubilizantes, agentes para lograr un efecto de depósito, sales para alterar la presión osmótica, agentes de recubrimiento o antioxidantes.

La dosificación del compuesto activo de fórmula I que va a administrarse y/o de una sal fisiológicamente aceptable del mismo depende del caso individual, tal como la naturaleza y la gravedad del trastorno que va a tratarse, el sexo, la edad, el peso y la receptividad individual del ser humano o animal que va a tratarse, la eficacia y duración de la acción de los compuestos usados, si la terapia es aguda o crónica o profiláctica, o si se administran otros compuestos activos además de los compuestos de fórmula I. En general, una dosis diaria de aproximadamente 0,01 a 100 mg/kg, preferiblemente de 0,3 a 10 mg/kg (en cada caso mg por kg de peso corporal) es apropiada para la administración a un adulto para obtener los resultados deseados. La dosis diaria puede administrarse en una única dosis o en múltiples dosis.

Los compuestos anteriormente mencionados también sirven para usarse en combinación con otros compuestos farmacológicamente activos. Los compuestos activos adicionales que pueden usarse en combinación con los compuestos de la presente invención, o bien coadministrados o bien en una combinación fijada, incluyen, pero no se limitan a agentes alquilantes o intercalantes anticancerígenos, antimetabolitos, antagonistas de purina o

5 antagonistas de pirimidina, venenos del huso, podofilotoxinas, antibióticos, nitrosoureas, iones inorgánicos, enzimas, hormonas, inhibidores de mTOR, inhibidores de proteasa, inhibidor de NF- $\kappa$ B, otros inhibidores de cinasas (por ejemplo Src, Bcr/Abl, kdr, Flt3, Aurora, GSK-3, EGFR, VEGFR, FGFR, JNK, PKC, CDK, Syk, JAK, PDGFR, cMET, MEK, AKT, PI3K, c-kit, fit-3, IGFR, ErbB2, etc.), anticuerpos, receptores solubles u otros antagonistas de receptores contra un receptor u hormona implicada en un cáncer, etc.

10 Los ejemplos de otros principios activos que pueden administrarse en combinación con un compuesto de fórmula I, y se administran o bien por separado o bien en la misma composición farmacéutica, incluyen, pero no se limitan a: mecloretamina, clorambucilo, ciclofosfamida, melfalán, ifosfamida, metotrexato, 6-mercaptopurina, 5-fluorouracilo, citarabina, gemcitabina, vinblastina, vincristina, vinorelbina, paclitaxel, etopósido, irinotecán, topotecán, doxorubicina, bleomicina, mitomicina, carmustina, lomustina, cisplatino, carboplatino, oxaliplatino, oxiplatino, asparaginasa, tamoxifeno, leuprorelina, flutamida, megestrol, sirolimús, temsirolimús, everolimús, AP23573, Velcade, Iressa, Tarceva, Herceptin, Avastin, Erbitux, Zylprim, alemtuzumab, altretamina, amifostina, anastrozol, MLN-591, MLN591RL, MLN2704, trióxido de arsénico, bexaroteno, busulfano, capecitabina, oblea de Gliadel, celecoxib, clorambucilo, gel de cisplatino-epinefrina, cladribina, citarabina liposomal, daunorubicina liposomal, daunorubicina, daunomicina, dexrazoxano, docetaxel, doxorubicina, disolución B de Elliott, epirubicina, estramustina, fosfato de etopósido, etopósido, exemestano, fludarabina, 5-FU, fulvestrant, gemcitabina, gemtuzumab-ozogamicina, acetato de goserelina, hidroxurea, idarubicina, idamicina, mesilato de imatinib, irinotecán, MLN576, letrozol, leucovorina, leucovorina levamisol, melfalán, L-PAM, mesna, mitomicina C, mitoxantrona, metoxaleno, MLN518, MLN608, mitoxantrona, rituximab, talco, temozolamida, tenipósido, VM-26, topotecán, pegademasa, pentostatina, porfímero sódico, 2C4, tretinoína, ATRA, valrubicina, vinorelbina, pamidronato, zoledronato.

Además, la invención que es de interés es un método para inhibir proteína cinasa que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I, o una sal, hidrato, isómero o solvato del mismo, o una composición farmacéutica de lo descrito anteriormente. La proteína cinasa mencionada anteriormente incluye, pero no se limita a, Bcr-Abl.

25 Los compuestos de fórmula I pueden sintetizarse según los esquemas generales proporcionados a continuación, teniendo en cuenta los ejemplos específicos que se proporcionan. Los métodos preferidos incluyen, pero no se limitan a los descritos a continuación. A lo largo de los ejemplos y esquemas de síntesis, se usan abreviaturas con los siguientes significados a menos que se indique lo contrario:

- Ac es acetato o acetilo;
- 30 ac. es acuoso;
- AIBN es 2,2'-azobis(2-metilpropionitrilo);
- Ar es arilo;
- Bn es bencilo;
- Boc es terc-butilcarbamoilo;
- 35 a es ancho;
- Bu es butilo;
- <sup>t</sup>Bu es terc-butilo;
- Celite es tierra de diatomeas Celite®;
- <sup>c</sup>Pr es ciclopropilo;
- 40 DCM es diclorometano;
- DIPEA es N,N-diisopropiletilamina;
- DMAP es 4-dimetilaminopiridina
- DMF es N,N-dimetilformamida;
- DMSO es dimetilsulfóxido;
- 45 EDCI es clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida;
- EDTA es ácido etilendiaminatetraacético;
- EM-ES es espectroscopía de masas por electrospray;

- Et es etilo;
- Et<sub>3</sub>N es trietilamina;
- Et<sub>2</sub>O es dietil éter;
- EtOH es etanol,
- 5 EtOAc es acetato de etilo;
- halo es un halógeno (preferiblemente flúor o cloro);
- HetAr o HAR es heteroarilo;
- <sup>1</sup>H-RMN es resonancia magnética nuclear de protón;
- HOBt es 1-hidroxibenzotriazol;
- 10 HPLC es cromatografía de líquidos de alta resolución;
- Hz es hercio;
- i* es Iso;
- kg es kilogramo;
- CL/EM es cromatografía de líquidos / espectroscopía de masas;
- 15 M es molar;
- Me es metilo;
- μg es microgramo;
- MeCN es acetonitrilo;
- MeOH es metanol;
- 20 MHz es megahercio;
- mm es milímetro;
- μl es microlitro;
- mM es milimolar;
- μM es micromolar;
- 25 mmol es milimoles;
- EM es espectro de masas, y un espectro de masas obtenido mediante EM-ES puede indicarse en el presente documento como "ES";
- mw es microondas;
- m/z* es razón de masa con respecto a carga;
- 30 *n* es normal;
- NBS es N-bromosuccinimida;
- nm es nanómetro;
- n*Pr es *n*-propilo;
- p* es para;
- 35 PE es petróleo;
- Ph es fenilo;
- Pr es propilo;

ta es temperatura ambiente;

sec es secundario;

<sup>t</sup>Bu es *terc*-butilo;

<sup>t</sup>BuOH es *terc*-butanol;

5 *terc* es terciario;

TBAF es fluoruro de tetrabutilamonio;

TFA es ácido trifluoroacético;

THF es tetrahidrofurano;

CCF es cromatografía en capa fina;

10 TMSA es trimetilsililacetileno;

TMSOTf es trifluorometanosulfonato de trimetilsililo;

U es unidades;

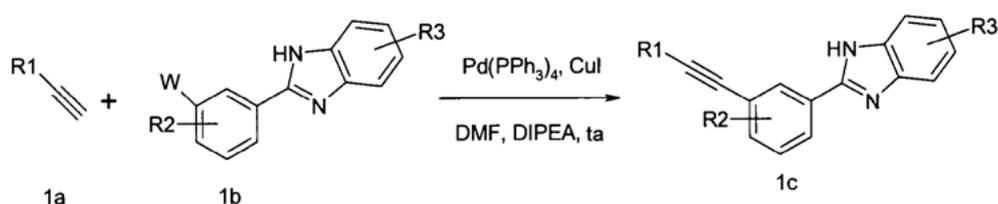
UV es ultravioleta;

### Esquemas

15 Los esquemas de reacción 1-12 ilustran los métodos empleados en la síntesis de los compuestos de fórmula I. Todas las abreviaturas son tal como se definieron anteriormente a menos que se indique lo contrario. En los esquemas, todos los sustituyentes son tal como se definieron anteriormente en la fórmula I a menos que se indique lo contrario.

20 Se ilustran métodos de síntesis para preparar los compuestos de la presente invención en los siguientes esquemas y ejemplos. Los materiales de partida están comercialmente disponibles o pueden prepararse según procedimientos conocidos en la técnica o tal como se ilustra en el presente documento.

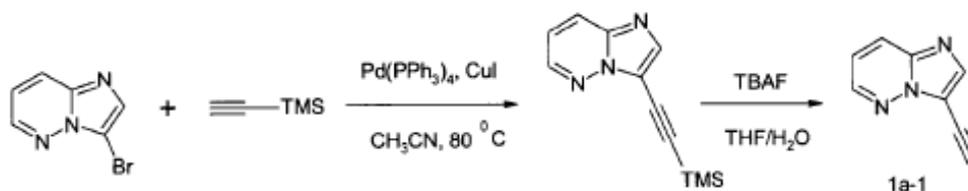
#### ESQUEMA 1 Preparación de productos de benzoimidazol (1c)



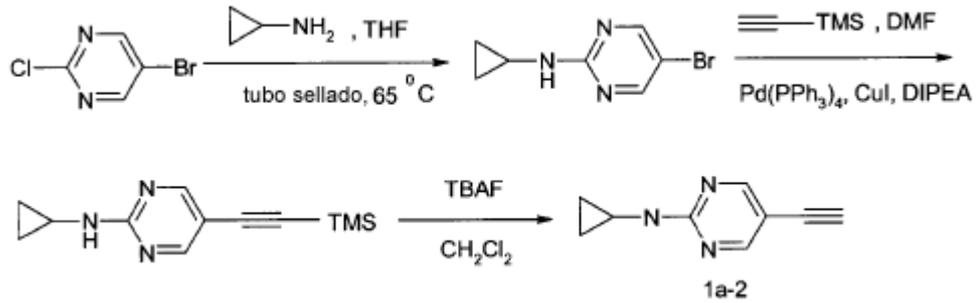
25 Tal como se muestra en el esquema 1, se usa una reacción de acoplamiento de Sonogashira catalizada por paladio para dar el producto final 1c. En el esquema 1, se lleva a cabo la reacción de acoplamiento de Sonogashira con un resto acetilénico 1a y un resto benzimidazol 1b que se ha activado mediante la presencia de un grupo reactivo, W, que es un I, un Br u otro grupo reactivo que permite la reacción de acoplamiento deseada.

Se describen a continuación en los esquemas 2 a 4 varios enfoques de síntesis ilustrativos globales con respecto a la preparación de los restos acetilénicos, basándose en transformaciones conocidas:

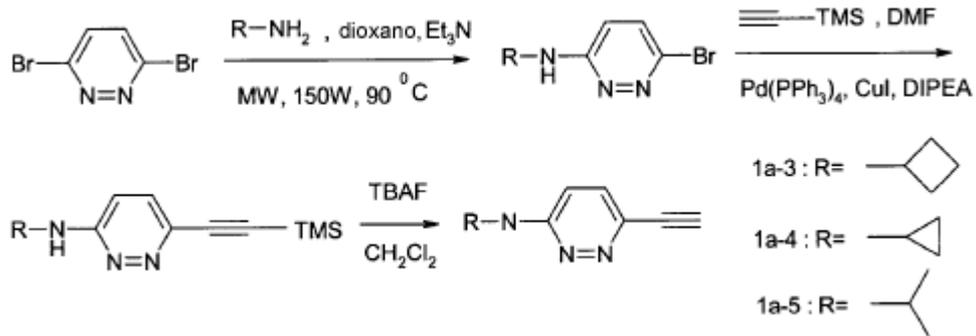
30 ESQUEMA 2 Preparación de 3-etinilimidazo[1,2-b]piridazina (1a-1)



ESQUEMA 3 Preparación de 5-etinil-N-ciclopropilpirimidin-2-amina (1a-2)



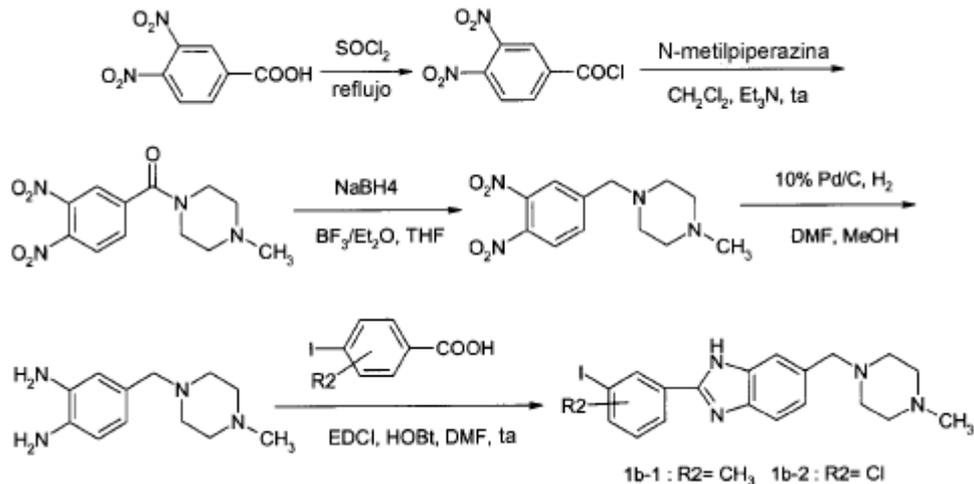
ESQUEMA 4 Preparación de 6-etinil-piridazin-2-amina N-sustituida (1a-3 a 1a-5)



5 Los esquemas 5 a 6 a continuación representan la síntesis de algunos compuestos de benzimidazol representativos de fórmula 1b que son útiles como productos intermedios en la reacción de acoplamiento descrita en el esquema 1.

El esquema 5 describe una síntesis ilustrativa de la fórmula 1b-1 y 1b-2 en la que R3 es (4-metilpiperazin-1-il)metilo, y R2 es metilo y cloro respectivamente.

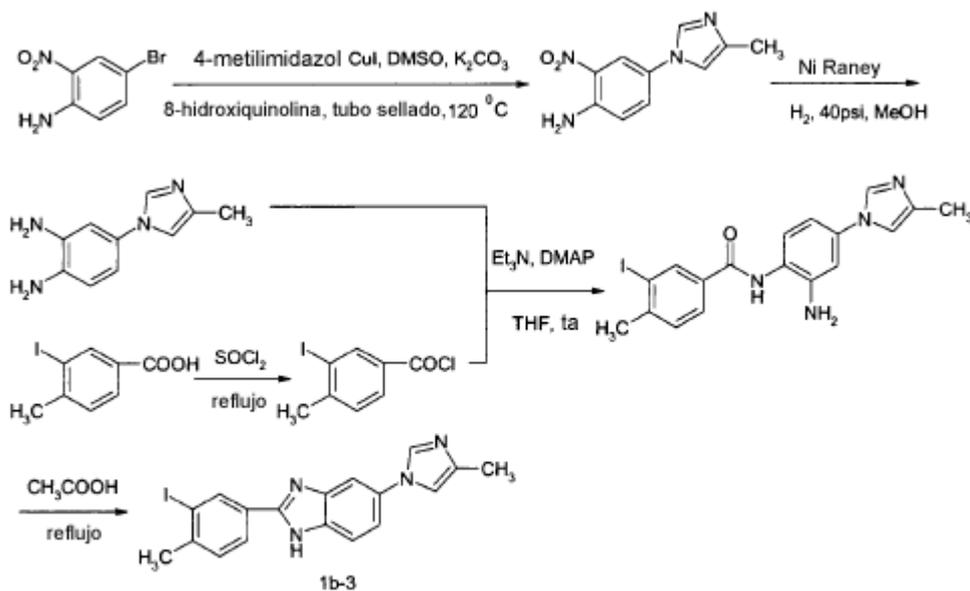
ESQUEMA 5



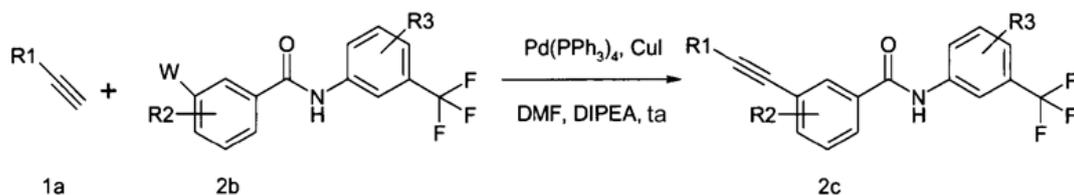
10

El esquema 6 describe una síntesis ilustrativa de la fórmula 1b-3 en la que R3 es 4-metil-1H-imidazol-1-ilo, y R2 es metilo.

## ESQUEMA 6



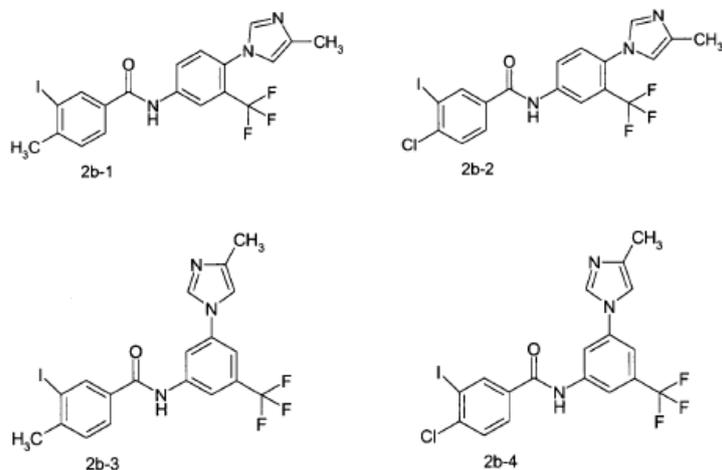
## ESQUEMA 7 Preparación de productos de benzamida (2c)



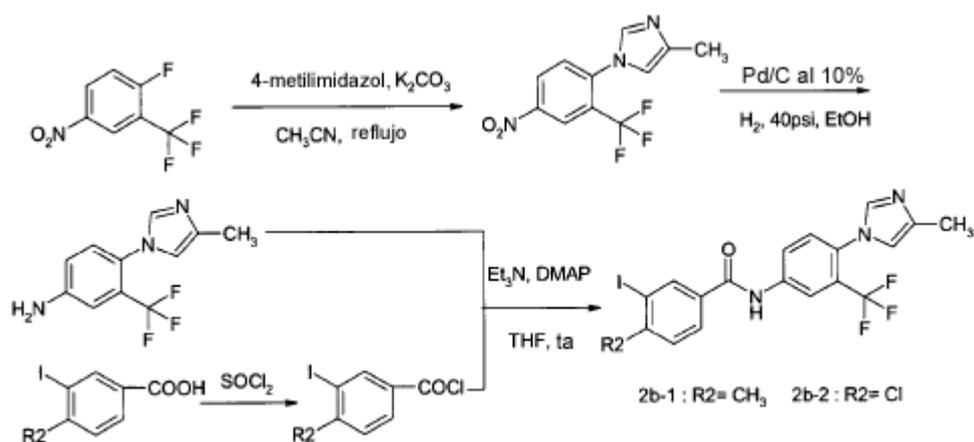
5 Como el esquema 1, en el esquema 7, un resto acetilénico 1a condensado con un resto benzamida 2b a través de la reacción de acoplamiento de Sonogashira para dar análogos de benzamida 2c.

Los esquemas 8 a 10 a continuación representan la síntesis de algunos compuestos de benzamida representativos de fórmula 2b que son útiles como productos intermedios en la reacción de acoplamiento descrita en el esquema 1.

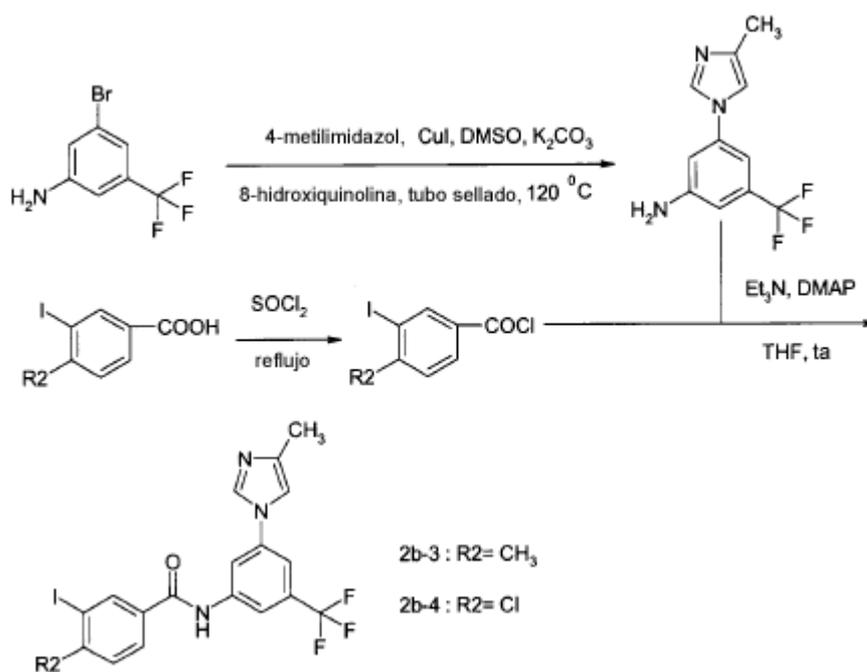
Los esquemas 8 y 9 representan la síntesis de 2b en la que R3 es 4-metil-1H-imidazol-1-ilo, R2 es un grupo metilo o cloro respectivamente. Algunos productos intermedios representativos incluyen las siguientes estructuras



## ESQUEMA 8

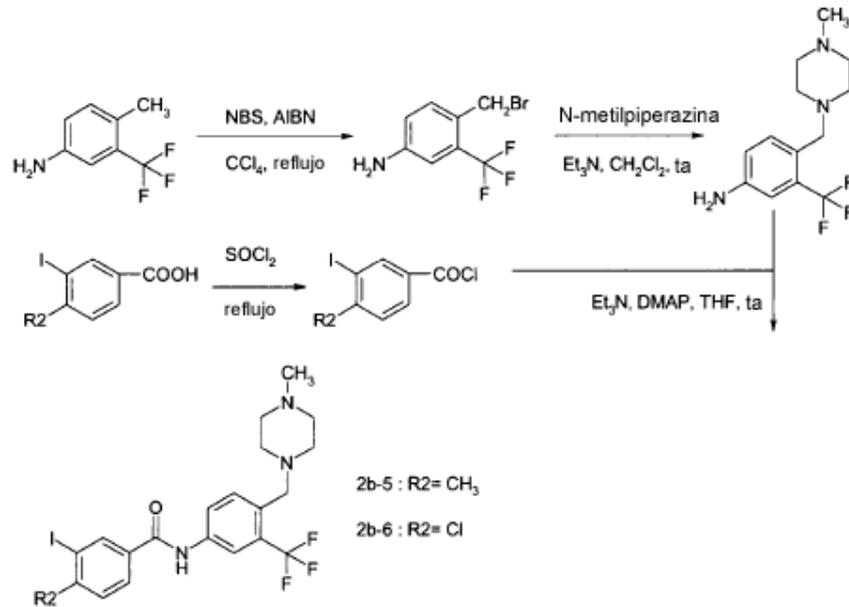


## ESQUEMA 9

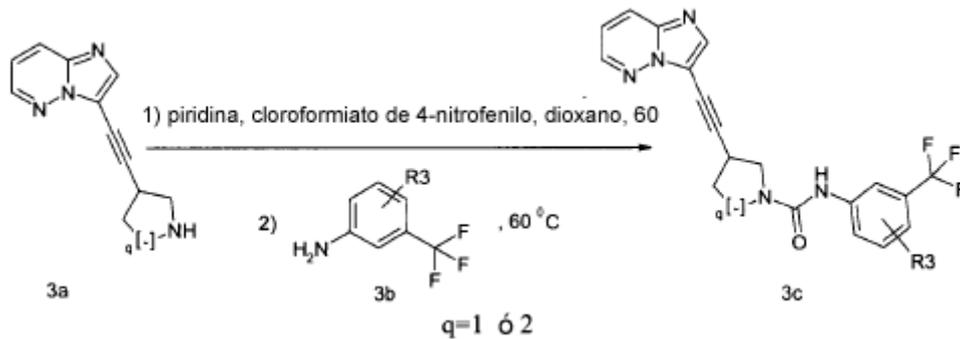


- 5 El esquema 10 describe la síntesis de 2b en la que R3 es (4-metilpiperazin-1-il)metilo, R2 es grupo metilo o cloro respectivamente.

ESQUEMA 10



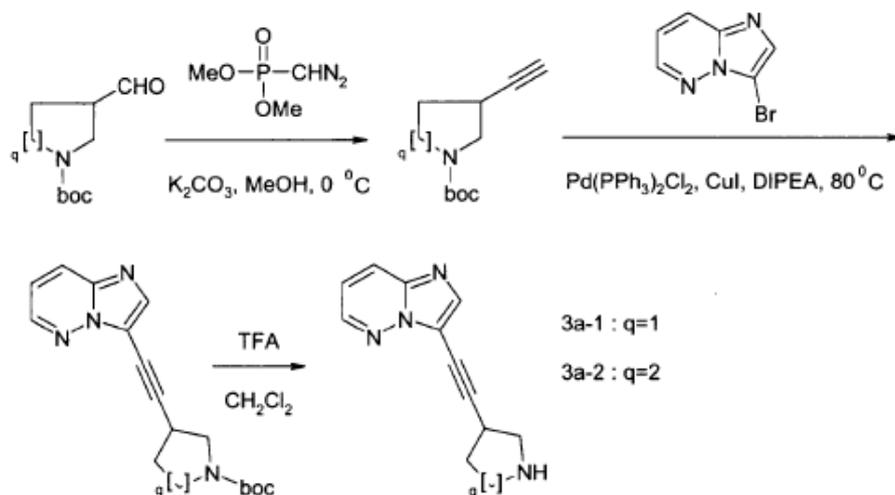
ESQUEMA 11 Preparación de productos de urea (3c)



5 Tal como se muestra en el esquema 11, una amina que contiene un resto acetilo 3a condensado con un resto amina aromática sustituida 3b para dar análogos de urea 3c.

El esquema 12 a continuación representa la síntesis de algunos compuestos representativos de fórmula 3a que son útiles como productos intermedios en la reacción de condensación descrita en el esquema 11. La síntesis de los compuestos de amina aromática de fórmula 3b se ha descrito en los esquemas 8 a 10 para la síntesis de 2b-1 a 2b-6.

## ESQUEMA 12



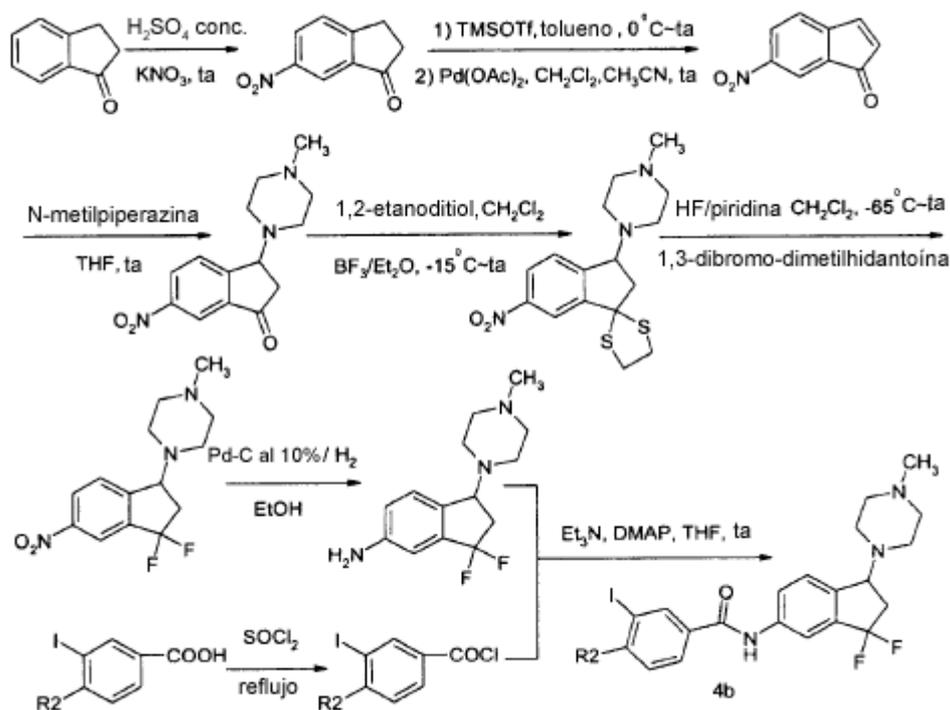
## ESQUEMA 13 Preparación de productos de benzamida bicíclicos (4c)



5 Como en el esquema 1, en el esquema 13, un resto acetilénico 1a condensado con un resto benzamida 4b a través de la reacción de acoplamiento de Sonogashira para dar análogos de benzamida 4c.

El esquema 14 describe la síntesis de 4b en la que R3 es (4-metilpiperazin-1-il)metilo, y R2 es metilo.

## ESQUEMA 14

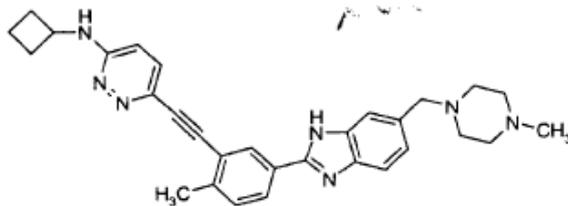
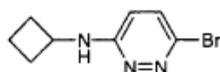


## Ejemplos:

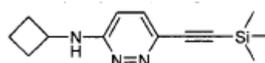
El ejemplo 36 es el compuesto de la invención.

5 Ejemplo 1

N-Ciclobutil-6-(2-(2-metil-5-(6-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)fenil)etil)piridazin-3-amina

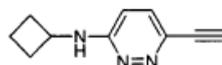
Etapa 1. 6-Bromo-N-ciclobutilpiridazin-3-amina

- 10 En una disolución de 3,6-dibromopiridazina (1,19 g, 5 mmol) en dioxano (5 ml) se añadieron ciclobutilamina (0,39 g, 5,5 mmol) y Et<sub>3</sub>N (0,60 g, 6 mmol). Se sometió la reacción a microondas a 90°C, 150W durante 0,45 h. Se monitorizó la reacción mediante CCF y se purificó el producto en bruto mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: acetato de etilo al 30% en n-hexano), para dar el producto deseado (0,63 g, 55,3%). <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,25-7,28 (1 H, d, J = 9,0 Hz), 6,49-6,52 (1 H, d, J = 9,0 Hz), 5,27 (1 H, s), 4,16-4,24 (1 H, m), 2,40-4,49 (2 H, m),
- 15 1,87-1,95 (2 H, m), 1,75-1,84 (2 H, m).

Etapa 2. N-Ciclobutil-6-(2-(trimetilsilil)etil)piridazin-3-amina

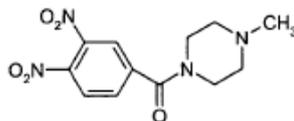
Se pusieron 6-bromo-N-ciclobutilpiridazin-3-amina (0,60 g, 2,63 mmol), trimetilsililacetileno (TMSA) (1,29 g, 13,1 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0,15 g) y Cul (0,04 mg) en un vial con un tapón de caucho. Después de que la mezcla se sometiera a 3 ciclos de vacío/llenado con Ar<sub>2</sub>, se añadieron DMF (3,0 ml) y N,N-diisopropiletilamina (DIPEA) (0,41 g, 3,2 mmol). Entonces se agitó la mezcla a 80°C durante 16 h. Se concentró la mezcla de reacción y se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: acetato de etilo al 30% en n-hexano, se añadió al acetato de etilo Et<sub>3</sub>N al 0,5%) para dar un sólido blanquecino (0,48 g, 74,5%). <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,26-7,29 (1 H, d, J = 9,0 Hz), 6,50-6,53 (1 H, d, J = 9,0 Hz), 5,55 (1 H, s), 4,17-4,24 (1 H, m), 2,40-2,46 (2 H, m), 1,89-1,98 (2 H, m), 1,77-1,85 (2 H, m), 0,28 (9 H, s).

#### Etapa 3. N-Ciclobutil-6-etinilpiridazin-3-amina



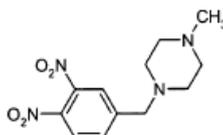
En una disolución de N-ciclobutil-6-(2-(trimetilsilil)etnil)piridazin-3-amina (0,49 g, 2 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se añadió TBAF. Se monitorizó la reacción mediante CCF. Se concentró la mezcla de reacción y se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: acetato de etilo al 30% en n-hexano, se añadió al acetato de etilo Et<sub>3</sub>N al 0,5%) para dar un sólido blanquecino (0,26 g, 75,1%). <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,26-7,29 (1 H, d, J = 9,0 Hz), 6,51-6,54 (1 H, d, J = 9,0 Hz), 5,57 (1 H, s), 4,17-4,24 (1 H, m), 3,21 (1 H, s), 2,40-2,46 (2 H, m), 1,89-1,98 (2 H, m), 1,77-1,85 (2 H, m).

#### Etapa 4. (3,4-Dinitrofenil)-(4-metilpiperazin-1-il)-metanona



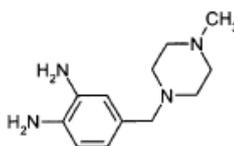
Se calentó una mezcla de ácido 3,4-dinitrobenzoico (10,6 g, 50 mmol) y SOCl<sub>2</sub> (50 ml) a reflujo durante 6 h. Entonces se evaporó la mezcla hasta sequedad a vacío. Se disolvió el residuo en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 ml) y se enfrió hasta 5°C. Se añadieron gota a gota a esta disolución N-metilpiperazina (5,5 g, 55 mmol) y Et<sub>3</sub>N (5,5 g, 55 mmol) como una disolución en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 ml). Tras agitar durante la noche a ta, se lavó la fase orgánica combinada con agua (100 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró, se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: MeOH al 5% en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para dar un sólido amarillo (14,0 g, 95,2%). <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 8,29 (1 H, s), 8,25-8,27 (1 H, d, J = 9,0 Hz), 7,95-7,98 (1 H, d, J = 9,0 Hz), 3,62 (2 H, m), 3,28 (2 H, m), 2,38 (2 H, m), 2,26 (2 H, m), 2,19 (3 H, s).

#### Etapa 5. 1-(3,4-Dinitrobenzil)-4-metilpiperazina

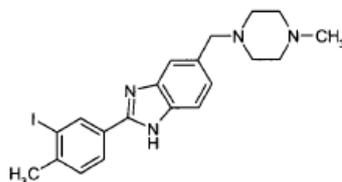


A una disolución enfriada (-5°C) de (3,4-dinitrofenil)-(4-metilpiperazin-1-il)metanona (5,88 g, 20 mmol) en THF, se le añadió NaBH<sub>4</sub> en polvo (1,89 g, 50 mmol), seguido por la adición gota a gota de BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub> (6,4 ml, 50 mmol), mientras se mantenía la temperatura por debajo de 5°C. Se permitió que la mezcla llegara hasta temperatura ambiente a lo largo de 2 h, y a continuación se agitó durante 3 h más a temperatura ambiente. Se añadió a continuación MeOH cuidadosamente a la mezcla, se continuó agitando durante 10 minutos y a continuación se concentró la mezcla. Se repartió el residuo entre EtOAc (150 ml) y NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (150 ml). Se lavó la fase orgánica con agua (100 ml), salmuera (100 ml) y a continuación se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: MeOH al 2% en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para dar un sólido amarillo (4,5 g, 80,3%). <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,90-7,92 (1 H, d, J = 6,0 Hz), 7,90 (1 H, s), 7,69-7,71 (1 H, d, J = 6,0 Hz), 3,73 (2 H, s), 3,07-3,10 (2 H, m), 2,94-2,99 (2 H, m), 2,76-2,81 (2 H, m), 2,67 (3 H, s), 2,53-2,56 (2 H, m).

#### Etapa 6. 1-(3,4-Diaminobencil)-4-metilpiperazina



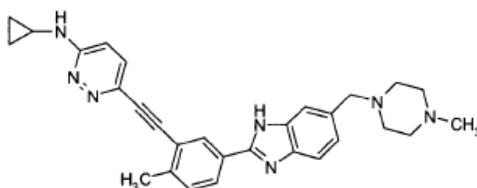
Se disolvió 1-(3,4-dinitrobenzil)-4-metilpiperazina (2,8 g, 10 mmol), en DMF:MeOH (1:1, 20 ml) y se agitó con Pd/C al 10% (280 mg) bajo una atmósfera de H<sub>2</sub> durante 12 h. Se monitorizó la reacción mediante CCF. A continuación se filtró y evaporó la mezcla para dar un sólido oscuro que se usó inmediatamente sin ninguna purificación adicional.

Etapa 7. 2-(3-Yodo-4-metilfenil)-6-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol

Se agitó una mezcla de 1-(3,4-diaminobencil)-4-metilpiperazina (10 mmol), ácido 3-yodo-4-metilbenzoico (2,6 g, 10 mmol), EDCI (11 mmol) y HOBt (11 mmol) en DMF seco (25 ml) a temperatura ambiente durante 24 h. Se evaporó a continuación la mezcla a vacío y se disolvió el residuo bruto en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 ml), se lavó con agua (100 ml), salmuera (100 ml) y a continuación se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. Se disolvió el residuo obtenido en AcOH (30 ml) y se calentó a reflujo durante 3 h. Se evaporó a vacío la mezcla de reacción y se purificó el residuo mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: MeOH al 10% en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se añadió al MeOH Et<sub>3</sub>N al 0,5%) para dar un sólido amarillo (1,35 g, 30,3%). <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,50 (1 H, s), 7,94-7,97 (1 H, d, J = 9,0 Hz), 7,53-7,56 (1 H, d, J = 9,0 Hz), 7,52-7,55 (1 H, d, J = 9,0 Hz), 7,30 (1 H, s), 7,20-7,23 (1 H, d, J = 9,0 Hz), 3,60 (2 H, s), 2,54 (8 H, s a), 2,45 (3 H, s), 2,32 (3 H, s).

Etapa 8.N-Ciclobutil-6-(2-(2-metil-5-(6-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)fenil)etnil)piridazin-3-amina

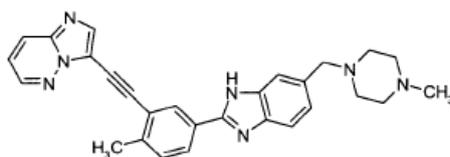
Se colocaron N-ciclobutil-6-etnilpiridazin-3-amina (62 mg, 0,36 mmol), 2-(3-yodo-4-metilfenil)-6-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol (134 mg, 0,3 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (18 mg, 0,015 mmol) y CuI (4,3 mg, 0,023 mmol) en un matraz de dos bocas con un tapón de caucho. Se sometió la mezcla a 3 ciclos de vacío y llenado con Ar<sub>2</sub>, y se inyectó una disolución de DIPEA (58 mg, 0,45 mmol) y DMF (2 ml) en el matraz. Se agitó la mezcla a ta durante 20 h, y a continuación se vertió en 25 ml de agua, se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 ml x3), se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó el filtrado a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en gel de sílice (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH 97:3 a 97:6) para dar 0,12 g de producto en bruto, se continuó purificando mediante CCF de preparación (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH 120:8) para dar 87 mg de producto como un sólido de color amarillo pálido. Tf: 148-150°C; <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,07-8,10 (1 H, d, J = 9,0 Hz), 7,90 (1 H, s), 7,63-7,66 (1 H, d, J = 9,0 Hz), 7,63 (1 H, s), 7,26-7,24 (1 H, d, J = 6,0 Hz), 7,20 (1 H, m), 7,15 (1 H, m), 6,60-6,63 (1 H, d, J = 9,0 Hz), 5,63 (1 H, s), 4,26-4,33 (1 H, m), 3,62 (2 H, s), 2,58 (8 H, s a), 2,35 (3 H, s), 2,31 (3 H, s), 1,94-2,03 (2 H, m), 1,82-1,85 (2 H, m). EMAR (ESI-TOF<sup>+</sup>): m/z [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>30</sub>H<sub>34</sub>N<sub>7</sub>: 492,2870; encontrado: 492,2856.

Ejemplo 2N-Ciclopropil-6-(2-(2-metil-5-(6-(4-metilpiperazin-1-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)fenil)etnil)piridazin-3-amina

Se sintetizó el compuesto del título a partir de N-ciclopropil-6-etnilpiridazin-3-amina y 2-(3-yodo-4-metilfenil)-6-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol (tal como se preparó en el ejemplo 1) de una manera similar a la descrita para el ejemplo 1. Se preparó el compuesto intermedio N-ciclopropil-6-etnilpiridazin-3-amina tal como en el ejemplo 1 (etapas 1 a 3) con los espectros a continuación: <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,38-7,41 (1 H, d, J = 9,0 Hz), 6,96-6,99 (1 H, d, J = 9,0 Hz), 5,99 (1 H, s), 3,25-3,27 (1 H, m), 2,57 (1 H, s), 0,87-0,89 (2 H, s), 0,61-0,63 (2 H, s).

Se obtuvo el compuesto del título como un sólido de color caqui. Tf: 145-146°C; <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,14 (1 H, s), 8,11-8,13 (1 H, d, J = 6,0 Hz), 7,64 (2 H, m), 7,37-7,40 (1 H, d, J = 9,0 Hz), 7,21-7,24 (1 H, d, J = 9,0 Hz), 7,14-7,17 (1 H, d, J = 7,0 Hz), 7,01-7,04 (1 H, d, J = 9,0 Hz), 6,19 (1 H, s), 3,67 (2 H, s), 2,74 (8 H, s a), 2,58 (1 H, m), 2,50 (3 H, s), 2,34 (3 H, s), 0,84-0,87 (2 H, m), 0,64 (2 H, m); EMAR (ESI-TOF<sup>+</sup>): m/z [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>29</sub>H<sub>32</sub>N<sub>7</sub>: 478,2714; encontrado: 478,2708.

Ejemplo 33-(2-(2-Metil-5-(6-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)fenil)etnil)imidazo[1,2-b]piridazina

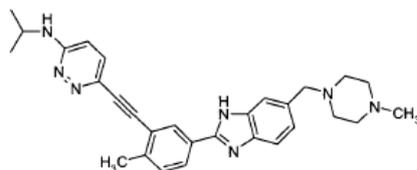


5 Se sintetizó el compuesto del título a partir de 3-etinilimidazo[1,2-b]piridazina y 2-(3-yodo-4-metilfenil)-6-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol (tal como se preparó en el ejemplo 1) de una manera similar a la descrita para el ejemplo 1. Se produjo el compuesto intermedio 3-etinilimidazo[1,2-b]piridazina tal como en el ejemplo 1 (etapas 1 a 3) con los espectros a continuación:  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 8,63-8,64 (1 H, m), 8,18-8,21 (1 H, m), 8,10 (1 H, s), 7,32-7,35 (1 H, m), 4,94 (1 H, s).

10 Se obtuvo el compuesto del título como un sólido de color amarillo pálido. Tf: 114-115°C;  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) J: 8,46-8,48 (1 H, d,  $J = 6,0$  Hz), 8,25 (1 H, s), 8,15 (1 H, s), 8,09-8,12 (1 H, d,  $J = 9,0$  Hz), 7,96-7,99 (1 H, d,  $J = 9,0$  Hz), 7,59 (1 H, s), 7,35-7,37 (1 H, d,  $J = 9,0$  Hz), 7,26 (1 H, s), 7,22 (1 H, s), 7,10-7,15 (1 H, m), 3,64 (2 H, s), 2,60 (8 H, s a), 2,58 (3 H, s), 2,34 (3 H, s). EMAR (ESI-TOF $^+$ ): m/z  $[\text{M}+\text{H}]^+$  calculado para  $\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{N}_7$ : 462,2401; encontrado: 462,2413.

#### Ejemplo 4

##### N-Isopropil-6-(2-(2-metil-5-(6-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)fenil)etnil)piridazin-3-amina

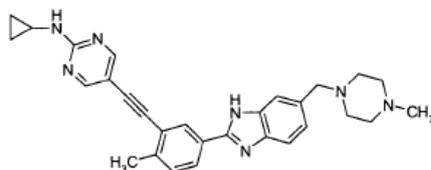


15 Se sintetizó el compuesto del título a partir de N-isopropil-6-etinilpiridazin-3-amina y 2-(3-yodo-4-metilfenil)-6-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol (tal como se preparó en el ejemplo 1) de una manera similar a la descrita para el ejemplo 1. Se preparó el compuesto intermedio N-isopropil-6-etinilpiridazin-3-amina tal como en el ejemplo 1 (etapas 1 a 3) con los espectros a continuación:  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,26-7,29 (1 H, d,  $J = 9,0$  Hz), 6,54-6,57 (1 H, d,  $J = 9,0$  Hz), 5,00 (1 H, s), 3,97-4,04 (1 H, m), 3,25 (1 H, s), 1,29 (3 H, s), 1,27 (3 H, s).

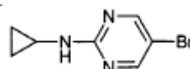
20 Se obtuvo el compuesto del título como un sólido de color amarillo pálido. Tf: 129-130°C;  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,06-8,08 (1 H, d,  $J = 6,0$  Hz), 7,87 (1 H, s), 7,65 (2 H, m), 7,27 (1 H, s), 7,25 (1 H, s), 7,19-7,21 (1 H, d,  $J = 9,0$  Hz), 6,61-6,64 (1 H, d,  $J = 9,0$  Hz), 5,01-5,04 (1 H, d,  $J = 9,0$  Hz), 4,11-4,15 (1 H, m), 3,61 (2 H, s), 2,43 (8 H, s a), 2,32 (3 H, s), 2,27 (3 H, s), 1,25-1,32 (6 H, m). EMAR (ESI-TOF $^+$ ): m/z  $[\text{M}+\text{H}]^+$  calculado para  $\text{C}_{29}\text{H}_{34}\text{N}_7$ : 480,2870; encontrado: 480,2847.

#### 25 Ejemplo 5

##### N-Ciclopropil-5-(2-(2-metil-5-(6-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)fenil)etnil)pirimidin-2-amina

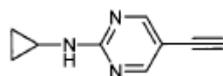


##### Etapa 1. 5-Bromo-N-ciclopropilpirimidin-2-amina



30 Se calentó una disolución de 5-bromo-2-cloropirimidina (3,87 g, 20 mmol) y ciclopropilamina (5,7 g, 0,1 mol) en 20 ml de THF a 65°C durante 5 h en un tubo sellado. Se evaporó la mezcla a vacío, se añadió etanol al residuo, después de la filtración, se lavó la torta con etanol para dar 4,07 g de producto como un sólido incoloro (95,5%).  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,32 (2 H, s), 5,58 (1 H, s a), 2,72 (1 H, s a), 0,82-0,84 (2 H, m), 0,54 (2 H, s a). CL-EM: m/z  $[\text{M}+\text{H}]^+$  214,0011.

##### 35 Etapa 2. N-Ciclopropil-5-etinilpirimidin-2-amina



Se colocaron 5-bromo-N-ciclopropilpirimidin-2-amina (1,06 g, 5 mmol), trimetilsililacetileno (2,5 g, 25 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (289 mg, 0,25 mmol) y CuI (71 mg, 0,375 mmol) en un matraz de dos bocas con un tapón de caucho. Se sometió la mezcla a 3 ciclos de vacío y llenado con Ar<sub>2</sub>, se inyectó una disolución de DIPEA (968 mg, 0,45 mmol) y DMF (10 ml) en el matraz. Se agitó la mezcla a 80°C durante 15 h, y a continuación se vertió en 50 ml de agua, se extrajo con EtOAc (30 mlx3), se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó el filtrado a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en gel de sílice (PE/EtOAc 82:18 a 64:36) para dar 1,1 g de N-ciclopropil-5-(2-(trimetilsilil)etynil)pirimidin-2-amina. Se disolvió este compuesto en 20 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se añadió una disolución de TBAF (1,3 g, 5 mmol) en 10 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a la disolución anterior. Se agitó la mezcla a ta durante 1 h, y se evaporó a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en gel de sílice (PE/EtOAc 82:18 a 64:36) para dar 0,55 g de producto como un sólido de color amarillo pálido (72,8%). <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,43 (2 H, s), 5,77 (1 H, s a), 3,18 (1 H, s), 2,76-2,81 (1 H, m), 0,82-0,87 (2 H, m), 0,54-0,59 (2 H, m). CL-EM: m/z [M+H]<sup>+</sup> 160,0863.

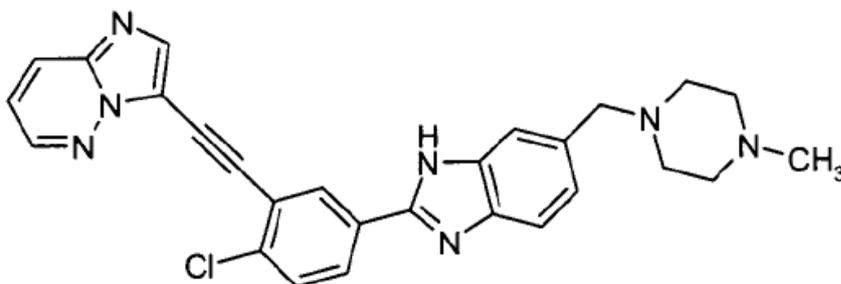
### Etapa 3.

#### 15 N-Ciclopropil-5-(2-(2-metil-5-(6-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)fenil)etynil)pirimidin-2-amina

Se sintetizó el compuesto del título a partir de N-ciclopropil-5-etynilpirimidin-2-amina (tal como se preparó anteriormente) y 2-(3-yodo-4-metilfenil)-6-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol (tal como se preparó en el ejemplo 1) de una manera similar a la descrita para el ejemplo 1. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido marrón. Tf: 136-137°C; <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,40 (2 H, s), 8,21 (1 H, s), 7,96-7,99 (1 H, d, J = 9,0 Hz), 7,52-7,55 (1 H, d, J = 9,0 Hz), 7,49-7,52 (1 H, d, J = 9,0 Hz), 7,23-7,26 (1 H, d, J = 9,0 Hz), 7,15-7,18 (1 H, d, J = 9,0 Hz), 5,81 (1 H, s), 5,28 (1 H, s), 3,57 (2 H, s), 2,78 (1 H, s), 2,55 (8 H, s a), 2,46 (3 H, s), 2,32 (3 H, s), 0,83-0,87 (2 H, m), 0,56 (2 H, s a). EMAR (ESI-TOF<sup>+</sup>): m/z [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>29</sub>H<sub>32</sub>N<sub>7</sub>: 478,2714; encontrado: 478,2718.

### Ejemplo 6

#### 3-(2-(2-Cloro-5-(6-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)fenil)etynil)imidazo[1,2-b]piridazina

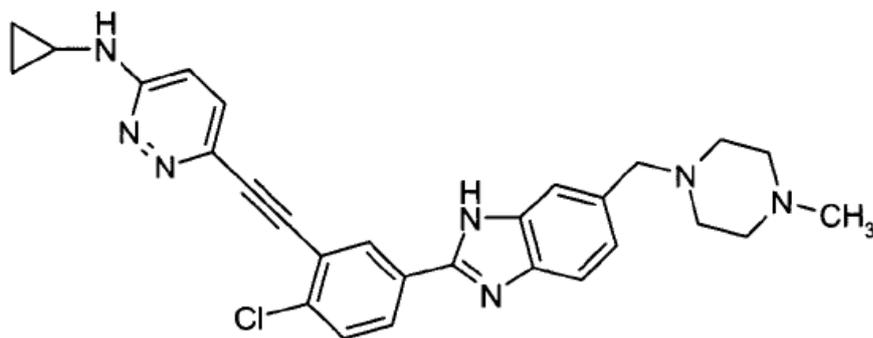


Se sintetizó el compuesto del título a partir de 3-etynilimidazo[1,2-b]piridazina (tal como se preparó en el ejemplo 3) y 2-(4-cloro-3-yodofenil)-6-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-1H-benzoimidazol de manera similar a la descrita en el ejemplo 1. Se produjo el compuesto intermedio 2-(4-cloro-3-yodofenil)-6-(4-metilpiperazin-1-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol como para el ejemplo 1 (etapa 4 a 7) con los espectros a continuación: <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,52 (1 H, s), 7,95-7,98 (1 H, d, J = 9,0 Hz), 7,45-7,48 (1 H, d, J = 9,0 Hz), 7,43-7,46 (1 H, d, J = 9,0 Hz), 7,23 (1 H, s), 7,21-7,24 (1 H, d, J = 9,0 Hz), 3,59 (2 H, s), 2,51 (8 H, s a), 2,29 (3 H, s).

Se obtuvo el compuesto del título como un sólido caqui. Tf: 156-157°C; <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,43 (1 H, s), 8,36 (1 H, s), 8,11-8,14 (1 H, d, J = 9,0 Hz), 8,11 (1 H, s), 7,92-7,95 (1 H, d, J = 9,0 Hz), 7,54-7,57 (2 H, m), 7,45-7,45 (1 H, d, J = 9,0 Hz), 7,18-7,21 (1 H, d, J = 9,0 Hz), 7,10-7,11 (1 H, m), 3,60 (2 H, s), 2,61 (8 H, s a), 2,31 (3 H, s). EMAR (ESI-TOF<sup>+</sup>): m/z [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>27</sub>H<sub>25</sub>ClN<sub>7</sub>: 482,1854; encontrado: 482,1841.

### Ejemplo 7

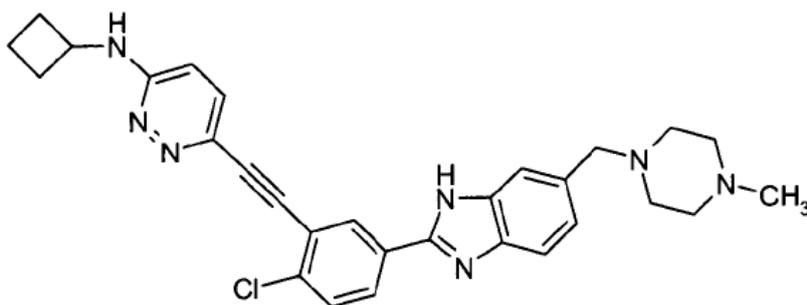
#### 6-(2-(2-Cloro-5-(6-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)fenil)etynil)-N-ciclopropilpiridazin-3-amina



5 Se sintetizó el compuesto del título a partir de N-ciclopropil-6-etinilpiridazin-3-amina y 2-(4-cloro-3-yodofenil)-6-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol de manera similar a la descrita en el ejemplo 1. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido caqui. Tf: 130-131°C; <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,11-8,13 (1 H, d, J= 6,0 Hz), 7,86 (1 H, s), 7,64 (2 H, m), 7,42-7,45 (1 H, d, J= 9,0 Hz), 7,39-7,42 (1 H, d, J= 9,0 Hz), 7,22 (1 H, s), 7,01-7,04 (1 H, d, J= 9,0 Hz), 6,00 (1 H, s), 3,61 (2 H, s), 2,60 (1 H, m), 2,44 (8 H, s a), 2,27 (3 H, s), 0,87-0,89 (2 H, m), 0,65 (2 H, m). EMAR (ESI-TOF<sup>+</sup>): m/z [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>28</sub>H<sub>29</sub>ClN<sub>7</sub>: 498,2167; encontrado: 498,2150.

#### Ejemplo 8

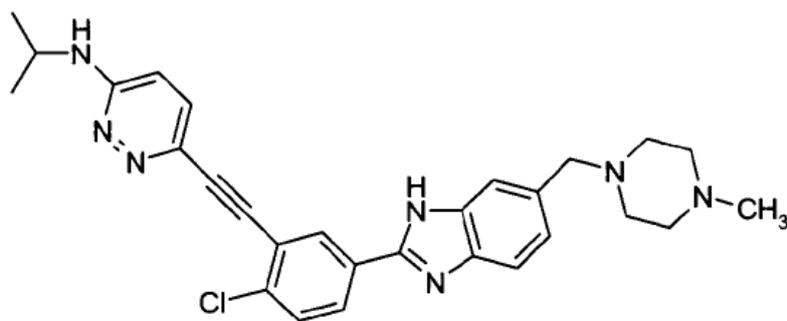
##### 6-(2-(2-Cloro-5-(6-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)feniletinil)-N-ciclobutilpiridazin-3-amina



10 Se sintetizó el compuesto del título a partir de N-ciclobutil-6-etinilpiridazin-3-amina y 2-(4-cloro-3-yodofenil)-6-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol de manera similar a la descrita en el ejemplo 1. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido de color amarillo pálido. Tf: 161-163°C; <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,13-8,15 (1 H, d, J= 6,0 Hz), 7,95 (1 H, s), 7,62-7,65 (1 H, d, J= 9,0 Hz), 7,65 (1 H, s), 7,36-7,39 (1 H, d, J= 9,0 Hz), 7,29-7,32 (1 H, d, J= 9,0 Hz), 7,18-7,21 (1 H, d, J= 9,0 Hz), 6,63-6,66 (1 H, d, J= 9,0 Hz), 5,80 (1 H, s), 4,28-4,30 (1 H, m), 3,63 (2 H, s), 2,63 (8 H, s a), 2,40-2,44 (2 H, m), 2,40 (3 H, s), 1,96-2,02 (2 H, m), 1,79-1,81 (2 H, m). EMAR (ESI-TOF<sup>+</sup>): m/z [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>29</sub>H<sub>31</sub>ClN<sub>7</sub>: 512,2324; encontrado: 512,2303.

#### Ejemplo 9

##### 6-(2-(2-Cloro-5-(6-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)fenil)etinil)-N-isopropilpiridazin-3-amina



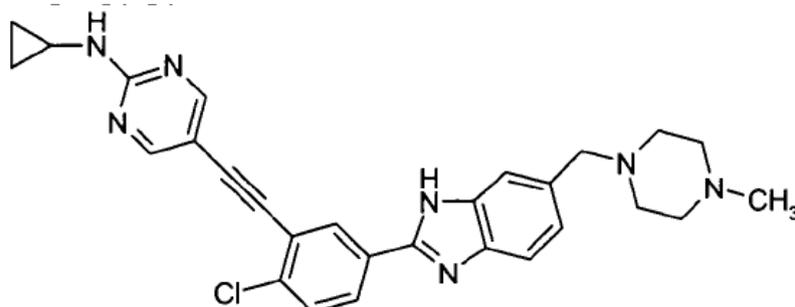
20 Se sintetizó el compuesto del título a partir de N-isopropil-6-etinilpiridazin-3-amina y 2-(4-cloro-3-yodofenil)-6-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol de manera similar a la descrita en el ejemplo 1. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido caqui. Tf: 127-128°C; <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,11-8,13 (1 H, d, J= 6,0 Hz), 7,82 (1 H, s), 7,64 (2 H, m), 7,53 (1 H, s), 7,35-7,38 (1 H, d, J= 9,0 Hz), 7,29-7,32 (1 H, d, J= 9,0 Hz), 6,66-6,69 (1 H, d, J= 9,0 Hz), 5,22 (1 H, s), 4,12-4,14 (1 H, m), 3,62 (2 H, s), 2,51 (8 H, s a), 2,31 (3 H, s), 1,25-1,31 (6 H, m).

25

EMAR (ESI-TOF<sup>+</sup>): m/z [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>28</sub>H<sub>31</sub>ClN<sub>7</sub>: 500,2324; encontrado: 500,2313.

#### Ejemplo 10

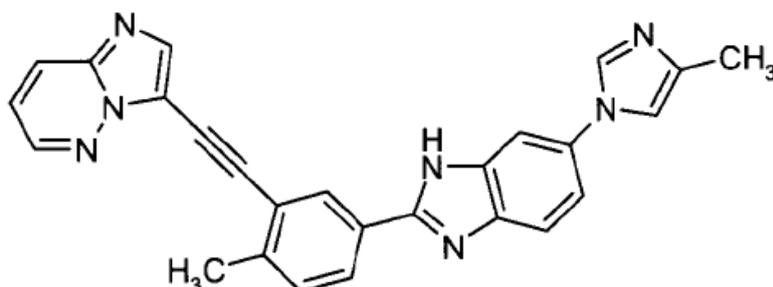
5-(2-(2-Cloro-5-(6-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-1H-benzof[d]imidazol-2-il)fenil)etnil)-N-ciclopropilpirimidin-2-amina



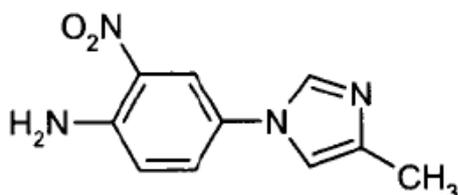
- 5 Se sintetizó el compuesto del título a partir de N-ciclopropil-5-etnilpirimidin-2-amina y 2-(4-cloro-3-yodofenil)-6-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol de manera similar a la descrita en el ejemplo 1. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido marrón. Tf: 160-162°C; <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,43-8,45 (2 H, d, J= 6,0 Hz), 8,12-8,15 (1 H, d, J= 6,0 Hz), 7,58-7,60 (1 H, d, J= 6,0 Hz), 7,52 (1 H, s), 7,45-7,47 (1 H, d, J= 6,0 Hz), 7,38-7,40 (1 H, d, J= 6,0 Hz), 7,15-7,17 (1 H, d, J= 6,0 Hz), 5,80 (1 H, s), 3,60 (2 H, s), 2,80 (8 H, s a), 2,59 (3 H, s), 1,35-1,39 (1 H, m), 0,82-0,88 (2 H, m), 0,58-0,60 (2 H, m). EMAR (ESI-TOF<sup>+</sup>): m/z [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>28</sub>H<sub>29</sub>ClN<sub>7</sub>: 498,2167; encontrado: 498,2163.

#### Ejemplo 11

3-(2-(2-Metil-5-(6-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)fenil)etnil)imidazo[1,2-b]piridazina

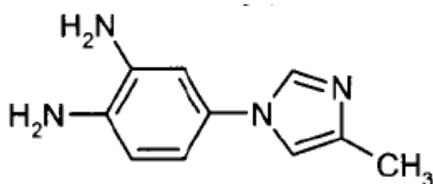


- 15 Etapa 1. 4-(4-Metil-1H-imidazol-1-il)-2-nitroanilina



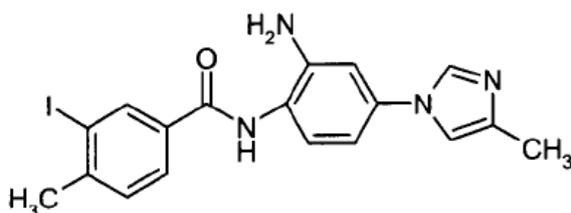
- 20 Se agitó una suspensión de 4-bromo-2-nitroanilina (4,34 g, 20 mmol), 4-metilimidazol (1,97 g, 24 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3,04 g, 22 mmol), CuI (0,57 g, 3 mmol) y 8-hidroxiquinolina (0,44 g, 3 mmol) en 20 ml de DMSO a 120°C en un tubo sellado bajo Ar<sub>2</sub> durante 29 h. Se enfrió la mezcla hasta ta y se le añadió amoniaco acuoso al 28% (10 ml) y luego se añadieron H<sub>2</sub>O y EtOAc. Se extrajo la fase acuosa con EtOAc (80 mlx3) y se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, tras la filtración, se evaporó el filtrado a vacío y se lavó el residuo con PE/EtOAc para dar 2,47 g de producto como un sólido rojo (56,6%). <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 8,03 (1 H, d, J= 2,1 Hz), 7,64-7,68 (1 H, dd, J= 2,1 y 9,0 Hz), 7,53 (2 H, s a), 7,10-7,13 (1 H, d, J= 9,0 Hz), 2,12 (3 H, s). CL-EM: m/z [M+H]<sup>+</sup> 219,0895.

Etapa 2. 2-Amino-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)anilina



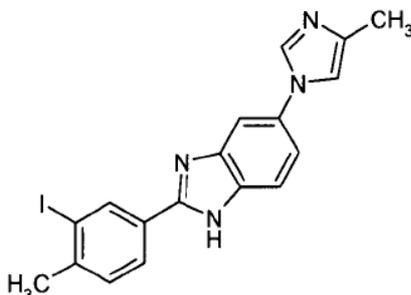
Se suspendió 4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-nitroanilina (0,22 g, 1 mmol) en 20 ml de metanol anhidro. Se redujo la mezcla con 0,11 g de Ni Raney a 40 psi durante 7 h. Entonces, se eliminó el Ni mediante filtración. Se evaporó el filtrado para dar 0,18 g del compuesto del título como un sólido amarillo (95,7%).

5 Etapa 3. N-(2-Amino-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil)-3-yodo-4-metilbenzamida



10 Se sometió a reflujo una disolución de ácido 3-yodo-4-metilbenzoico (0,26 g, 1 mmol) en  $\text{SOCl}_2$  (5 ml) durante 2 h, y luego se evaporó a vacío para eliminar  $\text{SOCl}_2$  en exceso. Se disolvió el residuo en 5 ml de THF anhidro y se añadió a una disolución de trietilamina (0,12 g, 1,2 mmol), 2-amino-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)anilina (0,18 g, 1 mmol) y DMAP (24 mg) en 5 ml de THF anhidro gota a gota. Se agitó la mezcla resultante a ta durante 20 h, y se evaporó a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía sobre gel de sílice ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$  97:3) para dar 0,16 g de producto como un sólido de color amarillo pálido (37,0%). CL-EM:  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  433,0520.

Etapa 4. 2-(3-Yodo-4-metilfenil)-6-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-1H-benzo[d]imidazol



15 Se sometió a reflujo una disolución de N-(2-amino-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil)-3-yodo-4-metilbenzamida (0,16 g, 0,37 mmol) en 5 ml de ácido acético glaciado durante 8 h, y luego se evaporó la mezcla a vacío, se purificó el residuo mediante cromatografía sobre gel de sílice ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$  97:3 a 94:6) para dar 0,1 g de producto como un sólido de color amarillo pálido (65,3%). CL-EM:  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  415,0415.

Etapa 5.

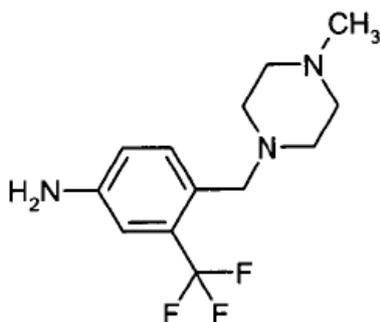
20 3-(2-(2-Metil-5-(5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)fenil)etnil)imidazo[1,2-b]piridazina

25 Se sintetizó el compuesto del título a partir de 3-etnilimidazo[1,2-b]piridazina y 2-(3-yodo-4-metilfenil)-6-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-1H-benzo[d]imidazol (tal como se preparó anteriormente) de manera similar a la descrita en el ejemplo 1. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido de color amarillo pálido. Tf: 182-184°C;  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 8,57 (2 H, s a), 8,26 (1 H, s), 7,98-8,05 (3 H, m), 7,74 (1 H, s), 7,68-7,70 (1 H, d,  $J = 8,4$  Hz), 7,46-7,48 (2 H, m), 7,42-7,44 (1 H, d,  $J = 8,4$  Hz), 7,29-7,33 (1 H, dd,  $J = 4,4$  y 9,2 Hz), 2,61 (3 H, s), 2,31 (3 H, s). EMAR (ESI-TOF $^+$ ):  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  calculado para  $\text{C}_{26}\text{H}_{20}\text{N}_7$ : 430,1775; encontrado: 430,1778.

Ejemplo 12

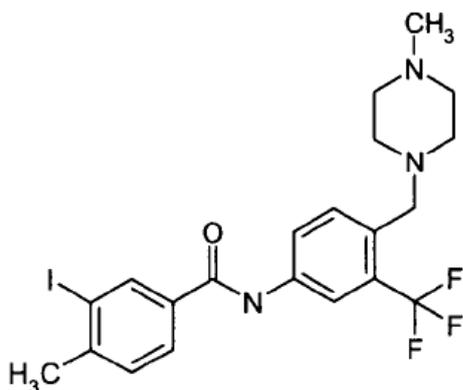
3-(2-(6-(Ciclopropilamino)piridazin-3-il)etnil)-4-metil-N-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)benzamida





- 5 En una disolución de 4-metil-1-(4-nitro-2-(trifluorometil)benzil)piperazina (1,5 g, 5 mmol) en MeOH (250 ml) se añadió níquel Raney (0,15 g, al 10% en peso). Se agitó la suspensión bajo una atmósfera de hidrógeno (50 psi) durante 24 h y se monitorizó mediante CCF. Se filtró la mezcla de reacción a través de Celite y se concentró el filtrado a presión reducida para proporcionar el producto deseado (1,36 g, 100%). <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,43-7,46 (1 H, d, J = 9,0 Hz), 6,91 (1 H, s), 6,77-6,80 (1 H, d, J = 9,0 Hz), 3,77 (2 H, s), 3,54 (2 H, s), 2,53 (8 H, s a), 2,34 (3 H, s).

Etapa 4. 3-Yodo-4-metil-N-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)benzamida



- 10 Se añadió cloruro de 3-yodo-4-metilbenzoílo (1,06 g, 3,8 mmol), preparado a partir de la reacción de ácido 3-yodo-4-metilbenzoico y SOCl<sub>2</sub>, a una disolución de 4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)anilina (1,00 g, 3,6 mmol), Et<sub>3</sub>N (0,36 g 3,6 mmol) y una cantidad catalítica de DMAP en THF (20 ml). Después de agitar a ta durante 2 h, se extinguió la reacción con agua. Se añadió EtOAc y se separaron las fases. Se concentraron las fases orgánicas combinadas hasta sequedad y se purificaron mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: MeOH al 5% en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se añadió al MeOH Et<sub>3</sub>N al 0,5%) para proporcionar el producto deseado como un sólido blanquecino
- 15 (67,2%, 1,25 g). <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,29 (1 H, s), 8,00 (1 H, s), 7,85 (1 H, m), 7,73-7,76 (2 H, m), 7,31-7,34 (1 H, d, J = 9,0 Hz), 3,64 (2 H, s), 2,53 (8 H, s a), 2,49 (3 H, s), 2,33 (3 H, s).

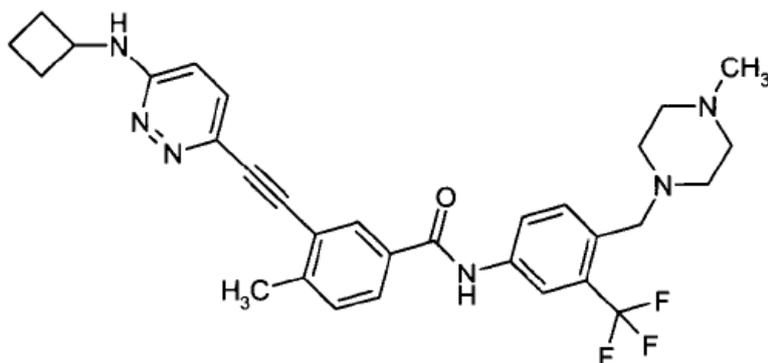
Etapa 5.

3-(2-(6-(Ciclopropilamino)piridazin-3-il)etil)-4-metil-N-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)benzamida

- 20 Se sintetizó el compuesto del título a partir de N-ciclopropil-6-etilpiridazin-3-amina y 3-yodo-4-metil-N-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)benzamida (tal como se preparó anteriormente) de manera similar a la descrita en el ejemplo 1. Se obtuvo el producto como un sólido de color amarillo pálido. Tf: 68-69°C; <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,84 (1 H, s), 7,99-8,01 (2 H, d, J = 6,0 Hz), 7,95-7,98 (1 H, d, J = 9,0 Hz), 7,82-7,85 (1 H, d, J = 9,0 Hz), 7,71-7,73 (1 H, d, J = 6,0 Hz), 7,40-7,43 (1 H, d, J = 9,0 Hz), 7,29-7,32 (1 H, d, J = 9,0 Hz), 6,99-7,02 (1 H, d, J = 9,0 Hz), 5,85 (1 H, s), 3,63 (2 H, s), 2,53 (8 H, s a), 2,34 (3 H, s), 2,03 (3 H, s), 1,43 (1 H, m), 0,86-0,88 (2 H, m), 0,61-0,63 (2 H, m). EMAR (ESI-TOF<sup>+</sup>): m/z [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>30</sub>H<sub>32</sub>F<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O: 549,2584; encontrado: 549,2568.
- 25

Ejemplo 13

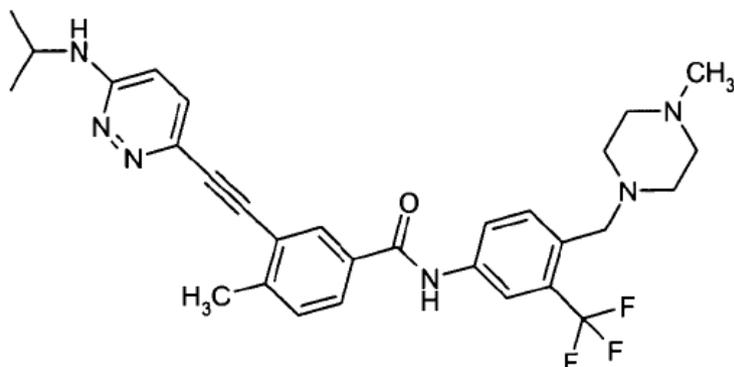
3-(2-(6-(Ciclobutilamino)piridazin-3-il)etil)-4-metil-N-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)benzamida



Se sintetizó el compuesto del título a partir de N-ciclobutil-6-etinilpiridazin-3-amina y 3-yodo-4-metil-N-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)benzamida de manera similar a la descrita en el ejemplo 1. Se obtuvo el producto como un sólido de color amarillo pálido. Tf: 120-121°C;  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 9,10 (1 H, s), 8,05 (1 H, s), 7,97-7,80 (1 H, d,  $J=9,0$  Hz), 7,94 (1 H, s), 7,81-7,83 (1 H, d,  $J=6,0$  Hz), 7,64-7,66 (1 H, d,  $J=6,0$  Hz), 7,28-7,31 (1 H, d,  $J=9,0$  Hz), 7,26-7,28 (1 H, d,  $J=6,0$  Hz), 6,57-5,59 (1 H, d,  $J=2,0$  Hz), 5,53 (1 H, s), 4,22-4,27 (1 H, m), 3,64 (2 H, s), 2,65 (8 H, s a), 2,49 (3 H, s), 2,45 (3 H, s), 2,44 (2H, m), 1,93-1,99 (2 H, m), 1,83-1,89 (2H, m). EMAR (ESI-TOF $^+$ ): m/z  $[\text{M}+\text{H}]^+$  calculado para  $\text{C}_{31}\text{H}_{34}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}$ : 563,2741; encontrado: 563,2768.

#### Ejemplo 14

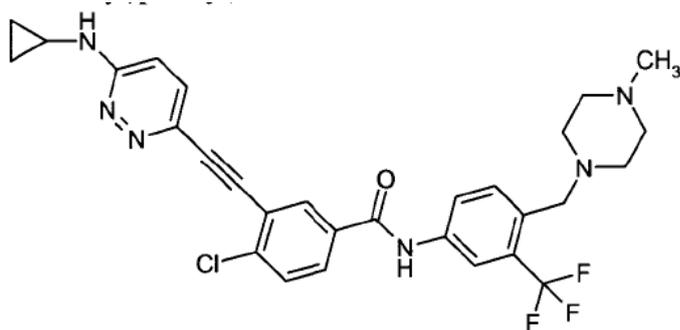
10 3-(2-(6-(isopropilamino)piridazin-3-il)etnil)-4-metil-N-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)benzamida



Se sintetizó el compuesto del título a partir de N-isopropil-6-etinilpiridazin-3-amina y 3-yodo-4-metil-N-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)benzamida de manera similar a la descrita en el ejemplo 1. Se obtuvo el producto como un sólido de color amarillo pálido. Tf: 67-68°C;  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,97 (1 H, s), 8,06 (1 H, s), 7,98-8,01 (1 H, d,  $J=9,0$  Hz), 7,97 (1 H, s), 7,83-7,85 (1 H, d,  $J=6,0$  Hz), 7,58-7,60 (1 H, d,  $J=6,0$  Hz), 7,30-7,32 (2 H, m), 6,61-6,64 (1 H, d,  $J=9,0$  Hz), 5,05 (1 H, s), 4,02-4,05 (1 H, m), 3,70 (2 H, s), 2,79-2,99 (8 H, s a), 2,66 (3 H, s), 2,52 (3 H, s), 1,29 (6 H, m). EMAR (ESI-TOF $^+$ ): m/z  $[\text{M}+\text{H}]^+$  calculado para  $\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}$ : 551,2741; encontrado: 551,2734.

#### Ejemplo 15

20 4-Cloro-3-(2-(6-(ciclopropilamino)piridazin-3-il)etnil)-N-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)benzamida

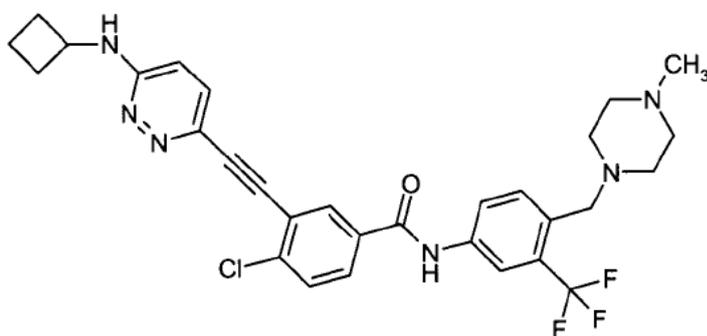


Se sintetizó el compuesto del título a partir de N-ciclopropil-6-etinilpiridazin-3-amina y 4-cloro-3-yodo-N-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)benzamida de manera similar a la descrita en el ejemplo 1. Se produjo el compuesto intermedio 4-cloro-3-yodo-N-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)benzamida como para el ejemplo 12 (etapa 1 a 4) con los espectros a continuación:  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$ : 10,66 (1 H, s), 8,53 (1 H, s), 8,19 (1 H, s), 8,02-8,05 (1 H, d,  $J = 6,0$  Hz), 7,98-8,01 (1 H, d,  $J = 6,0$  Hz), 7,77 (1 H, s), 7,70-7,73 (1 H, d,  $J = 6,0$  Hz), 3,62 (2 H, s), 3,33 (2 H, m), 2,82 (2 H, m), 2,54 (4 H, m), 2,50 (3 H, s).

Se obtuvo el compuesto del título como un sólido de color amarillo pálido. Tf: 133-134°C;  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 9,57 (1 H, s), 8,05-8,08 (1 H, d,  $J = 9,0$  Hz), 7,85-7,88 (1 H,  $J = 9,0$  Hz), 7,67-7,70 (1 H, d,  $J = 9,0$  Hz), 7,42-7,45 (2 H, m), 7,00-7,03 (1 H, d,  $J = 9,0$  Hz), 6,00 (1 H, s), 3,61 (2 H, s), 2,53 (8 H, s a), 2,35 (3 H, s), 1,25 (1 H, s), 0,87 (2 H, m), 0,63 (2 H, m). EMAR (ESI-TOF+):  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  calculado para  $\text{C}_{29}\text{H}_{29}\text{ClF}_3\text{N}_6\text{O}$ : 569,2038; encontrado: 569,2000.

#### Ejemplo 16

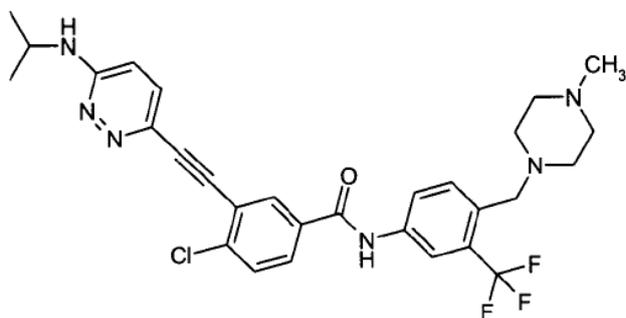
##### 4-Cloro-3-(2-(6-(ciclobutilamino)piridazin-3-il)etnil)-N-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)benzamida



Se sintetizó el compuesto del título a partir de N-ciclobutil-6-etinilpiridazin-3-amina y 4-cloro-3-yodo-N-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)benzamida de manera similar a la descrita en el ejemplo 1. Se obtuvo el producto como un sólido de color amarillo pálido. Tf: 132-133°C;  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 9,53 (1 H, s), 8,10 (1 H, s), 8,00 (2 H, m), 7,85-7,87 (1 H, d,  $J = 6,0$  Hz), 7,66-7,69 (1 H, d,  $J = 9,0$  Hz), 7,43-7,45 (1 H, d,  $J = 6,0$  Hz), 7,33-7,36 (1 H, d,  $J = 9,0$  Hz), 6,58-6,61 (1 H, d,  $J = 9,0$  Hz), 5,56 (1 H, s), 4,23-4,25 (1 H, m), 3,64 (2 H, s), 2,61 (8 H, s a), 2,44 (3 H, s), 2,43 (2 H, m), 1,91-1,97 (2 H, m), 1,81-1,86 (1 H, s a). EMAR (ESI-TOF+):  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  calculado para  $\text{C}_{30}\text{H}_{31}\text{ClF}_3\text{N}_6\text{O}$ : 583,2194; encontrado: 583,2174.

#### Ejemplo 17

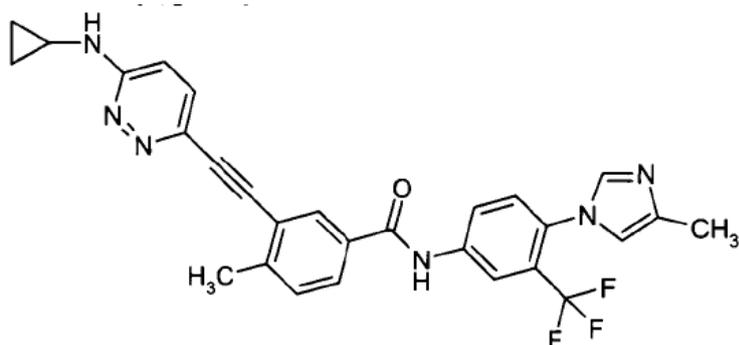
##### 4-Cloro-3-(2-(6-(isopropilamino)piridazin-3-il)etnil)-N-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)benzamida



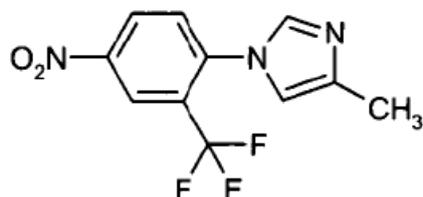
Se sintetizó el compuesto del título a partir de N-isopropil-6-etinilpiridazin-3-amina y 4-cloro-3-yodo-N-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)benzamida de manera similar a la descrita en el ejemplo 1. Se obtuvo el producto como un sólido de color amarillo pálido. Tf: 133-134°C;  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 9,62 (1 H, s), 8,11 (1 H, s), 8,05 (1 H, s), 8,01-8,03 (1 H, d,  $J = 9,0$  Hz), 7,86-7,88 (1 H, d,  $J = 6,0$  Hz), 7,60-7,63 (1 H, d,  $J = 6,0$  Hz), 7,44-7,47 (1 H, d,  $J = 9,0$  Hz), 7,33-7,36 (1 H, d,  $J = 9,0$  Hz), 6,63-6,66 (1 H, d,  $J = 9,0$  Hz), 3,99-4,07 (1 H, m), 3,67 (2 H, s), 2,84 (8 H, s a), 2,56 (3 H, s), 1,25-1,30 (6 H, m). EMAR (ESI-TOF+):  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  calculado para  $\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{ClF}_3\text{N}_6\text{O}$ : 571,2194; encontrado: 571,2209.

#### Ejemplo 18

##### 3-(2-(6-(Ciclopropilamino)piridazin-3-il)etnil)-4-metil-N-(4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3-(trifluorometil)fenil)benzamida

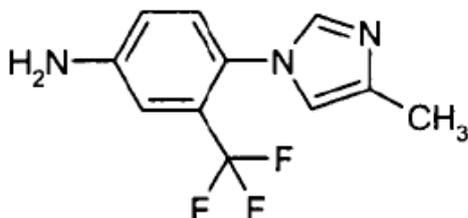


Etapa 1. 4-Metil-1-(2-(trifluorometil)-4-nitrofenil)-1H-imidazol



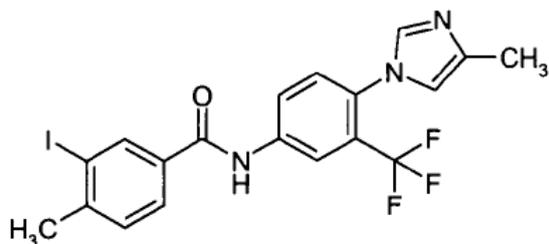
5 Se sometió a reflujo una mezcla de 4-metilimidazol (0,63 g, 7,67 mmol), 1-fluoro-2-(trifluorometil)-4-nitrobenzoceno (1,06 g, 5,1 mmol) y  $K_2CO_3$  (1,06 g, 7,67 mmol) en acetonitrilo (20 ml) durante 6 h. Se filtró la mezcla a través de Celite y se evaporó el filtrado a vacío y se purificó el residuo mediante cromatografía sobre gel de sílice (PE/EtOAc 1: 1) para dar 1,13 g de producto como un aceite verde claro (81,8%).  $^1H$ -RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 8,71 (1 H, s), 8,52-8,55 (1 H, d,  $J = 8,4$  Hz), 7,59-7,62 (2 H, m), 6,90 (1 H, s), 2,32 (3 H, s). CL-EM:  $m/z$   $[M+H]^+$  272,0660.

Etapa 2. 4-(4-Metil-1H-imidazol-1-il)-3-(trifluorometil)anilina



10 Se suspendió 4-metil-1-(2-(trifluorometil)-4-nitrofenil)-1H-imidazol (1,1 g, 4,1 mmol) en 50 ml de etanol anhidro. Se hidrogenó la mezcla con 0,11 g de Pd-C al 10% a 40 psi durante 3 h. Entonces se eliminó el Pd-C mediante filtración. Se evaporó el filtrado para dar 1,0 g del compuesto del título como un sólido amarillo (102,0%).  $^1H$ -RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 7,42 (1 H, s), 7,08-7,11 (1 H, d,  $J = 8,4$  Hz), 6,99 (1 H, d,  $J = 2,4$  Hz), 6,80-6,84 (1 H, dd,  $J = 2,1$  y 8,4 Hz), 6,74 (1 H, s), 4,14 (2 H, s a), 2,27 (3 H, s). CL-EM:  $m/z$   $[M+H]^+$  242,0957.

Etapa 3. 3-Yodo-4-metil-N-(4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3-(trifluorometil)fenil)benzamida



20 Se sometió a reflujo una disolución de ácido 3-yodo-4-metilbenzoico (0,26 g, 1 mmol) en  $SOCl_2$  (5 ml) durante 3 h, luego se evaporó a vacío para eliminar  $SOCl_2$  residual. Se disolvió el residuo en 5 ml de THF anhidro y se añadió a una disolución de trietilamina (0,12 g, 1 mmol), 4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3-(trifluorometil)anilina (0,24 g, 1 mmol) y DMAP (12 mg) en 5 ml de THF anhidro gota a gota. Se agitó la mezcla resultante a ta durante 40 h, y se evaporó a vacío. Se le añadió agua al residuo y se extrajo con EtOAc (20 mlx3), se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó con  $Na_2SO_4$ , tras la filtración, se purificó el filtrado mediante cromatografía sobre gel de sílice ( $CH_2Cl_2/CH_3OH$  97:3)

para dar 0,4 g de producto en bruto. Se valoró el producto en bruto con PE/EtOAc para dar 0,35 g del compuesto del título como un sólido de color amarillo pálido (72,2%). <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,91 (1 H, s), 8,37 (1 H, s), 8,08-8,12 (2 H, m), 7,86-7,83 (1 H, d, J = 8,4 Hz), 7,54 (1 H, s), 7,34-7,36 (2 H, m), 6,84 (1 H, s), 2,50 (3 H, s), 2,29 (3 H, s). CL-EM: m/z [M+H]<sup>+</sup> 486,0493.

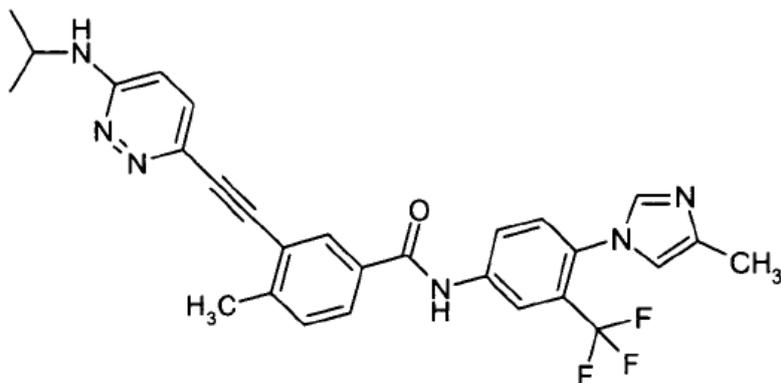
5 Etapa 4.

3-(2-(6-(Ciclopropilamino)piridazin-3-il)etnil)-4-metil-N-(4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3-(trifluorometil)fenil)benzamida

Se sintetizó el compuesto del título a partir de N-ciclopropil-6-etnilpiridazin-3-amina y 3-yodo-4-metil-N-(4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3-(trifluorometil)fenil)benzamida (tal como se preparó anteriormente) de manera similar a la descrita en el ejemplo 1. Se obtuvo el producto como un sólido de color amarillo pálido. Tf: 125-126°C; <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 9,94 (1 H, s), 8,34 (1 H, s), 8,20-8,23 (1 H, d, J = 8,7 Hz), 8,02 (1 H, s), 7,86-7,89 (1 H, d, J = 8,1 Hz), 7,53 (1 H, s), 7,39-7,42 (1 H, d, J = 9,0 Hz), 7,30-7,32 (2 H, m), 7,02-7,05 (1 H, d, J = 9,2 Hz), 6,80 (1 H, s), 6,02 (1 H, s), 2,58 (1 H, m), 2,48 (3 H, s), 2,29 (3 H, s), 0,87 (2 H, m), 0,64 (2 H, s a). EMAR (ESI-TOF<sup>+</sup>): m/z [M+2H]<sup>2+</sup> calculado para C<sub>28</sub>H<sub>25</sub>F<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O: 259,1015; encontrado: 259,1023.

Ejemplo 19

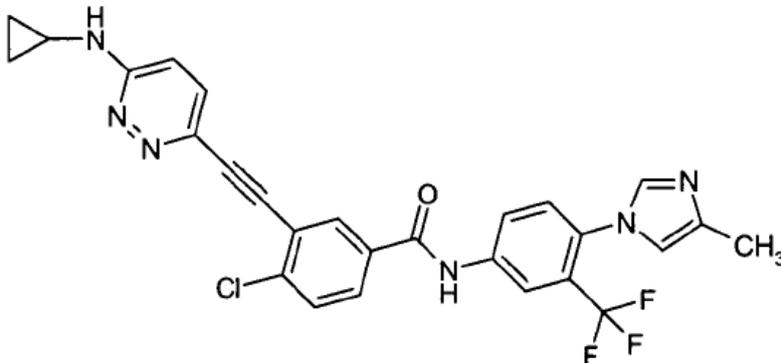
15 3-(2-(6-(Isopropilamino)piridazin-3-il)etnil)-4-metil-N-(4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3-(trifluorometil)fenil)benzamida



Se sintetizó el compuesto del título a partir de N-isopropil-6-etnilpiridazin-3-amina y 3-yodo-4-metil-N-(4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3-(trifluorometil)fenil)benzamida de manera similar a la descrita en el ejemplo 1. Se obtuvo el producto como un sólido de color amarillo pálido. Tf: 141-143°C; <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 9,82 (1 H, s), 8,34 (1 H, s), 8,20-8,23 (1 H, d, J = 7,8 Hz), 7,96 (1 H, s), 7,84-7,86 (1 H, d, J = 8,1 Hz), 7,54 (1 H, s), 7,29-7,31 (3 H, m), 6,81 (1 H, s), 6,63-6,66 (1 H, d, J = 8,4 Hz), 5,11 (1 H, s a), 4,08 (1 H, m), 2,46 (3 H, s), 2,29 (3 H, s), 1,28-1,31 (6 H, d, J = 6,3 Hz). EMAR (ESI-TOF<sup>+</sup>): m/z [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>28</sub>H<sub>26</sub>F<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O: 519,2115; encontrado: 519,2116.

Ejemplo 20

4-Cloro-3-(2-(6-(ciclopropilamino)piridazin-3-il)etnil)-N-(4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3-(trifluorometil)fenil)benzamida



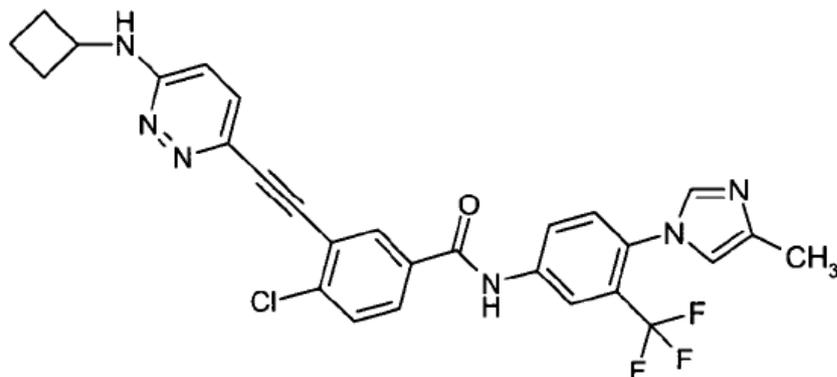
Se sintetizó el compuesto del título a partir de N-ciclopropil-6-etnilpiridazin-3-amina y 4-cloro-3-yodo-N-(4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3-(trifluorometil)fenil)benzamida de manera similar a la descrita en el ejemplo 1. Se produjo el compuesto intermedio 4-cloro-3-yodo-N-(4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3-(trifluorometil)fenil)benzamida como para el ejemplo 18 (etapa 1 a 3) con los espectros a continuación: <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 10,78 (1 H, s), 8,55 (1 H, d, J = 2,1 Hz), 8,26 (1 H, s), 8,22 (1 H, s), 8,11 (1 H, s), 7,99-8,03 (1 H, dd, J = 2,1 y 8,1 Hz), 7,76-7,80 (2 H, m), 7,49

(1 H, s), 2,19 (3 H, s). CL-EM: m/z [M+H]<sup>+</sup> 505,9663.

Se obtuvo el compuesto del título como un sólido de color amarillo pálido. Tf: 150-152°C; <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 10,45 (1 H, s), 8,38 (1 H, s), 8,24-8,27 (1 H, d, J= 8,1 Hz), 8,10 (1 H, s), 7,85-7,87 (1 H, d, J= 6,9 Hz), 7,42-7,52 (3 H, m), 7,29-7,32 (1 H, d, J= 9,0 Hz), 7,07 (1 H, s), 6,80 (1 H, s), 6,09 (1 H, s), 2,59 (1 H, s a), 2,28 (3 H, s), 0,88-0,89 (2 H, m), 0,65 (2 H, s a). EMAR (ESI-TOF<sup>+</sup>): m/z [M+2H]<sup>2+</sup> calculado para C<sub>27</sub>H<sub>22</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O: 269,0742; encontrado: 269,0735.

#### Ejemplo 21

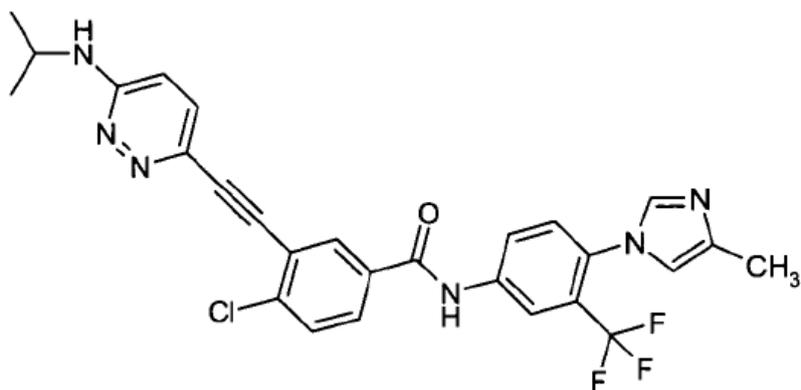
4-Cloro-3-(2-(6-(ciclobutilamino)piridazin-3-il)etnil)-N-(4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3-(trifluorometil)fenil)benzamida



10 Se sintetizó el compuesto del título a partir de N-ciclobutil-6-etnilpiridazin-3-amina y 4-cloro-3-yodo-N-(4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3-(trifluorometil)fenil)benzamida de manera similar a la descrita en el ejemplo 1. Se obtuvo el producto como un sólido de color amarillo pálido. Tf: 153-155°C; <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 10,34 (1 H, s), 8,36 (1 H, s), 8,24-8,27 (1 H, d, J= 8,1 Hz), 8,03 (1 H, s), 7,82-7,85 (1 H, d, J= 8,1 Hz), 7,48 (1 H, s), 7,41-7,44 (1 H, d, J= 8,7 Hz), 7,34-7,37 (2 H, t, J= 9,3 y 8,7 Hz), 6,80 (1 H, s), 6,61-6,64 (1 H, d, J= 9,6 Hz), 5,57-5,59 (1 H, d, J= 6,0 Hz), 4,22-4,29 (1 H, m), 2,45-2,48 (2 H, m), 2,28 (3 H, s), 1,76-2,01 (4 H, m). EMAR (ESI-TOF<sup>+</sup>): m/z [M+2H]<sup>2+</sup> calculado para C<sub>28</sub>H<sub>24</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O: 276,0821; encontrado: 276,0817.

#### Ejemplo 22

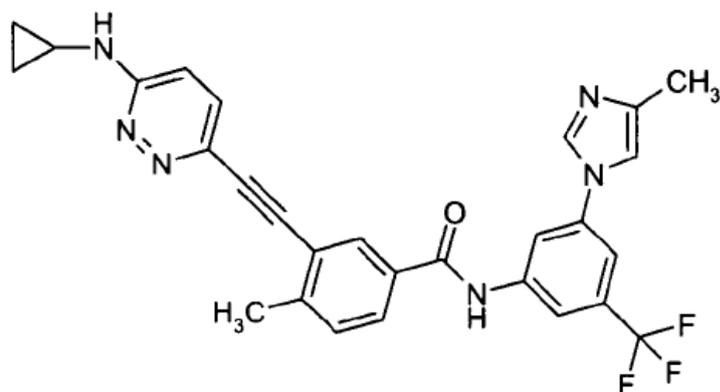
4-Cloro-3-(2-(6-(isopropilamino)piridazin-3-il)etnil)-N-(4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3-(trifluorometil)fenil)benzamida



20 Se sintetizó el compuesto del título a partir de N-isopropil-6-etnilpiridazin-3-amina y 4-cloro-3-yodo-N-(4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3-(trifluorometil)fenil)benzamida de manera similar a la descrita en el ejemplo 1. Se obtuvo el producto como un sólido de color amarillo pálido. Tf: 133-135°C; <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 10,46 (1 H, s), 8,40 (1 H, s), 8,28-8,31 (1 H, d, J= 8,1 Hz), 8,04 (1 H, s), 7,82-7,84 (1 H, d, J= 8,1 Hz), 7,53 (1 H, s), 7,41-7,43 (1 H, d, J= 8,4 Hz), 7,34-7,36 (2 H, m), 6,81 (1 H, s), 6,66-6,69 (1 H, d, J= 9,3 Hz), 5,13-5,15 (1 H, d, J= 6,3 Hz), 4,08 (1 H, m), 2,29 (3 H, s), 1,30-1,32 (6 H, d, J= 6,0 Hz). EMAR (ESI-TOF<sup>+</sup>): m/z [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>27</sub>H<sub>23</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O: 539,1568; encontrado: 539,1592.

#### Ejemplo 23

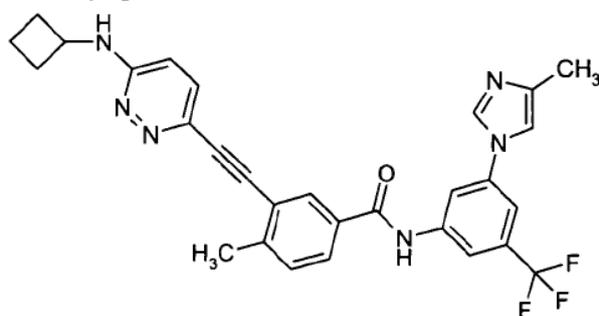
3-(2-(6-(Ciclopropilamino)piridazin-3-il)etnil)-4-metil-N-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)benzamida



5 Se sintetizó el compuesto del título a partir de N-ciclopropil-6-etinilpiridazin-3-amina y 4-cloro-3-yodo-N-(4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3-(trifluorometil)fenil)benzamida de manera similar a la descrita en el ejemplo 1. Se obtuvo el producto como un sólido incoloro. Tf: 226-228°C; <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 10,72 (1 H, s), 8,30 (1 H, s), 8,18-8,24 (2 H, m), 7,94-7,98 (1 H, dd, J = 1,5 y 8,1 Hz), 7,72-7,74 (2 H, m), 7,55-7,59 (2 H, m), 7,50 (1 H, s), 6,93-6,96 (1 H, d, J = 9,6 Hz), 2,66 (1 H, m), 2,57 (3 H, s), 2,23 (3 H, s), 0,75-0,81 (2 H, m), 0,47-0,52 (2 H, m). EMAR (ESI-TOF<sup>+</sup>): m/z [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>28</sub>H<sub>24</sub>F<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O: 517,1958; encontrado: 517,1950.

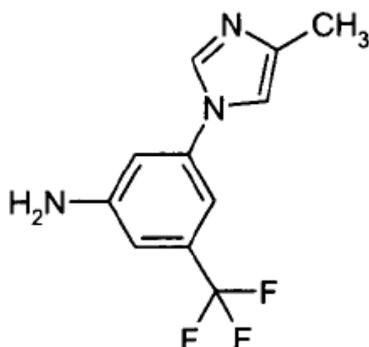
#### Ejemplo 24

#### 3-(2-(6-(Ciclobutilamino)piridazin-3-il)etinil)-4-metil-N-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)benzamida



10

#### Etapa 1. 3-(4-Metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)anilina

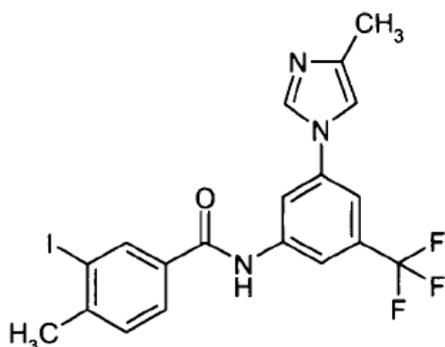


15

20

Se agitó una suspensión de 3-bromo-5-(trifluorometil)anilina (4,8 g, 20 mmol), 4-metilimidazol (1,97 g, 24 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3,04 g, 22 mmol), CuI (0,57 g, 3 mmol) y 8-hidroxiquinolina (0,44 g, 3 mmol) en 20 ml de DMSO a 120°C en un tubo sellado bajo Ar<sub>2</sub> durante 16 h. Se enfrió la mezcla hasta 50°C y se añadió amoniaco acuoso al 28% (10 ml). Se mantuvo la mezcla a esta temperatura durante 1 h. Tras enfriar hasta ta, se añadieron H<sub>2</sub>O y EtOAc. Se extrajo la fase acuosa con EtOAc (60 mlx3) y se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, tras la filtración, se concentró el filtrado a presión reducida y se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH 97:3) para dar 2,85 g de producto como un sólido de color amarillo pálido (59,1%). <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,76 (1 H, s), 7,01 (1 H, s), 6,94 (1 H, s), 6,84 (1 H, s), 6,78 (1 H, s), 4,11 (2 H, s a), 2,29 (3 H, s). CL-EM: m/z [M+H]<sup>+</sup> 242,0966.

#### Etapa 2. 3-Yodo-4-metil-N-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)benzamida



Se sometió a reflujo una disolución de ácido 3-yodo-4-metilbenzoico (1,31 g, 5 mmol) en  $\text{SOCl}_2$  (10 ml) durante 2 h, luego se evaporó a vacío para eliminar  $\text{SOCl}_2$  residual. Se disolvió el residuo en 5 ml de THF anhidro y se añadió a una disolución de DIPEA (0,77 g, 6 mmol), 3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)anilina (1,21 g, 5 mmol) y DMAP (24 mg) en 10 ml de THF anhidro gota a gota. Se agitó la mezcla resultante a ta durante 20 h, y se evaporó a vacío. Se le añadió agua al residuo y se extrajo con EtOAc (50 mlx3), luego  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Se evaporaron las fases orgánicas combinadas a vacío para dar un producto en bruto. Se trituró el producto en bruto con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /EtOAc para dar 2,04 g del compuesto del título como un sólido incoloro (84,3%).  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 10,67 (1 H, s), 8,46 (1 H, d,  $J = 1,5$  Hz), 8,27 (1 H, s), 8,21 (1 H, s), 8,14 (1 H, s), 7,93-7,96 (1 H, dd,  $J = 1,5$  y 7,5 Hz), 7,74 (1 H, s), 7,50-7,55 (2 H, m), 2,46 (3 H, s), 2,19 (3 H, s). CL-EM:  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  486,0211.

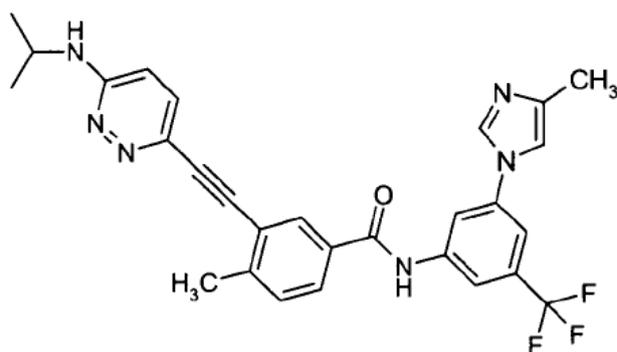
### Etapas 3.

#### 3-(2-(6-(Ciclobutilamino)piridazin-3-il)etnil)-4-metil-N-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)benzamida

Se sintetizó el compuesto del título a partir de N-ciclobutil-6-etnilpiridazin-3-amina y 3-yodo-4-metil-N-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)benzamida (tal como se preparó anteriormente) de manera similar a la descrita en el ejemplo 1. Se obtuvo el producto como un sólido de color amarillo pálido. Tf: 223-225°C;  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 10,72 (1 H, s), 8,31 (1 H, s), 8,17-8,22 (2 H, m), 7,94-7,96 (1 H, dd,  $J = 1,5$  y 8,1 Hz), 7,75 (1 H, s), 7,47-7,61 (4 H, m), 6,77-6,80 (1 H, d,  $J = 9,0$  Hz), 4,42 (1 H, m), 2,56 (3 H, s), 2,33-2,35 (2 H, m), 2,19 (3 H, s), 1,88-1,99 (2 H, m), 1,72-1,78 (2 H, m). EMAR (ESI-TOF $^+$ ):  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  calculado para  $\text{C}_{29}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}$ : 531,2115; encontrado: 531,2113.

### Ejemplo 25

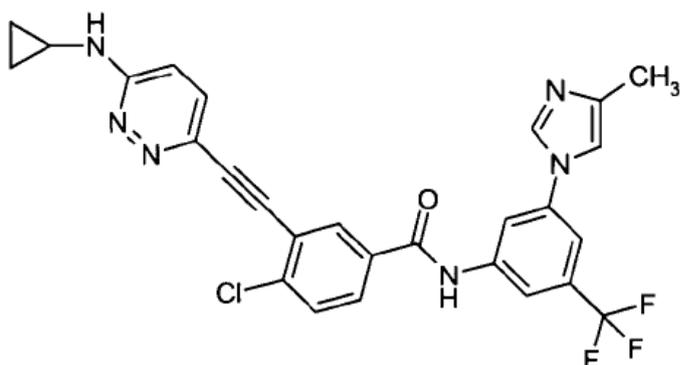
#### 3-(2-(6-(Isopropilamino)piridazin-3-il)etnil)-4-metil-N-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)benzamida



Se sintetizó el compuesto del título a partir de N-isopropil-6-etnilpiridazin-3-amina y 3-yodo-4-metil-N-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)benzamida de manera similar a la descrita en el ejemplo 1. Se obtuvo el producto como un sólido de color amarillo pálido. Tf: 192-194°C;  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 10,73 (1 H, s), 8,33 (1 H, s), 8,17-8,22 (2 H, m), 7,94-7,96 (1 H, d,  $J = 7,2$  Hz), 7,76 (1 H, s), 7,54-7,57 (1 H, d,  $J = 7,8$  Hz), 7,45-7,48 (1 H, d,  $J = 8,4$  Hz), 7,15-7,18 (1 H, d,  $J = 7,5$  Hz), 6,79-6,82 (1 H, d,  $J = 9,0$  Hz), 4,14-4,20 (1 H, m), 2,56 (3 H, s), 2,19 (3 H, s), 1,20-1,22 (6 H, d,  $J = 6,3$  Hz). EMAR (ESI-TOF $^+$ ):  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  calculado para  $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}$ : 519,2115; encontrado: 519,2121.

### Ejemplo 26

#### 4-Cloro-3-(2-(6-(ciclopropilamino)piridazin-3-il)etnil)-N-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)benzamida

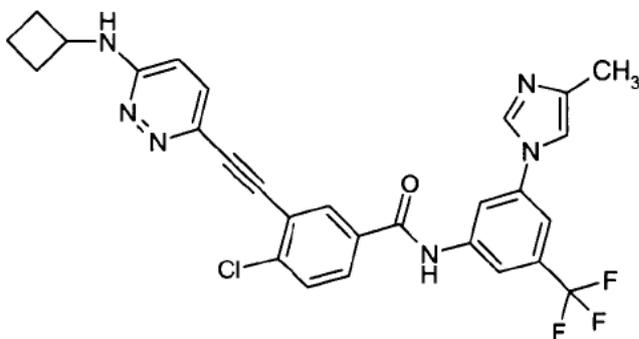


Se sintetizó el compuesto del título a partir de N-ciclopropil-6-etinilpiridazin-3-amina y 4-cloro-3-yodo-N-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)benzamida de manera similar a la descrita en el ejemplo 1. Se produjo el compuesto intermedio 4-cloro-3-yodo-N-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)benzamida como para el ejemplo 24 (etapa 1 a 2) con los espectros a continuación:  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$ : 10,78 (1 H, s), 8,55 (1 H, d,  $J = 2,1$  Hz), 8,26 (1 H, s), 8,22 (1 H, s), 8,11 (1 H, s), 7,99-8,03 (1 H, dd,  $J = 2,1$  y 8,1 Hz), 7,76-7,80 (2 H, m), 7,49 (1 H, s), 2,19 (3 H, s). CL-EM:  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  505,9663.

Se obtuvo el compuesto del título como un sólido incoloro. Tf: 213-215°C;  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$ : 10,83 (1 H, s), 8,37 (1 H, d,  $J = 2,1$  Hz), 8,28 (1 H, s), 8,15 (1 H, s), 8,01-8,05 (1 H, dd,  $J = 2,1$  y 8,4 Hz), 7,76-7,86 (3 H, m), 7,52-7,63 (2 H, m), 6,94-6,97 (1 H, d,  $J = 9,3$  Hz), 2,67 (1 H, m), 2,19 (3 H, s), 0,75-0,81 (2 H, m), 0,48-0,53 (2 H, m). EMAR (ESI-TOF $^+$ ):  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  calculado para  $\text{C}_{27}\text{H}_{21}\text{ClF}_3\text{N}_6\text{O}$ : 537,1412; encontrado: 537,1413.

#### Ejemplo 27

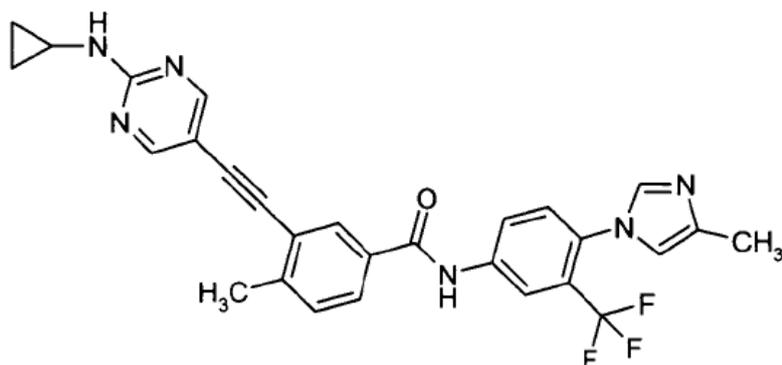
##### 4-Cloro-3-(2-(6-(ciclobutilamino)piridazin-3-il)etnil)-N-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)benzamida



Se sintetizó el compuesto del título a partir de N-ciclobutil-6-etinilpiridazin-3-amina y 4-cloro-3-yodo-N-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)benzamida de manera similar a la descrita en el ejemplo 1. Se obtuvo el producto como un sólido de color amarillo pálido. Tf: 225-227°C;  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$ : 10,82 (1 H, s), 8,35 (1 H, d,  $J = 2,1$  Hz), 8,27 (1 H, s), 8,13 (1 H, s), 7,99-8,03 (1 H, dd,  $J = 2,1$  y 8,1 Hz), 7,81-7,84 (1 H, d,  $J = 8,7$  Hz), 7,76 (1 H, s), 7,66-7,68 (2 H, m), 7,46-7,49 (1 H, d,  $J = 9,0$  Hz), 6,76-6,80 (1 H, d,  $J = 9,3$  Hz), 4,40 (1 H, m), 2,32-2,34 (2 H, m), 2,17 (3 H, s), 1,87-1,97 (2 H, m), 1,71-1,76 (2 H, m). EMAR (ESI-TOF $^+$ ):  $m/z$   $[\text{M}+2\text{H}]^{+2}$  calculado para  $\text{C}_{28}\text{H}_{24}\text{ClF}_3\text{N}_6\text{O}$ : 276,0821; encontrado: 276,0819.

#### Ejemplo 28

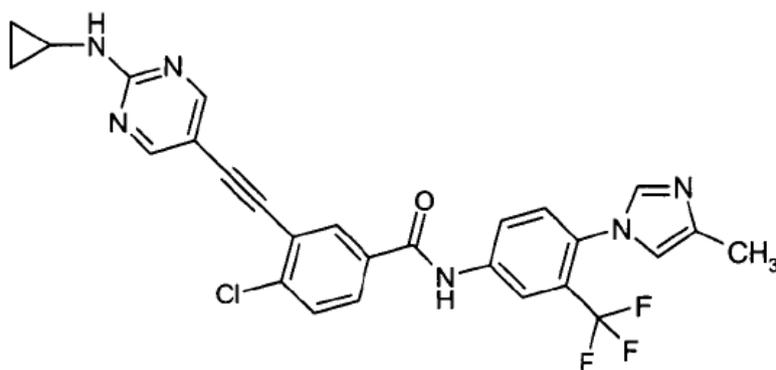
##### 3-(2-(2-(Ciclopropilamino)pirimidin-5-il)etnil)-4-metil-N-(4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3-(trifluorometil)fenil)benzamida



5 Se sintetizó el compuesto del título a partir de N-ciclopropil-5-etinilpirimidin-3-amina y 3-yodo-4-metil-N-(4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3-(trifluorometil)fenil)benzamida de manera similar a la descrita en el ejemplo 1. Se obtuvo el producto como un sólido de color amarillo pálido. Tf: 131-133°C; <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,49 (2 H, s a), 8,34 (1 H, s), 8,10 (2 H, m), 7,99 (1 H, s), 7,78-7,81 (1 H, d, J= 8,4 Hz), 7,61 (1 H, s a), 7,37-7,40 (2 H, m), 6,83 (1 H, s a), 5,58 (1 H, s), 2,82 (1 H, m), 2,57 (3 H, s), 2,31 (3 H, s), 0,87-0,89 (2 H, m), 0,60 (2 H, s a). EMAR (ESI-TOF<sup>+</sup>): m/z [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>28</sub>H<sub>24</sub>F<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O: 517,1958; encontrado: 517,1960.

#### Ejemplo 29

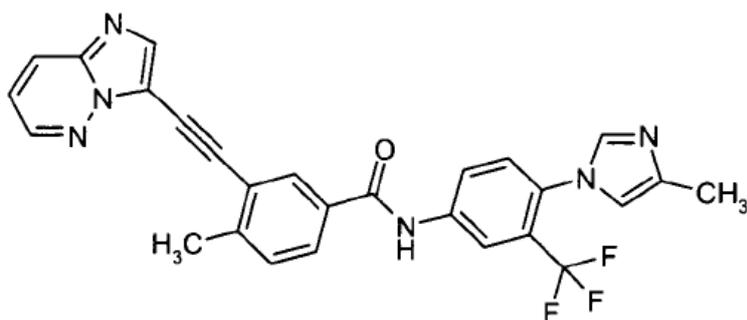
#### 4-Cloro-3-(2-(2-(ciclopropilamino)pirimidin-5-il)etinil)-N-(4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3-(trifluorometil)fenil)benzamida



10 Se sintetizó el compuesto del título a partir de N-ciclopropil-5-etinilpirimidin-3-amina y 4-cloro-3-yodo-N-(4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3-(trifluorometil)fenil)benzamida de manera similar a la descrita en el ejemplo 1. Se obtuvo el producto como un sólido incoloro. Tf: 141-143°C; <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,72 (1 H, s), 8,50 (1 H, s), 8,06-8,09 (3 H, m), 7,82-7,85 (1 H, d, J= 8,4 Hz), 7,55-7,58 (2 H, m), 7,35-7,38 (1 H, d, J= 8,1 Hz), 6,83 (1 H, s), 5,64 (1 H, s), 2,82 (1 H, s a), 2,29 (3 H, s), 0,88-0,89 (2 H, m), 0,59 (2 H, s a). EMAR (ESI-TOF<sup>+</sup>): m/z [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>27</sub>H<sub>21</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O: 537,1412; encontrado: 537,1417.

#### Ejemplo 30

#### 3-(2-(imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)etinil)-4-metil-N-(4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3-(trifluorometil)fenil)benzamida

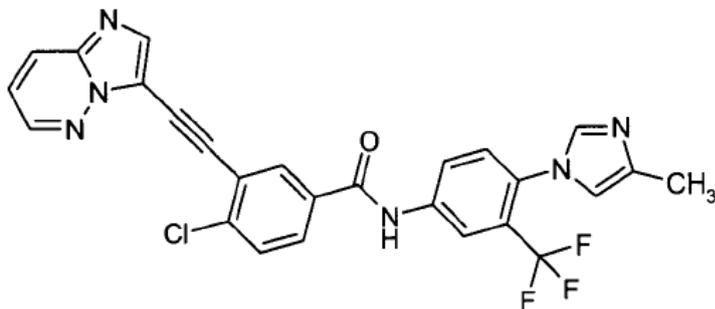


20 Se sintetizó el compuesto del título a partir de 3-etinilimidazo[1,2-b]piridazina y 3-yodo-4-metil-N-(4-(4-metil-1H-

imidazol-1-il)-3-(trifluorometil)fenil)benzamida de manera similar a la descrita en el ejemplo 1. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido amarillo claro. Tf: 124-126°C; <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 9,00 (1 H, s), 8,48 (1 H, d, J = 4,8 Hz), 8,17 (1 H, s), 8,09 (3 H, m), 7,93-7,95 (1 H, d, J = 8,7 Hz), 7,86-7,89 (1 H, d, J = 8,1 Hz), 7,55 (1 H, s), 7,39-7,42 (1 H, d, J = 8,1 Hz), 7,34-7,36 (1 H, d, J = 8,4 Hz), 7,11-7,16 (1 H, dd, J = 4,2 y 8,4 Hz), 6,82 (1 H, s), 2,64 (3 H, s), 2,29 (3 H, s). EMAR (ESI-TOF<sup>+</sup>): m/z [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>27</sub>H<sub>2</sub>OF<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O: 501,1645; encontrado: 501,1626.

#### Ejemplo 31

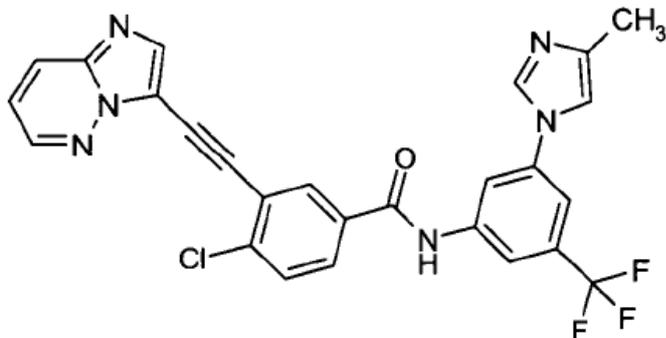
##### 4-Cloro-3-(2-(imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)etnil)-N-(4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3-(trifluorometil)fenil)benzamida



10 Se sintetizó el compuesto del título a partir de 3-etnilimidazo[1,2-b]piridazina y 4-cloro-3-yodo-N-(4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3-(trifluorometil)fenil)benzamida de manera similar a la descrita en el ejemplo 1. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido amarillo claro. Tf: 153-155°C; <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 9,39 (1 H, s), 8,49 (1 H, d, J = 3,3 Hz), 8,08-8,18 (4 H, m), 7,91-7,94 (2 H, m), 7,57-7,60 (2 H, m), 7,34 (1 H, s a), 7,14-7,16 (1 H, m), 6,85 (1 H, s a), 2,28 (3 H, s). EMAR (ESI-TOF<sup>+</sup>): m/z [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>26</sub>H<sub>17</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O: 521,1099; encontrado: 521,1092.

#### Ejemplo 32

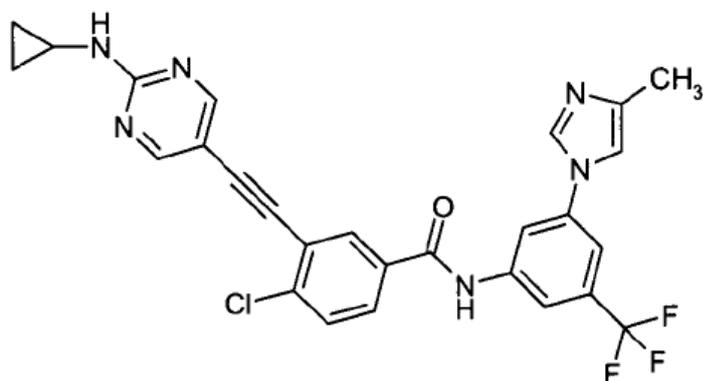
##### 4-Cloro-3-(2-(imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)etnil)-N-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)benzamida



20 Se sintetizó el compuesto del título a partir de 3-etnilimidazo[1,2-b]piridazina y 4-cloro-3-yodo-N-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)benzamida de manera similar a la descrita en el ejemplo 1. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido amarillo claro. Tf: 153-154°C; <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 9,35 (1 H, s), 8,48-8,49 (1 H, d, J = 3,6 Hz), 8,25 (1 H, s), 8,15 (2 H, s a), 7,89-7,92 (4 H, m), 7,57-7,60 (1 H, d, J = 8,4 Hz), 7,37 (1 H, s), 7,12-7,16 (1 H, dd, J = 4,2 y 9,3 Hz), 2,27 (3 H, s). EMAR (ESI-TOF<sup>+</sup>): m/z [M+2H]<sup>2+</sup> calculado para C<sub>26</sub>H<sub>17</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O: 261,0586; encontrado: 261,0584.

#### Ejemplo 33

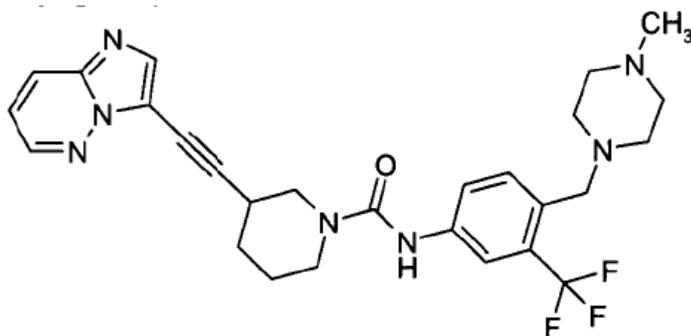
##### 4-Cloro-3-(2-(2-(ciclopropilamino)pirimidin-5-il)etnil)-N-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)benzamida



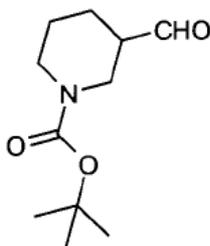
5 Se sintetizó el compuesto del título a partir de N-ciclopropil-5-etinilpirimidin-3-amina y 4-cloro-3-yodo-N-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)benzamida de manera similar a la descrita en el ejemplo 1. Se obtuvo el producto como un sólido incoloro. Tf: 163-165°C;  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$ : 10,79 (1 H, s), 8,53 (3 H, s a), 8,19-8,25 (2 H, m), 8,12 (1 H, s), 7,95-8,00 (2 H, m), 7,75-7,79 (2 H, m), 2,75 (1 H, s a), 2,16 (3 H, s), 0,68-0,79 (2 H, m), 0,51 (2 H, s a). EMAR (ESI-TOF $^+$ ): m/z  $[\text{M}+\text{H}]^+$  calculado para  $\text{C}_{27}\text{H}_{21}\text{ClF}_3\text{N}_6\text{O}$ : 537,1412; encontrado: 537,1399.

#### Ejemplo 34

3-(2-(Imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)etnil)piperidin-N-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)-1-carboxamida

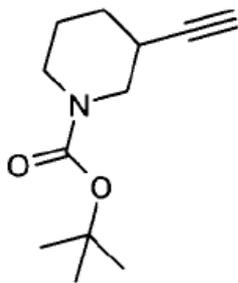


10 Etapa 1. 1-BOC-3-formilpiperidina



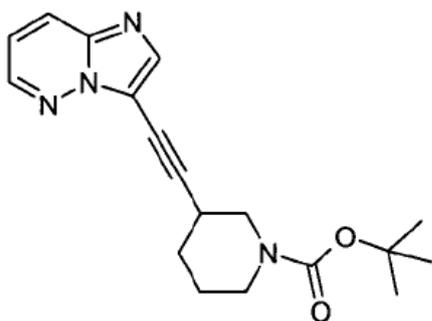
15 Se disolvieron 1-BOC-3-hidroximetilpiperidina (2,15 g, 10 mmol) y trietilamina (3,03 g, 30 mmol) en 10 ml de DMSO, se añadieron 15 ml de disolución en DMSO de  $\text{SO}_3\text{Py}$  (4,77 g, 30 mmol) a la mezcla anterior gota a gota y se agitó la mezcla resultante a ta durante 2 h. Se vertió la mezcla en 100 ml de agua helada, se extrajo con EtOAc (100 mlx3), se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se evaporó el filtrado a vacío. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía sobre gel de sílice (PE/EtOAc 5: 1) para dar 1,46 g de producto como un aceite incoloro (68,5%).  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 9,70 (1 H, s), 3,91-3,93 (1 H, m), 3,62-3,67 (1 H, m), 3,29-3,36 (1 H, m), 3,05-3,13 (1 H, m), 2,40-2,45 (1 H, m), 1,95-1,97 (1 H, m), 1,63-1,72 (1 H, m), 1,49-1,59 (1 H, m), 1,46 (9 H, s).

20 Etapa 2. 1-BOC-3-etinilpiperidina



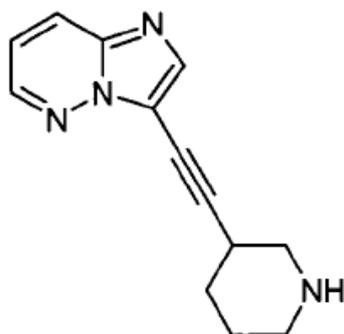
Se agitó una disolución de 1-BOC-3-formilpiperidina (1,46 g, 6,85 mmol) y éster dimetilico del ácido (diazometil)fosfónico (1,79 g, 11,94 mmol) en 50 ml de metanol en baño de hielo durante 10 min, se añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,96 g, 14,2 mmol) a la mezcla anterior y se agitó en baño de hielo durante 2 h, luego se agitó a ta durante la noche. Se evaporó la mezcla a vacío, al residuo se le añadieron EtOAc y agua, se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa con EtOAc (100 mlx3). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua y salmuera sucesivamente, se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se evaporó el filtrado a vacío para dar 1,44 g de producto como un aceite incoloro (100,0%). <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 3,90 (1 H, s a), 3,70-3,75 (1 H, m), 2,95-3,02 (2 H, m), 2,40-2,47 (1 H, m), 2,05 (1 H, d, J= 2,1 Hz), 1,94-1,99 (1 H, m), 1,69-1,73 (1 H, m), 1,50-1,63 (2 H, m), 1,46 (9 H, s).

#### Etapa 3. 1-BOC-3-(2-(imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)etnil)piperidina



Se agitó una disolución de 3-bromoimidazo[1,2-b]piridazina (0,40 g, 2 mmol), 1-BOC-3-etnilpiperidina (0,55 g, 2,6 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Ch (70 mg, 0,1 mmol), CuI (29 mg, 0,15 mmol) y DIPEA (0,39 g, 3 mmol) en DMF (20 ml) a 80°C bajo Ar<sub>2</sub> durante 6 h. Se vertió la mezcla en 100 ml de agua, se extrajo con EtOAc (60 mlx3), se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó el filtrado a vacío. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía sobre gel de sílice (PE/EtOAc 7:3 a 3:2) para dar 0,39 g de producto como un aceite amarillo (60,0%). <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,50 (1 H, d, J = 4,2 Hz), 7,98-8,08 (2 H, m), 7,13-7,17 (1 H, dd, J= 4,5 y 8,7 Hz), 4,09 (1 H, s a), 3,76-3,82 (1 H, m), 3,19 (1 H, s a), 3,02-3,09 (1 H, m), 2,81-2,88 (1 H, m), 2,32 (1 H, s a), 2,11-2,15 (1 H, m), 1,67-1,81 (2 H, m), 1,46 (9 H, s). CL-EM: m/z [M+H]<sup>+</sup> 327,2112.

#### Etapa 4. 3-(2-(Imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)etnil)piperidina



A una disolución de 1-BOC-3-(2-(imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)etnil)piperidina (0,39 g, 1,2 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml) se le añadió TFA (1,23 g, 10,8 mmol), se agitó la mezcla a ta durante la noche y se evaporó a vacío. Al residuo se le añadieron 10 ml de disolución de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> al 10%, se extrajo con EtOAc (20 mlx3), se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, tras la filtración, y se evaporó el filtrado a presión reducida para dar 0,33 g de producto como un aceite amarillo (107,0%).

$^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,43 (1 H, d,  $J = 4,5$  Hz), 7,93-7,97 (1 H, dd,  $J = 1,8$  y 9,0 Hz), 7,91 (1 H, s), 7,05-7,09 (1 H, dd,  $J = 4,5$  y 9,0 Hz), 2,82-2,98 (4 H, m), 2,08-2,11 (1 H, m), 1,75-1,84 (2 H, m), 1,53-1,58 (2 H, m).

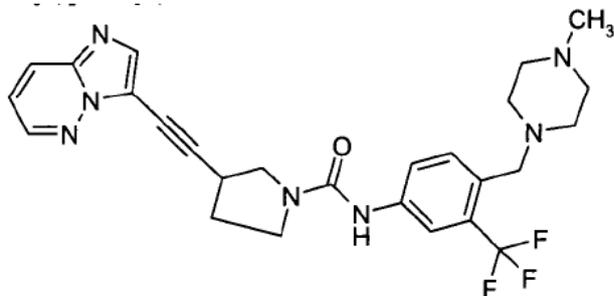
#### Etapa 5.

#### 3-(2-(Imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)etnil)piperidin-N-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)-1-carboxamida

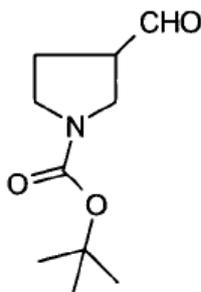
5 A una disolución de 4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)anilina (tal como se preparó en el ejemplo 12, etapa 1 a 3) (0,1 g, 0,37 mmol) en 15 ml de dioxano anhidro se le añadieron piridina (0,036 ml, 0,45 mmol) y cloroformiato de 4-nitrofenilo (90 mg, 0,45 mmol), se agitó la mezcla a 60°C durante 2 h y luego se enfrió hasta ta, y se añadió 3-(2-(imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)etnil)piperidina (0,1 g, 0,44 mmol) a la mezcla anterior. Luego se agitó la  
 10 mezcla a 60°C durante 9 h y se evaporó a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía sobre gel de sílice ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$  25:1) para dar 140 mg de producto en bruto, se continuó purificando mediante la CCF de preparación ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$  120:15) para dar 60 mg de producto como un sólido de color amarillo pálido. Tf: 65-700°C.  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,38 (1 H, s), 7,97 (1 H, d,  $J = 9,0$  Hz), 7,88 (1 H, s), 7,58-7,61 (2 H, m), 7,42-7,44 (1 H, d,  $J = 7,8$  Hz), 7,06-7,10 (1 H, m), 7,03 (1 H, s), 3,95 (1 H, m), 3,65 (4 H, m), 3,49-3,53 (2 H, m), 3,02 (4 H, m), 2,79 (4 H, s a), 2,69 (3 H, s), 2,13 (1 H, s a), 1,93 (2 H, m), 1,63 (1 H, s a). EMAR (ESI-TOF $^+$ ): m/z  $[\text{M}+\text{H}]^+$   
 15 calculado para  $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{F}_3\text{N}_7\text{O}$ : 526,2537; encontrado: 526,2536.

#### Ejemplo 35

#### 3-(2-(Imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)etnil)pirrolidin-N-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)-1-carboxamida

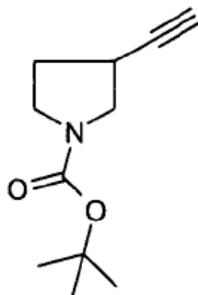


#### Etapa 1. 1-BOC-3-formilpirrolidina



20 Se sintetizó el compuesto del título usando 1-BOC-3-hidroxi-etilpirrolidina como material de manera similar a la descrita en el ejemplo 30, etapa 1. Se obtuvo el producto como un aceite incoloro.  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 9,68 (1 H, s), 3,70 (1 H, m), 3,48-3,51 (1 H, m), 3,37 (2 H, s a), 2,99-3,03 (1 H, m), 2,05-2,24 (2 H, m), 1,45 (9 H, s).

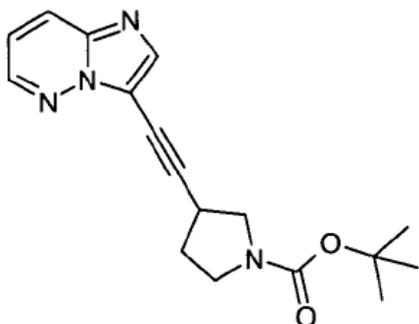
#### Etapa 2. 1-BOC-3-etnilpirrolidina



25

Se sintetizó el compuesto del título usando 1-BOC-3-formilpirrolidina (tal como se preparó anteriormente) como material de manera similar a la descrita en el ejemplo 30, etapa 2. Se obtuvo el producto como un aceite incoloro.  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3,47-3,60 (2 H, m), 3,30 (2 H, s a), 2,90-2,95 (1 H, m), 2,12-2,18 (1 H, m), 2,10 (1 H, d,  $J=1,8$  Hz), 1,90-1,96 (1 H, m), 1,45 (9 H, s).

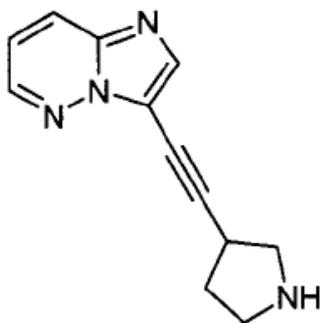
5 Etapa 3. 1-BOC-3-(2-(imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)etnil)pirrolidina



Se sintetizó el compuesto del título usando 1-BOC-3-etnilpirrolidina (tal como se preparó anteriormente) como material de manera similar a la descrita en el ejemplo 30, etapa 3. Se obtuvo el producto como un aceite amarillo.  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,43 (1 H, d,  $J=3,6$  Hz), 7,92-7,99 (2 H, m), 7,07-7,11 (1 H, dd,  $J=4,2$  y 9,0 Hz), 3,76 (1 H, m), 3,60 (1 H, m), 3,32-3,45 (2 H, m), 2,25-2,32 (1 H, m), 2,12 (1 H, m), 1,71 (1 H, m), 1,47 (9 H, s).

10

Etapa 4. 3-(2-(Imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)etnil)pirrolidina



Se sintetizó el compuesto del título usando 1-BOC-3-(2-(imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)etnil)pirrolidina (tal como se preparó anteriormente) como material de manera similar a la descrita en el ejemplo 30, etapa 4. Se obtuvo el producto como un aceite amarillo.  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,43 (1 H, d,  $J=4,2$  Hz), 7,94-7,97 (1 H, d,  $J=9,0$  Hz), 7,91 (1 H, s), 7,06-7,10 (1 H, dd,  $J=4,2$  y 9,0 Hz), 3,10-3,35 (5 H, m), 2,24-2,31 (1 H, m), 2,05-2,09 (1 H, m).

15

Etapa 5.

3-(2-(Imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)etnil)pirrolidin-N-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)-1-carboxamida

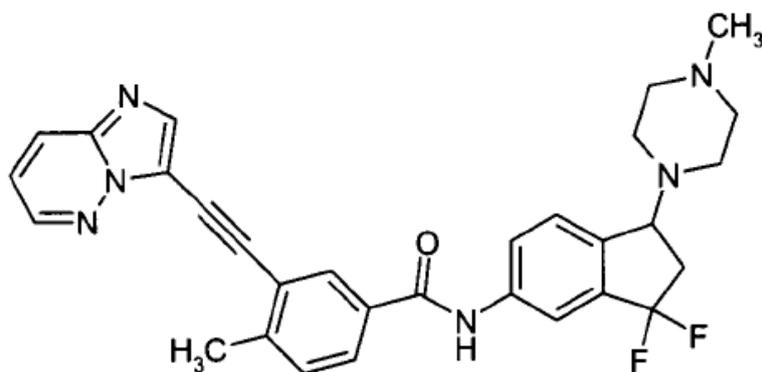
Se sintetizó el compuesto del título a partir de 3-(2-(imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)etnil)pirrolidina (tal como se preparó anteriormente) y 4-((4-metilpiperazin-1-il)-metil)-3-(trifluorometil)anilina (tal como se preparó en el ejemplo 12, etapa 1 a 3) de manera similar a la descrita en el ejemplo 30. Se obtuvo el producto como un sólido de color amarillo pálido. Tf: 83-85°C.  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,44 (1 H, s), 7,92-7,98 (2 H, m), 7,58-7,64 (3 H, m), 7,07-7,12 (1 H, dd,  $J=4,5$  y 9,0 Hz), 6,37 (1 H, s), 3,88-3,93 (1 H, m), 3,76 (1 H, m), 3,49-3,70 (4 H, m), 2,62 (8 H, s a), 2,44 (4 H, s a), 2,29-2,31 (2 H, m). EMAR (ESI-TOF $^+$ ): m/z  $[\text{M}+\text{H}]^+$  calculado para  $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{F}_3\text{N}_7\text{O}$ : 512,2380; encontrado: 512,2375.

20

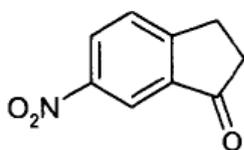
25

Ejemplo 36

N-(1,1-Difluoro-2,3-dihidro-3-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-indan-6-il)-3-(2-(imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)etnil)-4-metilbenzamida

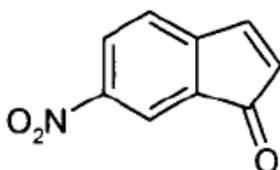


Etapa 1. 6-Nitro-1-indatona



5 Se añadió 1-indanona (13,2 g, 0,1 mol) en una porción a ácido sulfúrico concentrado (80 ml) a 0°C. Se añadió una disolución de nitrato de potasio (10,1 g, 0,1 mol) en ácido sulfúrico concentrado (30 ml) en pequeñas porciones a lo largo de un periodo de 40 min. Se agitó la mezcla durante 1 h a 0°C, luego se vertió sobre 500 g de hielo. Se filtró la mezcla, se lavó con agua y se secó al aire. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía sobre gel de sílice (PE/EtOAc 2:1) para dar 11,58 g de producto como un sólido incoloro (65,4%). <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 2,81-2,85 (2 H, t, J = 6,3 Hz), 3,26-3,29 (2 H, t, J = 6,3 Hz), 7,65-7,68 (1 H, d, J = 8,4 Hz), 8,43-8,47 (1 H, dd, J = 8,4 y 2,1 Hz), 8,57 (1 H, s).

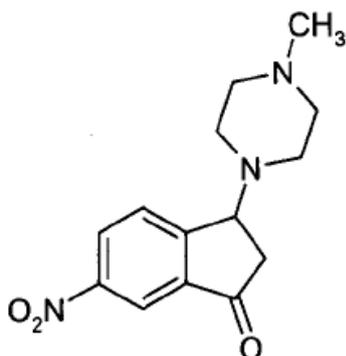
Etapa 2. 6-Nitro-1H-inden-1-ona



15 A una disolución de 6-nitro-1-indatona (2,66 g, 15 mmol) en tolueno seco (100 ml) a 0°C bajo Ar se le añadió sucesivamente Et<sub>3</sub>N (2,55 ml, 18 mmol) y TMSOTf (2,85 ml, 15 mmol). Se calentó la mezcla hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. Se enfrió de nuevo la mezcla de reacción hasta 0°C y se diluyó con éter (100 ml) y disolución de NaHCO<sub>3</sub> (150 ml). Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con éter (3 x 50 ml). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con salmuera, luego se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se evaporaron a presión reducida para dar el silil enol éter como un aceite amarillo claro.

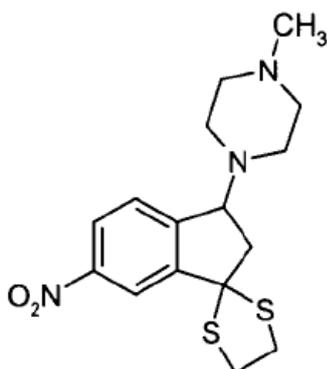
20 Se disolvió el silil enol éter en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 ml) y se añadió gota a gota a un matraz cubierto con papel de aluminio que contenía una suspensión de Pd(OAc)<sub>2</sub> (3,3 g, 15 mmol) en CH<sub>3</sub>CN seco (80 ml) bajo Ar. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 h, luego se filtró a través de una columna corta de gel de sílice. Se evaporó el filtrado a presión reducida, y se purificó el residuo mediante cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 9%-21%/PE) para dar 0,69 g de producto como un sólido amarillo (26,3%). <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 6,23-6,25 (1 H, d, J = 6,3 Hz), 7,27-7,30 (1 H, d, J = 8,1 Hz), 7,71-7,73 (1 H, d, J = 6,0 Hz), 8,26 (1 H, s), 8,32-8,35 (1 H, dd, J = 7,8 y 2,4 Hz).

25 Etapa 3. 2,3-Dihidro-3-(4-metilpiperazin-1-il)-6-nitroindan-1-ona



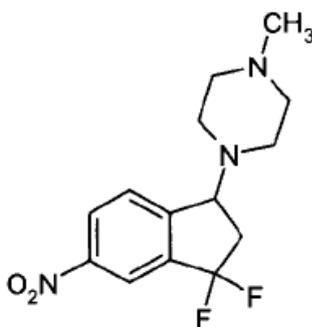
- 5 A una disolución de 6-nitro-1H-inden-1-ona (690 mg, 3,9 mmol) en THF (10 ml) se le añadió N-metilpiperizina (0,87 ml, 7,8 mmol), y se agitó la mezcla de reacción resultante a temperatura ambiente durante 12 h. Se eliminó THF a vacío, y se purificó el residuo mediante cromatografía sobre gel de sílice (DCM/metanol = 10:1) para dar 0,86 g de producto como un aceite negro (80,3%). <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 2,31 (3 H, s), 2,43-2,48 (6 H, m), 2,61 (2 H, s a), 2,71-2,80 (1 H, dd, J = 7,2 y 12,3 Hz), 2,88-2,94 (1 H, m), 4,66 (1 H, s a), 7,89-7,92 (1 H, d, J = 8,1 Hz), 8,48-8,50 (1 H, d, J = 8,1 Hz), 8,56 (1 H, s).

Etapa 4. 1,1-Ditioacetal-2,3-dihidro-3-(4-metilpiperazin-1-il)-6-nitroindano



- 10 Se disolvieron 2,3-dihidro-3-(4-metilpiperazin-1-il)-6-nitroindan-1-ona (0,86 g, 3,1 mmol) y 1,2-etanoditiol (0,62 ml, 7,4 mmol) en 25 ml de diclorometano y se enfrió hasta -15°C bajo Ar. Se añadió complejo de trifluoruro de boro-dietil éter (2,2 ml, 8,4 mmol) a esta temperatura. Se agitó la mezcla durante 3 h a -15°C y a temperatura ambiente durante la noche. Se vertió la disolución cuidadosamente en disolución de NaHCO<sub>3</sub> saturada. Se extrajo la fase acuosa tres veces con diclorometano. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se evaporó.
- 15 Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/metanol = 20:1 a 15:1) para dar 0,6 g de producto como un sólido negro (55,6%). CL-EM: m/z [M+H]<sup>+</sup> 352,1149.

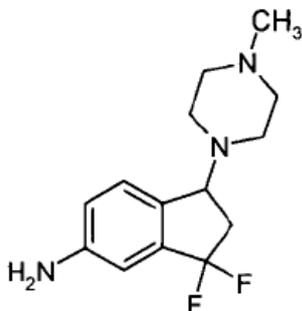
Etapa 5. 1-(1,1-Difluoro-2,3-dihidro-6-nitro-1H-indan-3-il)-4-metilpiperazina



- 20 Se añadieron 2,03 ml de una disolución al 70% de HF en piridina a una suspensión de 1,3-dibromodimetilhidantoína (2 g, 7 mmol) y 15 ml de diclorometano bajo Ar. Se enfrió la mezcla hasta -74°C y se añadió una disolución de 1,1-ditioacetal-2,3-dihidro-3-(4-metilpiperazin-1-il)-6-nitroindano (0,6 g, 1,7 mmol) en 5 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> por debajo de -65°C. Tras 5 h, se retiró el baño de enfriamiento. Se agitó la mezcla de reacción durante la noche a ta y se vertió en 50 ml de NaOH 2 N que contenía 3 ml de disolución de NaHSO<sub>3</sub> al 39%. Se extrajo la fase acuosa tres veces con diclorometano. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se evaporaron. Se

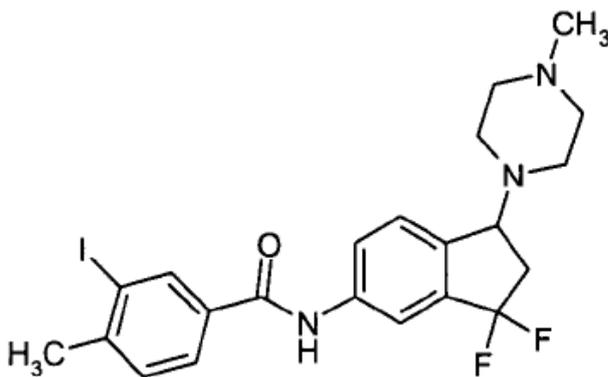
purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM/metanol = 30:1) para dar 90 mg de producto como un sólido negro (18,0%). CL-EM: m/z [M+H]<sup>+</sup> 298,1333.

Etapa 6. 1-(1,1-Difluoro-2,3-dihidro-6-amino-1H-indan-3-il)-4-metilpiperazina



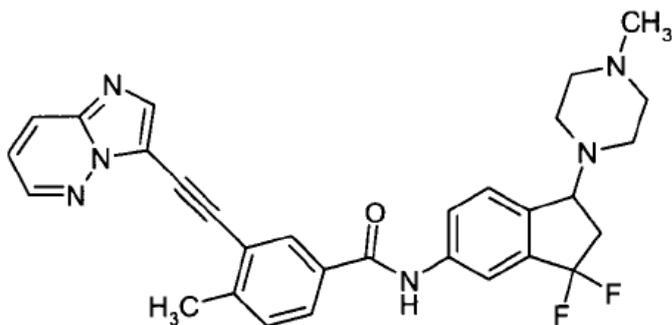
- 5 Se suspendió 1-(1,1-difluoro-2,3-dihidro-6-nitro-1H-inden-3-il)-4-metilpiperazina (90 mg, 0,3 mmol) en 10 ml de etanol anhidro. Se hidrogenó la mezcla con 50 mg de Pd-C al 10% a presión ambiental durante 5 h. Luego, se eliminó el Pd-C mediante filtración. Se evaporó el filtrado para dar 78 mg del compuesto del título como un aceite amarillo (97,5%).

Etapa 7. N-(1,1-Difluoro-2,3-dihidro-3-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-indan-6-il)-3-yodo-4-metilbenzamida



- 10 Se sometió a reflujo una disolución de ácido 3-yodo-4-metilbenzoico (79 mg, 0,3 mmol) en SOCl<sub>2</sub> (5 ml) durante 3 h, luego se evaporó a vacío para eliminar SOCl<sub>2</sub> residual. Se disolvió el residuo en 5 ml de THF anhidro y se añadió a una disolución de trietilamina (37 mg, 0,36 mmol), 1-(1,1-difluoro-2,3-dihidro-6-amino-1H-indan-3-il)-4-metilpiperazina (78 mg, 0,3 mmol) y DMAP (2 mg) en 5 ml de THF anhidro gota a gota. Se agitó la mezcla resultante a ta durante 26 h, y se evaporó a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía sobre gel de sílice (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH 97:3) para dar 140 mg de producto como un sólido de color amarillo pálido (91,5%). CL-EM: m/z [M+H]<sup>+</sup> 512,1049.

Etapa 8. N-(1,1-difluoro-2,3-dihidro-3-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-indan-6-il)-3-(2-(imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)etinil)-4-metilbenzamida

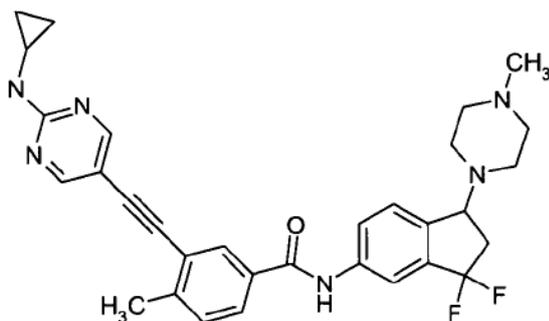


- 20 Se sintetizó el compuesto del título a partir de 3-etinilimidazo[1,2-b]piridazina y N-(1,1-difluoro-2,3-dihidro-3-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-indan-6-il)-3-yodo-4-metilbenzamida de manera similar a la descrita en el ejemplo 1. Se obtuvo el producto como un sólido de color amarillo pálido. Tf: 111-113°C. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,83-0,87

(2 H, m), 2,31 (3 H, s), 2,49 (6 H, s a), 2,58-2,67 (5 H, m), 4,50-4,52 (1 H, m), 7,11-7,16 (1 H, dd,  $J = 9,0$  y  $4,5$  Hz), 7,38-7,41 (1 H, d,  $J = 8,1$  Hz), 7,46-7,49 (1 H, d,  $J = 8,1$  Hz), 7,80-7,89 (3 H, m), 7,96-8,00 (1 H, dd,  $J = 9,6$  y  $1,5$  Hz), 8,05 (1 H, d,  $J = 1,8$  Hz), 8,09 (1 H, s), 8,18 (1 H, s), 8,48-8,49 (1 H, d,  $J = 4,2$  Hz). EMAR (ESI-TOF<sup>+</sup>):  $m/z$  [M+2H]<sup>+2</sup> calculado para C<sub>30</sub>H<sub>30</sub>F<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O: 264,1219; encontrado: 264,1212.

### 5 Ejemplo 37

3-(2-(2-(Ciclopropilamino)pirimidin-5-il)etnil)-N-(1,1-difluoro-2,3-dihidro-3-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-indan-6-il)-4-metilbenzamida



Se sintetizó el compuesto del título a partir de N-ciclopropil-5-etnilpirimidin-3-amina y N-(1,1-difluoro-2,3-dihidro-3-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-indan-6-il)-3-yodo-4-metilbenzamida (tal como se preparó en el ejemplo 36, etapa 1 a 7) de manera similar a la descrita en el ejemplo 1. Se obtuvo el producto como un sólido de color amarillo pálido. Tf: 95-97°C. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0,60-0,62 (2 H, m), 0,85-0,94 (4 H, m), 2,30 (3 H, s), 2,47 (5 H, s a), 2,56-2,67 (6 H, m), 2,82 (1 H, m), 4,49-4,51 (1 H, m), 7,35-7,38 (1 H, d,  $J = 8,1$  Hz), 7,46-7,49 (1 H, d,  $J = 7,8$  Hz), 7,74-7,79 (2 H, m), 7,83-7,86 (1 H, d,  $J = 8,1$  Hz), 7,91 (1 H, s), 7,95 (1 H, s), 8,50 (2 H, s). EMAR (ESI-TOF<sup>+</sup>):  $m/z$  [M+2H]<sup>+2</sup> calculado para C<sub>31</sub>H<sub>34</sub>F<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O: 272,1376; encontrado: 272,1370.

### Ensayo biológico

La actividad de los compuestos de la presente invención respecto al antagonismo del receptor mineralocorticoide puede evaluarse usando el siguiente ensayo.

#### Evaluación del ensayo de muerte celular

20 Método de ensayo de muerte celular:

Experimento 1:

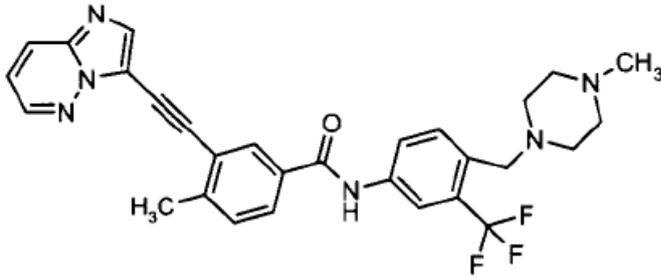
Se sembraron células K562 en placas de 24 pocillos con  $1,5 \times 10^5$  células/ml/pocillo, luego se trataron las células con AP-245534 y se dosificaron los compuestos de prueba como 100 nM, 48 horas. Luego se recogieron las células a 4000 rpm x 4 min, y se resuspendieron con 150  $\mu$ l de PBS, se contaron las células vivas con TC10 mediante métodos de azul tripano.

Resultados:

Tabla. 1 Actividades de compuestos en la destrucción de células K562 a 100 nM (% de células vivas frente al control)

Compuesto	% de células vivas	Compuesto	% de células vivas
3	11,3	28	12,7
5	10,8	29	5,87
6	10,1	30	12,6
10	11	31	14,4
12	10,1	32	9,57
13	8,9	33	7,97
14	8,37	34	12
15	17	35	11,3
16	8,46	36	9,48
17	18,3	37	4,32
23	8,6	control negativo	100
24	16,4	AP-24534*	10,1
26	18,3		

\*La estructura de AP-24534 está a continuación (J. Med. Chem., 2010, 53, 4701-4719),



Experimento 2:

- 5 Se sembraron células K562 ( $2 \times 10^5$  células/ml) en placas de cultivo celular de 24 pocillos y se trataron con DMSO o agentes. Tras el tratamiento en presencia de DMSO o agentes durante 48 h, se recogieron las células mediante centrifugación a 500 g durante 5 minutos, y luego se resuspendieron las células en un volumen apropiado de PBS. Se mezclaron 10  $\mu$ l de suspensión celular con 10  $\mu$ l de disolución de azul tripano y se contaron las células vivas mediante TC10 (Bio-Rad, Richmond, CA).

Resultados:

- 10 Tabla 2. Algunos valores de  $CI_{50}$  de compuestos representativos

Compuesto	$CI_{50}$ (nM)
3	3
12	4
13	11
23	16
30	3,6
36	0,87
37	3,4

Tal como se observa en el experimento 2 anterior, a los compuestos de la presente invención que tenían un valor de  $CI_{50}$  mayor de 0 nM pero menor de 20 nM se les dio la clasificación "A". A los compuestos de la presente invención que tenían un valor de  $CI_{50}$  igual o mayor de 20 nM, pero menor de 1000 nM, se les dio la clasificación "B".

**REIVINDICACIONES**

1.        Compuesto  
          N-(1,1-difluoro-2,3-dihidro-3-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-indan-6-il)-3-(2-(imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)etil)-4-  
          metilbenzamida,  
5        o sal, hidrato, estereoisómero o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.
2.        Composición farmacéutica que comprende el compuesto según la reivindicación 1, o sal, hidrato,  
          estereoisómero o solvato del mismo, y uno o más portadores y/o aditivos farmacéuticamente aceptables.
3.        Compuesto según la reivindicación 1, o sal, hidrato, estereoisómero o solvato del mismo, o composición  
          farmacéutica según la reivindicación 2, para su uso en la inhibición de proteína cinasa, preferiblemente,  
10        dicha proteína cinasa es Bcr-Abl.
4.        Compuesto según la reivindicación 1, o sal, hidrato, estereoisómero o solvato del mismo, o composición  
          farmacéutica según la reivindicación 2, para su uso en el tratamiento de cánceres o inflamación en un  
          paciente humano que lo necesita.