

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 676 826**

51 Int. Cl.:

A61K 31/5025 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

A61P 25/24 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.03.2013 PCT/US2013/029043**

87 Fecha y número de publicación internacional: **12.09.2013 WO13134219**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.03.2013 E 13712953 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.05.2018 EP 2822559**

54 Título: **Compuestos basados en imidazo[1,2-b]piridazina, composiciones que los comprenden y usos de los mismos**

30 Prioridad:

09.03.2012 US 201261608758 P

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

25.07.2018

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**BI, YINGZHI;
CARSON, KENNETH GORDON;
CIANCHETTA, GIOVANNI;
GREEN, MICHAEL ALAN;
KUMI, GODWIN;
LIANG, ZHI;
LIU, YING JADE;
MAIN, ALAN;
ZHANG, YULIAN y
ZIPP, GLENN GREGORY**

74 Agente/Representante:

SUGRAÑES MOLINÉ, Pedro

ES 2 676 826 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

Compuestos basados en imidazo[1,2-*b*]piridazina, composiciones que los comprenden y usos de los mismos

- 5 Esta solicitud reivindica la prioridad de la solicitud de patente provisional de Estados Unidos n.º 61/608.758, presentada el 9 de marzo de 2012, cuya totalidad se incorpora en el presente documento por referencia.

1. Campo de la invención

- 10 Esta invención se refiere a compuestos basados en imidazo[1,2-*b*]piridazina, útiles como inhibidores de la cinasa 1 asociada a adaptador (AAK1), a composiciones que los comprenden y a métodos de su uso.

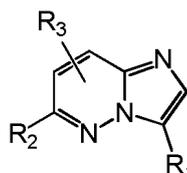
2. Antecedentes de la invención

- 15 La cinasa 1 asociada a adaptador (AAK1) es un miembro de la familia Ark1/Prk1 de las serina/treonina cinasas. El ARNm de AAK1 existe en dos formas de corte y empalme denominadas corta y larga. La forma larga predomina y se expresa a alto nivel en cerebro y corazón (Henderson y Conner, *Mol. Biol. Cell.* 2007, 18, 2698-2706). La AAK1 es rica en preparaciones sinaptosomales y se co-localiza con estructuras endocíticas en células cultivadas. La AAK1 modula la endocitosis recubierta de clatrina, un proceso que es importante en el reciclaje de vesículas sinápticas y en la endocitosis mediada por receptores. La AAK1 se asocia con el complejo AP2, un heterotetrámero que conecta la carga del receptor con la capa de clatrina. La unión de la clatrina con AAK1 estimula la actividad de la cinasa AAK1 (Conner et al., *Traffic* 2003, 4, 885-890; Jackson et al., *J. Cell. Biol.* 2003, 163, 231-236). La AAK1 fosforila la subunidad mu-2 de AP-2, que promueve la unión de mu-2 con motivos de clasificación que contienen tirosina en los receptores de carga (Ricotta y col., *J. Cell Bio.* 2002, 156, 791-795; Conner y Schmid, *J. Cell Bio.* 2002, 156, 921-929). La fosforilación de Mu2 no es necesaria para la captación del receptor, aunque la fosforilación mejora la eficacia de la internalización (Motely et al., *Mol. Biol. Cell.* 2006, 17, 5298-5308).

- La AAK1 se ha identificado como un inhibidor de la señalización de Neuregulina-1/ErbB4 en células PC12. La pérdida de la expresión de AAK1 a través del silenciamiento génico mediado por la interferencia de ARN o el tratamiento con el inhibidor de cinasa K252a (que inhibe la actividad de la cinasa AAK1) da como resultado la potenciación del crecimiento neurítico inducido por la Neuregulina-1. Estos tratamientos dan como resultado la expresión aumentada de ErbB4 y la acumulación de ErbB4 en de la membrana plasmática o cerca de ella (Kuai et al., *Chemistry and Biology* 2011, 18, 891-906). NRG1 y ErbB4 son supuestos genes de susceptibilidad a la esquizofrenia (Buonanno, *Brain Res. Bull.* 2010, 83, 122-131). En ambos genes, los SNP (siglas de *single nucleotide polymorphism*, polimorfismo mononucleotídico), se han asociado con múltiples endofenotipos de esquizofrenia (Greenwood et al., *Am. J. Psychiatry* 2011, 168, 930-946). Modelos de ratón KO (*knockout*, genosuprimidos) de Neuregulina 1 y ErbB4, han mostrado cambios morfológicos y fenotipos conductuales relevantes en la esquizofrenia (Jaaro-Peled et al., *Schizophrenia Bulletin* 2010, 36, 301-313; Wen et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2010, 107, 1211-1216). Además, un polimorfismo mononucleotídico en un intrón del gen AAK1 se ha asociado con la edad de aparición de la enfermedad de Parkinson (Latourelle et al., *BMC Med. Genet.* 2009, 10, 98). Estos resultados sugieren que la inhibición de la actividad de AAK1 puede ser útil en el tratamiento de la esquizofrenia, déficits cognitivos en la esquizofrenia, enfermedad de Parkinson, trastorno bipolar y enfermedad de Alzheimer. El documento WO 2008/030579 desvela diversos compuestos que modulan la cinasa asociada al receptor de interleucina 1 (IRAK, *Interleukin-1 receptor-associated kinase*) y propone su uso en el tratamiento de afecciones asociadas con IRAK. El documento WO 2008/052734 desvela compuestos heterocíclicos propuestos para su uso como agentes antiinflamatorios. El documento WO 2010/033941 desvela compuestos de imidazo[1,2*b*]piridazina sustituidos para su uso como inhibidores de trk cinasa y el documento WO 2007/025090 desvela inhibidores heterocíclicos y tricíclicos de Mapk/erk cinasa.

3. Sumario de la invención

Esta invención se refiere, en parte, a inhibidores AAK1 de la fórmula:



- 55 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde: R₁ es R_{1A} o hidrocarbilo C₁₋₁₂ opcionalmente sustituido o heterocarbilo de 2-12 miembros, cuya sustitución opcional es con uno o más R_{1A}; cada R_{1A} es independientemente -OR_{1C}, -N(R_{1C})₂, -C(O)R_{1C}, -C(O)OR_{1C}, -C(O)N(R_{1C})₂, -N(R_{1C})C(O)OR_{1C}, ciano, halo o hidrocarbilo C₁₋₁₂ opcionalmente sustituido o heterocarbilo de 2-12 miembros, cuya sustitución opcional es con uno o más R_{1B}; cada R_{1B} es independientemente -OR_{1C}, -N(R_{1C})₂, -C(O)R_{1C}, -C(O)OR_{1C}, -C(O)N(R_{1C})₂, -N(R_{1C})C(O)OR_{1C},
- 60

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

Una realización de la invención abarca composiciones farmacéuticas y formas de dosificación que comprenden un compuesto divulgado en el presente documento (*es decir*, un compuesto de la invención).

Otra realización de esta invención abarca métodos de inhibición de la quinasa 1 asociada a adaptador (AAK1), tanto *in vitro* como *in vivo*, que comprende poner en contacto AAK1 con un compuesto de la invención. Otra realización abarca métodos para tratar y controlar enfermedades y trastornos mediados por la actividad de AAK1. Se cree que los ejemplos de tales enfermedades y trastornos incluyen la enfermedad de Alzheimer, trastorno bipolar, dolor, enfermedad de Parkinson y la esquizofrenia (incluidos los déficits cognitivos en la esquizofrenia).

4. Breve descripción de las figuras

En la Figura 1 se ilustran aspectos de la invención, que muestra los resultados obtenidos de un modelo de dolor con formalina utilizando ratones genosuprimidos AAK1 homocigotos (-/-) y sus compañeros de camada de tipo silvestre (+/+). En comparación con sus compañeros de camada de tipo silvestre (+/+), los ratones genosuprimidos AAK1 homocigotos (-/-), muestran una clara reducción en la respuesta al dolor tanto agudo como tónico.

5. Descripción detallada de la invención

Esta invención se basa, en parte, en el descubrimiento de que los ratones genosuprimidos AAK1 presentan una gran resistencia al dolor. Ese descubrimiento incentivó la investigación que finalmente condujo al descubrimiento de inhibidores de AAK1, a composiciones que los comprenden y a métodos de su uso.

5.1. Definiciones

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

A menos que se indique otra cosa, el término "hidrocarbilo" significa un resto alifático o alicíclico que tiene una cadena principal totalmente de carbono y que consiste en átomos de carbono e hidrógeno. Ejemplos de grupos de hidrocarbilo incluyen los que tienen 1-20, 1-12, 1-6 y 1-4 átomos de carbono (denominado como hidrocarbilo C_{1-20} , hidrocarbilo C_{1-12} , hidrocarbilo C_{1-6} y hidrocarbilo C_{1-4} , respectivamente). Ejemplos particulares incluyen alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, bencilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilalquilo, naftilo, fenilo y feniletilo.

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

Ejemplos de restos alquenilo incluyen alquenilo C_{2-20} , C_{2-12} y C_{2-6} de cadena lineal y ramificada. Ejemplos particulares incluyen vinilo, alilo, 1-butenilo, 2-butenilo, isobutenilo, 1-pentenilo, 2-pentenilo, 3-metil-1-butenilo, 2-metil-2-butenilo, 2,3-dimetil-2-butenilo, 1-hexenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 1-heptenilo, 2-heptenilo, 3-heptenilo, 1-octenilo, 2-octenilo, 3-octenilo, 1-nonenilo, 2-nonenilo, 3-nonenilo, 1-decenilo, 2-decenilo y 3-decenilo.

Ejemplos de restos alquinilo incluyen alquinilo C_{2-20} , C_{2-12} y C_{2-6} de cadena lineal y ramificada. Ejemplos particulares incluyen etinilo y 2-propinilo (propargilo).

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

Ejemplos de restos cicloalquilo incluyen cicloalquilo C_{3-12} , C_{3-7} , C_{4-6} y C_6 . Ejemplos particulares incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y adamantilo.

A menos que se indique otra cosa, el término "halo" abarca flúor, cloro, bromo y yodo.

A menos que se indique otra cosa, el término "heterocarbilo" se refiere a un resto que tiene una cadena principal

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

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

A menos que se indique otra cosa, el término "heterociclo" se refiere a un resto heterocarbilo cíclico (monocíclico o policíclico) que puede ser aromático, parcialmente aromático o no aromático. Los heterociclos incluyen heteroarilos. Los ejemplos incluyen heterociclos de 4-10 miembros, 4-7 miembros, 6 miembros y 5 miembros. Ejemplos particulares incluyen benzo[1,3]dioxolilo, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo, cinolinilo, furanilo, hidantoinilo, morfolinilo, oxetanilo, oxiranilo, piperazinilo, piperidinilo, pirrolidinonilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, tetrahidropiridinilo, tetrahidropirimidinilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidrotiopiranilo y valerolactamilo. Debido a que el término "heterociclo" se refiere a un anillo, por sí solo no incluye moléculas, tales como oxazolidinona e imidazolidinona: tales restos se consideran heterociclos sustituidos, a *saber* heterociclos sustituidos con oxo.

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

A menos que se indique otra cosa, el término "incluye" tiene el mismo significado que "incluye, pero sin limitación", y el término "incluyen" tiene el mismo significado que "incluyen, pero sin limitación". De manera similar, la expresión "tal como" tiene el mismo significado que la expresión "tal como, pero sin limitación".

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

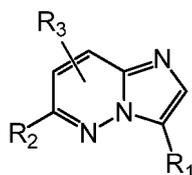
A menos que se indique otra cosa, una "cantidad terapéuticamente eficaz" de un compuesto es una cantidad suficiente para proporcionar un beneficio terapéutico en el tratamiento o gestión de una enfermedad o una afección o para retrasar o minimizar uno o más síntomas asociados con la enfermedad o la afección.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

A menos que se indique otra cosa, los términos "tratar", "tratando" y "tratamiento" contemplan una acción que ocurre mientras un paciente sufre de la enfermedad o trastorno especificado, que reduce la gravedad de la enfermedad o trastorno, o retarda o ralentiza la progresión de la enfermedad o trastorno.

A menos que se indique otra cosa, uno o más adjetivos que preceden inmediatamente a una serie de sustantivos deben interpretarse como aplicables a cada uno de los sustantivos. Por ejemplo, la frase "alquilo, arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido" tiene el mismo significado que "alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido".

5.2. Compuestos

Esta invención abarca compuestos de la fórmula:



5 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde: R_1 es R_{1A} o hidrocarbilo C_{1-12} opcionalmente sustituido o heterocarbilo de 2-12 miembros, cuya sustitución opcional es con uno o más R_{1A} ; cada R_{1A} es
 10 independientemente $-OR_{1C}$, $-N(R_{1C})_2$, $-C(O)R_{1C}$, $-C(O)OR_{1C}$, $-C(O)N(R_{1C})_2$, $-N(R_{1C})C(O)OR_{1C}$, ciano, halo o hidrocarbilo C_{1-12} opcionalmente sustituido o heterocarbilo de 2-12 miembros, cuya sustitución opcional es con uno o más R_{1B} ; cada R_{1B} es independientemente $-OR_{1C}$, $-N(R_{1C})_2$, $-C(O)R_{1C}$, $-C(O)OR_{1C}$, $-C(O)N(R_{1C})_2$, $-N(R_{1C})C(O)OR_{1C}$, ciano o halo; cada R_{1C} es independientemente hidrógeno o hidrocarbilo C_{1-12} opcionalmente sustituido o heterocarbilo de 2-12 miembros, cuya sustitución opcional es con uno o más de ciano, halo o hidroxilo; R_2 es -
 15 $NR_{2A}R_{2B}$, en donde R_{2A} es hidrógeno y R_{2B} es hidrocarbilo C_{1-12} opcionalmente sustituido o heterocarbilo de 2-12 miembros, cuya sustitución opcional es con uno o más R_{2C} ; o R_{2A} y R_{2B} se toman juntos para formar un heterociclo de 4-7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R_{2C} ; cada R_{2C} es independientemente $-OR_{2D}$, $-N(R_{2D})_2$, $-C(O)R_{2D}$, $-C(O)OR_{2D}$, $-C(O)N(R_{2D})_2$, $-N(R_{2D})C(O)OR_{2D}$, ciano, halo o hidrocarbilo C_{1-12} opcionalmente sustituido o heterocarbilo de 2-12 miembros, cuya sustitución opcional es con uno o más amino, ciano, halo, hidroxilo o R_{2D} ;
 20 cada R_{2D} es independientemente hidrógeno o hidrocarbilo C_{1-12} opcionalmente sustituido o heterocarbilo de 2-12 miembros, cuya sustitución opcional es con uno o más amino, ciano, halo o hidroxilo; y R_3 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más de ciano, halo o hidroxilo.

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

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

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

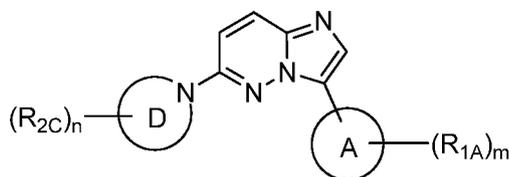
35 En compuestos particulares, R_{1C} es hidrógeno. En algunos, R_{1C} es hidrocarbilo C_{1-12} (por ejemplo, hidrocarbilo C_{1-6} , hidrocarbilo C_{1-4} , tal como metilo, etilo, propilo).

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

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

50 En compuestos particulares, R_3 es hidrógeno.

Una realización de la invención abarca compuestos de la fórmula:



45 y una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde: A es hidrocarbilo C_{1-12} cíclico o heterociclo de 4-7 miembros; D es un heterociclo de 4-7; cada R_{1A} es independientemente $-OR_{1C}$, $-N(R_{1C})_2$, $-C(O)R_{1C}$, $-C(O)OR_{1C}$, $-C(O)N(R_{1C})_2$, $-N(R_{1C})C(O)OR_{1C}$, ciano, halo o hidrocarbilo C_{1-12} opcionalmente sustituido o heterocarbilo de 2-12 miembros, cuya sustitución opcional es con uno o más R_{1B} ; cada R_{1B} es independientemente $-OR_{1C}$, $-N(R_{1C})_2$, $-C(O)R_{1C}$, $-C(O)OR_{1C}$, $-C(O)N(R_{1C})_2$, $-N(R_{1C})C(O)OR_{1C}$, ciano o halo; cada R_{1C} es independientemente hidrógeno o hidrocarbilo C_{1-12} opcionalmente sustituido o heterocarbilo de 2-12 miembros, cuya sustitución opcional es con uno o más de ciano, halo o hidroxilo; cada R_{2C} es independientemente $-OR_{2D}$, $-N(R_{2D})_2$, $-C(O)R_{2D}$, $-C(O)OR_{2D}$, $-C(O)N(R_{2D})_2$, $-N(R_{2D})C(O)OR_{2D}$, ciano, halo o hidrocarbilo C_{1-12} opcionalmente sustituido o heterocarbilo de 2-12 miembros, cuya sustitución opcional es con uno o más con uno o más amino, ciano, halo, hidroxilo o R_{2D} ; cada R_{2D} es independientemente hidrógeno o hidrocarbilo C_{1-12} opcionalmente sustituido o heterocarbilo de 2-12 miembros, cuya sustitución opcional es con uno o más amino, ciano, halo o hidroxilo; n es 1-3; y m es 0-3.
 55

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

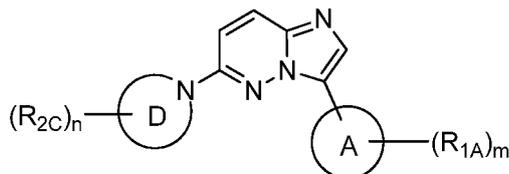
En compuestos particulares, cuando D es diazapina y A es piridinilo, R_{2C} no es $-C(O)O$ -*terc*-butilo.

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

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

10 En compuestos particulares, cuando D es piperidinilo, A es piridinilo y R_{1A} es $-NHCH_2CH_2CH(CH_3)_2$, R_{2C} no es NH_2 .

Una realización de la invención abarca compuestos de la fórmula:



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

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

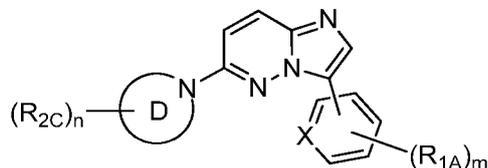
En compuestos particulares, D es piperazina o pirrolidina.

En compuestos particulares, n es 1.

En compuestos particulares, m es 1 o 2.

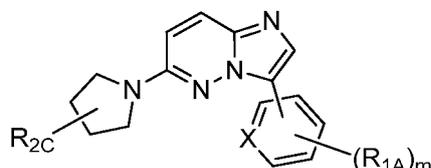
En compuestos particulares, A es piridinilo, tiofeno o imidazol.

40 Los compuestos particulares de la invención son de la fórmula:



en donde X es CH o N. En una realización, X es N y me es 1 o 2.

Una realización de la invención abarca compuestos de la fórmula:

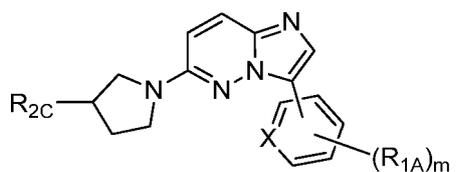


50 y una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde: X es CH o N; cada R_{1A} es independientemente -

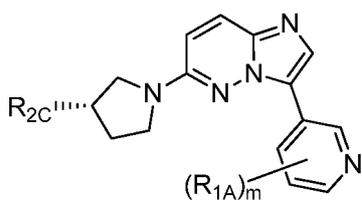
OR_{1C}, -N(R_{1C})₂, -C(O)R_{1C}, -C(O)OR_{1C}, -C(O)N(R_{1C})₂, -N(R_{1C})C(O)OR_{1C}, ciano, halo o hidrocarbilo C₁₋₁₂ opcionalmente sustituido o hetercarbilo de 2-12 miembros, cuya sustitución opcional es con uno o más R_{1B}; cada R_{1B} es independientemente -OR_{1C}, -N(R_{1C})₂, -C(O)R_{1C}, -C(O)OR_{1C}, -C(O)N(R_{1C})₂, -N(R_{1C})C(O)OR_{1C}, ciano o halo; cada R_{1C} es independientemente hidrógeno o hidrocarbilo C₁₋₁₂ opcionalmente sustituido o hetercarbilo de 2-12 miembros, cuya sustitución opcional es con uno o más de ciano, halo o hidroxilo; cada R_{2C} es independientemente -OR_{2D}, -N(R_{2D})₂, -C(O)R_{2D}, -C(O)OR_{2D}, -C(O)N(R_{2D})₂, -N(R_{2D})C(O)OR_{2D}, ciano, halo o hidrocarbilo C₁₋₁₂ opcionalmente sustituido o hetercarbilo de 2-12 miembros, cuya sustitución opcional es con uno o más con uno o más amino, ciano, halo, hidroxilo o R_{2D}; cada R_{2D} es independientemente hidrógeno o hidrocarbilo C₁₋₁₂ opcionalmente sustituido o hetercarbilo de 2-12 miembros, cuya sustitución opcional es con uno o más amino, ciano, halo o hidroxilo; y m es 0-3.

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

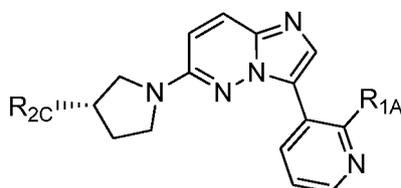
Los compuestos particulares de la invención son de la fórmula:



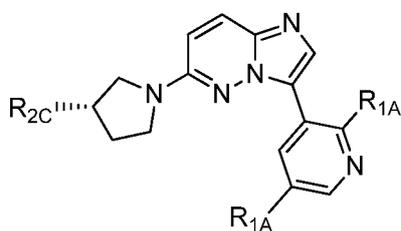
Los compuestos particulares de la invención son de la fórmula:



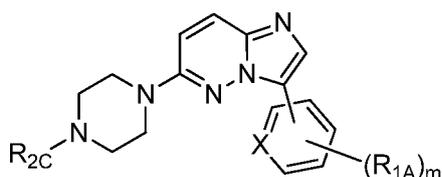
Los compuestos particulares de la invención son de la fórmula:



Los compuestos particulares de la invención son de la fórmula:



Una realización de la invención abarca compuestos de la fórmula:



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

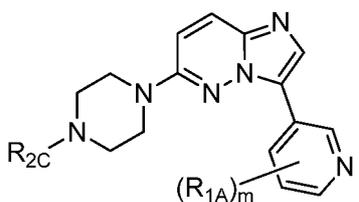
R_{1B} es independientemente -OR_{1C}, -N(R_{1C})₂, -C(O)R_{1C}, -C(O)OR_{1C}, -C(O)N(R_{1C})₂, -N(R_{1C})C(O)OR_{1C}, ciano o halo; cada R_{1C} es independientemente hidrógeno o hidrocarbilo C₁₋₁₂ opcionalmente sustituido o heterocarbilo de 2-12 miembros, cuya sustitución opcional es con uno o más de ciano, halo o hidroxilo; cada R_{2C} es independientemente -OR_{2D}, -N(R_{2D})₂, -C(O)R_{2D}, -C(O)OR_{2D}, -C(O)N(R_{2D})₂, -N(R_{2D})C(O)OR_{2D}, ciano, halo o hidrocarbilo C₁₋₁₂ opcionalmente sustituido o heterocarbilo de 2-12 miembros, cuya sustitución opcional es con uno o más con uno o más amino, ciano, halo, hidroxilo o R_{2D}; cada R_{2D} es independientemente hidrógeno o hidrocarbilo C₁₋₁₂ opcionalmente sustituido o heterocarbilo de 2-12 miembros, cuya sustitución opcional es con uno o más amino, ciano, halo o hidroxilo; y n es 0-3.

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

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

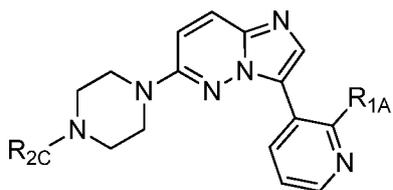
Los compuestos particulares de la invención son de la fórmula:

15



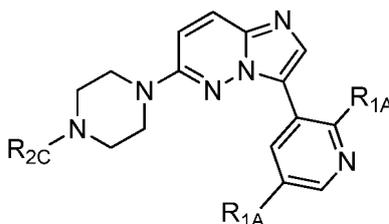
En algunos, m es 1 o 2.

20 Los compuestos particulares de la invención son de la fórmula:



Otros son de la fórmula:

25



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

30 En compuestos particulares, R_{1C} es hidrocarbilo C₁₋₁₂ opcionalmente sustituido (por ejemplo, hidrocarbilo C₁₋₆, hidrocarbilo C₁₋₄).

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

35 En compuestos particulares, cada R_{2D} es independientemente hidrógeno o hidrocarbilo C₁₋₁₂ (por ejemplo, hidrocarbilo C₁₋₆, hidrocarbilo C₁₋₄). En otros, R_{2D} es heterocarbilo de 2-12 miembros que comprende al menos un átomo de nitrógeno.

Los compuestos de la invención pueden tener uno o más centros asimétricos. A menos que se indique otra cosa, esta invención abarca todos los estereoisómeros de los compuestos, así como mezclas de los mismos. Los estereoisómeros individuales de los compuestos pueden prepararse sintéticamente a partir de materiales de partida disponibles comercialmente que contienen centros quirales o mediante la preparación de mezclas de productos enantioméricos, seguido de separación, tal como conversión a una mezcla de diastereómeros, seguido de separación o recristalización, técnicas cromatográficas o separación directa de enantiómeros en columnas cromatográficas quirales. Los compuestos de partida de estereoquímica particular están disponibles o se pueden producir y separar por técnicas conocidas en la técnica.

45

Determinados compuestos de la presente divulgación pueden existir también en diferentes formas conformacionales estables que pueden ser separables. La asimetría de torsión debida a una restricción en las rotaciones alrededor de un enlace simple asimétrico, por ejemplo las debidas al impedimento estérico o tensiones en el anillo, pueden permitir la separación de los diferentes conformeros. La presente divulgación incluye cada isómero conformacional de estos compuestos y mezclas de los mismos.

Se pretende que la presente divulgación incluya todos los isótopos de los átomos que se encuentran en los presentes compuestos. Los isótopos incluyen aquellos átomos que tienen el mismo número atómico pero números másicos diferentes. A modo de ejemplo general y sin limitación, los isótopos de hidrógeno incluyen deuterio y tritio. Los isótopos de carbono incluyen ^{13}C y ^{14}C . Los compuestos de la invención marcados isotópicamente pueden prepararse generalmente por técnicas convencionales conocidas por los expertos en la materia o mediante procesos análogos a aquellos descritos en el presente documento, usando un reactivo adecuado marcado isotópicamente en lugar del reactivo no marcado que de otro modo se emplea. Tales compuestos pueden tener una diversidad de usos potenciales, por ejemplo como patrones y reactivos en la determinación de la actividad biológica. En el caso de isótopos estables, tales compuestos pueden tener el potencial de modificar favorablemente propiedades biológicas, farmacológicas o farmacocinéticas.

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

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

Compuestos particulares de la invención inhiben AAK1 con un CI_{50} de menos de 0,1, 0,01 o 0,001 μM como se midió en el ensayo de la placa de filtro P81 descrito a continuación en los Ejemplos. Compuestos particulares de la invención inhiben AAK1 con un CI_{50} de menos de 0,1, 0,01 o 0,001 μM como se midió en el ensayo basado en células HEK281 descrito a continuación en los Ejemplos.

5.3. Métodos de síntesis

Los compuestos de la invención pueden prepararse usando métodos conocidos por los expertos en la materia. Los compuestos particulares son de la fórmula general:

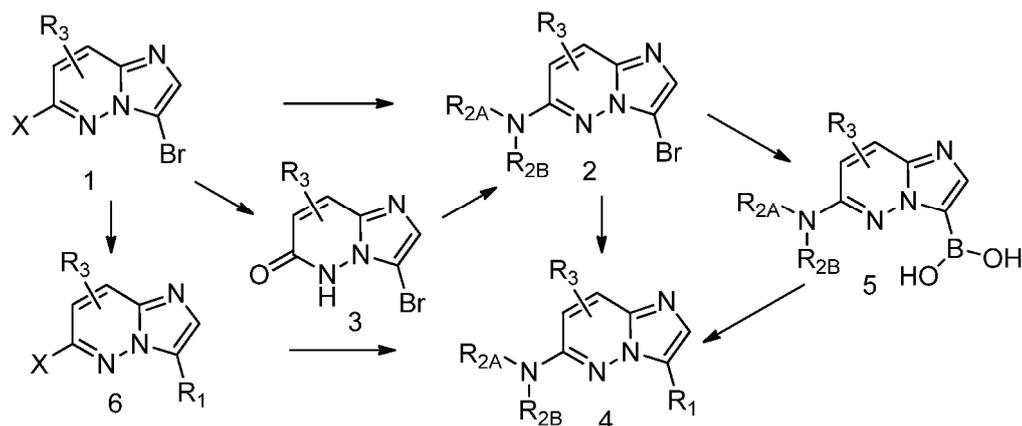


en donde R_1 , R_2 y R_3 se definen en el presente documento. Estos compuestos pueden prepararse mediante los métodos mostrados a continuación.

En el Esquema 1, el cloro o flúor de un compuesto de fórmula **1** se desplaza con una amina para producir **2**. Para

- algunos ejemplos, el halógeno en **1** puede hidrolizarse para dar **3**, y después hacerse reaccionar con la amina para proporcionar **2**. El acoplamiento de Suzuki de **2** con un éster o ácido borónico apropiado $[R_3B(OR)_2]$ proporciona los compuestos de fórmula **4**. El compuesto **2** también puede convertirse a su ácido borónico **5** correspondiente, que puede acoplarse con un bromuro apropiado para proporcionar **4**. Como alternativa, el acoplamiento de Suzuki de **1** con un éster o ácido borónico apropiado $[R_3B(OR)_2]$ proporciona compuestos de fórmula **6**, el halógeno al que puede desplazarse para producir **4**.

Esquema 1

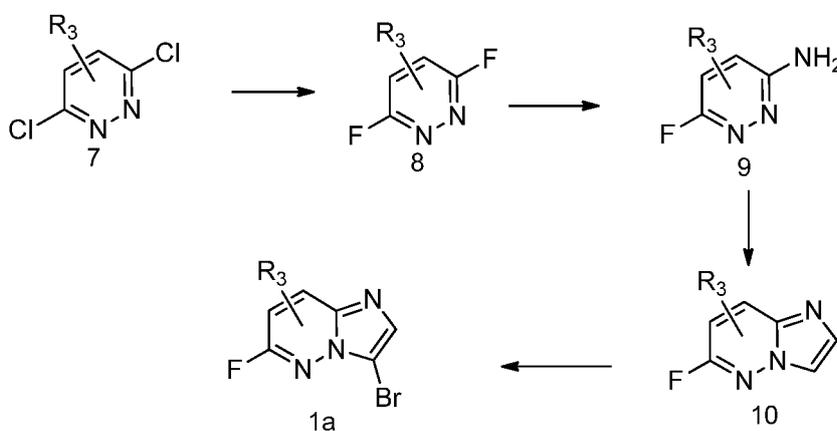


10

El Esquema 2 representa un enfoque útil en la preparación del compuesto 3-bromo-6-fluoroimidazo[1,2-*b*]piridazina de fórmula **1a**. La 3,6-dicloropiridazina **7** se convierte a 3,6-difluoropiridazina **8** haciendo reaccionar **7** con KF secado en aerosol en DMSO a 135 °C. El desplazamiento de uno de los flúor de **8** por NH_4OH en un tuno cerrado herméticamente, calentado, generó **9**. La ciclación de **9** con cloroacetaldehído da el intermedio **10**. La bromación de **10** proporciona **1a**.

15

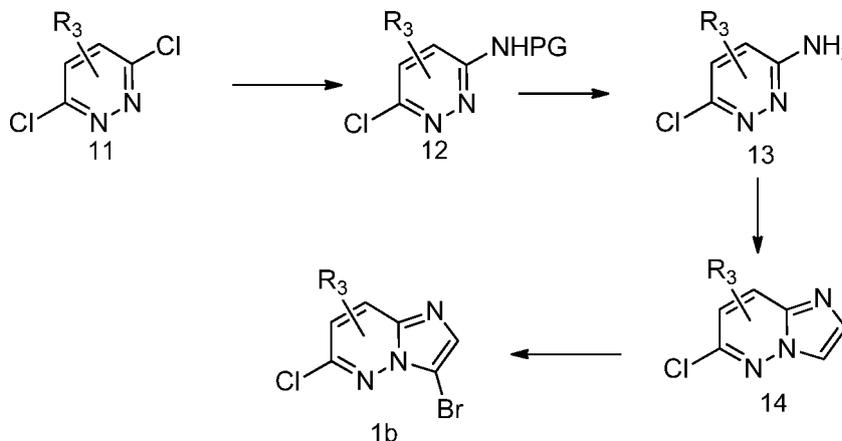
Esquema 2



- El Esquema 3 muestra un método para preparar compuestos 3-bromo-6-cloroimidazo[1,2-*b*]piridazina **4** o **5** sustituidos de fórmula **1b**. El desplazamiento de uno de los cloro de **11** por 2,4-dimetoxibencilamina genera una mezcla de regioisómeros de **12**, que se separan. La retirada del grupo 2,4-dimetoxibencilo produce **13**. La ciclación de **13** con cloroacetaldehído da el intermedio **14**. La bromación de **14** proporciona **1b**.

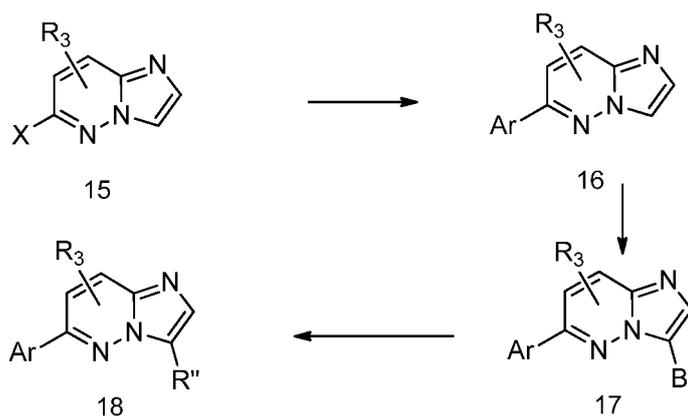
25

Esquema 3



5 El Esquema 4 muestra un enfoque útil en la preparación de compuestos de la invención en donde R_2 es arilo. En el presente caso, el acoplamiento de Suzuki del compuesto 15 con un éster o ácido borónico apropiado $[R_3B(OR)_2]$ proporciona 16. La bromación de 16 proporciona el intermedio 17. El segundo acoplamiento de Suzuki da el compuesto 18.

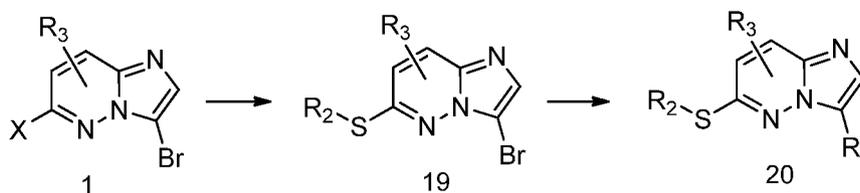
Esquema 4



10 El Esquema 5 describe la preparación de compuestos de fórmula 20. El cloro o flúor de un compuesto de fórmula 1 se desplaza con un tiol para producir 19. El acoplamiento de Suzuki de 19 con un éster o ácido borónico apropiado $[R_1B(OR)_2]$ proporciona compuestos de fórmula 20.

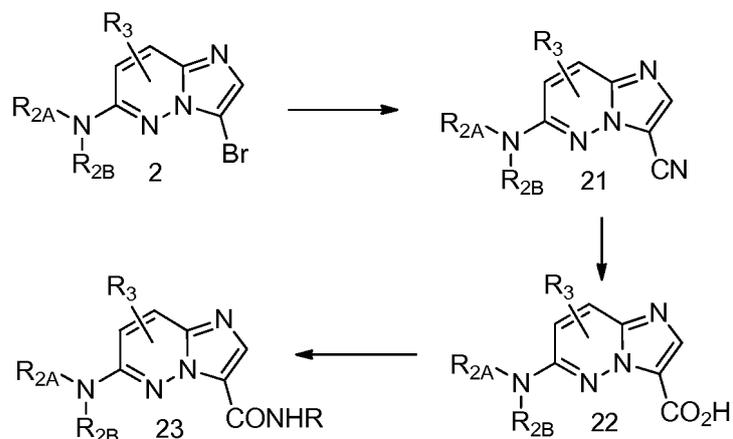
15

Esquema 5



20 Los compuestos de fórmula 21, 22 y 23 pueden prepararse mediante los métodos mostrados en el Esquema 6. El bromo de un compuesto de fórmula 2 se desplaza con un grupo ciano para producir 21. La hidrólisis del grupo ciano en 21 proporciona el ácido 22. El acoplamiento de amida regular del ácido 22 da la amida 23.

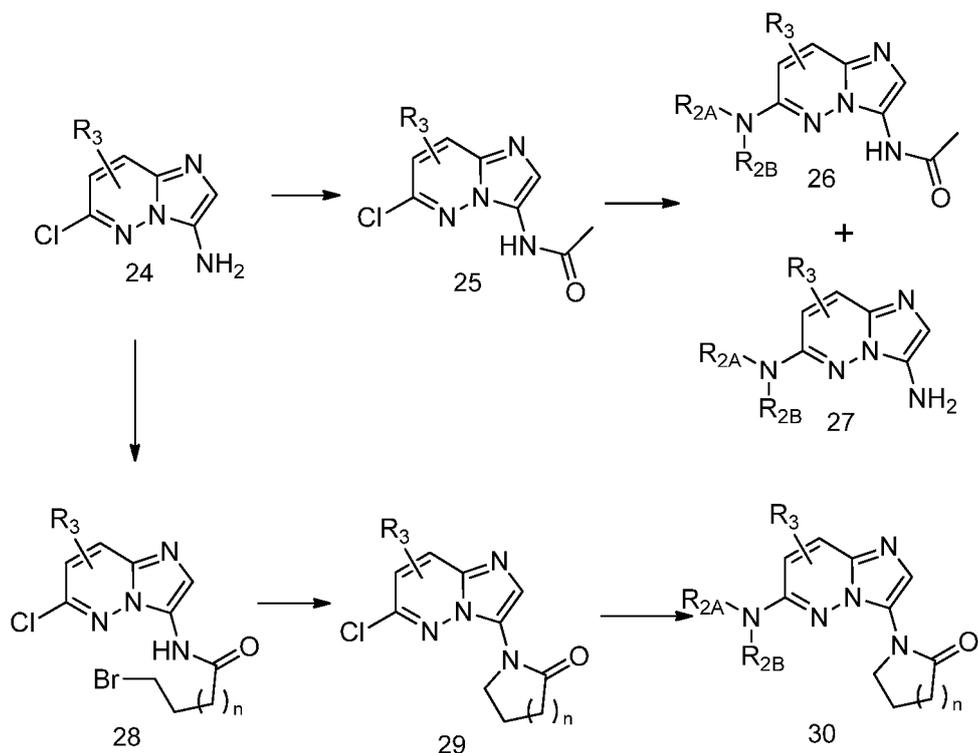
Esquema 6



El Esquema 7 describe un método para preparar los compuestos **26**, **27** y **30**. Con este enfoque, el grupo amina de un compuesto de fórmula **24** se hace reaccionar con cloruro de acetilo en condiciones básicas para proporcionar **25**. El desplazamiento de amina del cloro en **25** proporciona compuestos con fórmula **26** y **27**. El grupo amina en **24** también puede hacerse reaccionar con un cloruro de acilo que aporta un grupo saliente terminal, tal como bromo, para dar **28**. La ciclación intramolecular de **28** en condiciones básicas fuertes proporciona el intermedio **29**. El desplazamiento de amina del cloro en **29** proporciona compuestos de fórmula **30**.

10

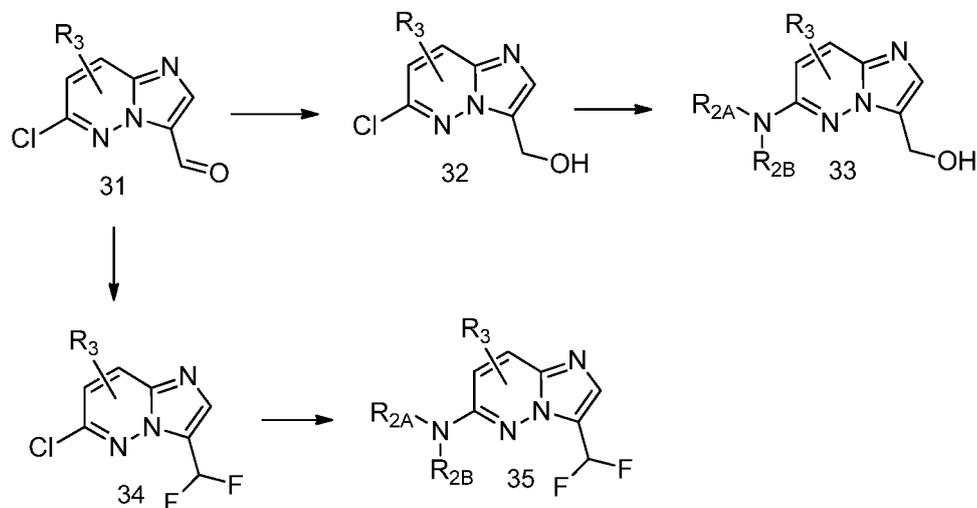
Esquema 7



Se muestran en el Esquema 8, enfoques útiles en la preparación de compuestos de las fórmulas **33** y **35**. En el presente caso, reducción de la función aldehído en el compuesto **31** da el alcohol **32**. El desplazamiento del cloro en **32** proporciona compuestos de fórmula **33**. La conversión del carbonilo del **31** en difluorometilo da **34**. El desplazamiento del cloro en **34** proporciona compuestos con fórmula **35**.

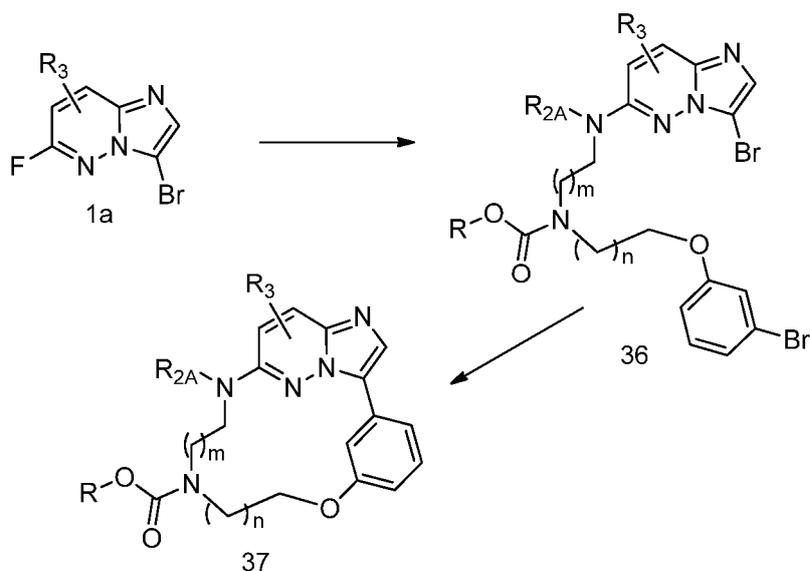
15

Esquema 8



5 Pueden prepararse compuestos macrocíclicos de acuerdo con el Esquema 9. El desplazamiento del flúor en **1a** con una amina cuidadosamente ensamblada que posee un bromuro de arilo terminal proporciona el compuesto **36**. El acoplamiento tipo Suzuki intramolecular de **36** proporciona el compuesto macrocíclico **37**.

Esquema 9



10

5.4. Métodos de uso

15 Una realización de esta invención incluye métodos de inhibición de la cinasa 1 asociada a adaptador (AAK1), tanto *in vitro* como *in vivo*, que comprenden poner en contacto la AAK1 con un compuesto de la invención.

20 Otra realización incluye métodos de tratamiento y gestión de enfermedades y trastornos mediados por la actividad de la AAK1. Las enfermedades y los trastornos mediados por la actividad de la AAK1 son enfermedades y trastornos que tienen al menos un síntoma, cuya gravedad o manifestación se ve afectada por la actividad de la AAK1. Se cree que los ejemplos de dichas enfermedades y trastornos incluyen enfermedad de Alzheimer, trastorno bipolar, dolor, enfermedad de Parkinson y esquizofrenia (incluidos déficits cognitivos en la esquizofrenia). Los métodos particulares comprenden administrar a un paciente (un ser humano u otro mamífero) que lo necesite, una cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz de un inhibidor de AAK1 (por ejemplo, un compuesto desvelado en este documento).

25 Otra realización de esta invención incluye un método de tratamiento o gestión de una enfermedad o trastorno, que comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz de un

inhibidor de AAK1, en el que la enfermedad o trastorno es enfermedad de Alzheimer, trastorno bipolar, dolor, enfermedad de Parkinson o esquizofrenia (incluidos déficits cognitivos en la esquizofrenia). Tipos particulares de dolor incluyen dolor crónico, dolor agudo y dolor neuropático. Tipos particulares de dolor neuropático incluyen fibromialgia y neuropatía periférica (por ejemplo, neuropatía diabética).

5 Cuando se utilizan para tratar o gestionar una enfermedad o trastorno, los compuestos de la invención se administran preferentemente como parte de una composición farmacéutica que comprende uno o más vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables.

10 Las composiciones, o formulaciones, farmacéuticas, se pueden presentar en formas de dosis unitaria que contienen una cantidad predeterminada de ingrediente activo por dosis unitaria. En una monoterapia para la prevención y el tratamiento de enfermedades son típicos niveles de dosificación de entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 250 miligramos por kilogramo ("mg/kg") de peso corporal al día, preferentemente entre aproximadamente 0,05 y aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal al día de los compuestos de la presente divulgación. Típicamente, las
15 composiciones farmacéuticas de esta divulgación se administrarán de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 veces al día o, de manera alternativa, como una infusión continua. Dicha administración puede utilizarse como tratamiento crónico o agudo. La cantidad de principio activo que puede combinarse con los materiales transportadores para producir una forma farmacéutica individual variará dependiendo de la afección que se esté tratando, de la gravedad de la afección, del tiempo de administración, de la vía de administración, de la tasa de excreción del compuesto empleado, de la duración del tratamiento y de la edad, del sexo, del peso y de la afección del paciente. Las formulaciones farmacéuticas unitarias preferidas son las que contienen una dosis o subdosis diaria, como se indicó anteriormente en el presente documento, o una fracción apropiada de las mismas, de un principio activo. El tratamiento puede iniciarse con dosificaciones pequeñas sustancialmente por debajo de la dosis óptima del compuesto. Posteriormente, la dosificación se aumenta en pequeñas cantidades hasta que se alcanza el efecto
20 óptimo en las circunstancias dadas. En general, el compuesto se administra de forma más deseable a un nivel de concentración que generalmente proporcionará resultados eficaces sin producir efectos secundarios perjudiciales o nocivos.

30 Los compuestos de la invención pueden administrarse en combinación con uno o más agentes terapéuticos o profilácticos adicionales. Por ejemplo, cuando se utilizan para el tratamiento del dolor, como posibles agentes adicionales se incluyen agentes inmunosupresores y antiinflamatorios.

Los inmunosupresores adecuados para su uso en los métodos y composiciones de esta invención incluyen los conocidos en la técnica. Como ejemplos se incluyen aminopterina, azatioprina, ciclosporina A, D-penicilamina, sales de oro, hidroxyclorequina, leflunomida, metotrexato, minociclina, rapamicina, sulfasalazina, tracolimus (FK506) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. El metotrexato es un inmunosupresor particular.

40 Como ejemplos adicionales se incluyen anticuerpos contra TNF, tales como adalimumab, certolizumab pegol, etanercept e infliximab. Otros ejemplos incluyen bloqueadores de interleucina 1, tales como anakinra. Otros ejemplos incluyen anticuerpos contra linfocitos B (CD20), tales como rituximab. Otros ejemplos incluyen bloqueadores de la activación de linfocitos T, tales como abatacept.

45 Como ejemplos adicionales se incluyen inhibidores de la inosina monofosfato deshidrogenasa, tales como micofenolato de mofetilo (CellCept®) y ácido micofenólico (Myfortic®).

Los fármacos antiinflamatorios adecuados para su uso en los métodos y composiciones de esta invención incluyen los conocidos en la técnica. Como ejemplos se incluyen glucocorticoides y AINE (antiinflamatorios no esteroideos).

50 Como ejemplos de glucocorticoides se incluyen aldosterona, beclometasona, betametasona, cortisona, desoxicorticosterona, dexametasona, fludrocortisonas, hidrocortisona, metilprednisolona, prednisolona, prednisona, triamcinolona y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

55 Como ejemplos de AINE se incluyen salicilatos (por ejemplo, aspirina, amoxiprin, benorilato, salicilato de colina y magnesio, diflunisal, faislamina, salicilato de metilo, salicilato de magnesio, salicilato de salicilo y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos), ácidos arilalcanoicos (por ejemplo, diclofenaco, aceclofenaco, acemetacina, bromfenaco, etodolaco, indometacina, nabumetona, sulindaco, tolmetina y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos), ácidos arilpropiónicos (por ejemplo, ibuprofeno, carprofeno, fenbufeno, fenoprofeno, flurbiprofeno, ketoprofeno, ketorolaco, loxoprofeno, naproxeno, oxaprozina, ácido tiaprofénico, suprofen y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos), ácidos arilntranílicos (por ejemplo, ácido meclofenámico, ácido mefenámico y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos), derivados de pirazolidina (por ejemplo, azapropazona, metamizol, oxifenbutazona, fenilbutazona, sulprinfastona y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos), oxicams (por ejemplo, lornoxicam, meloxicam, piroxicam, tenoxicam y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos), inhibidores de COX-2 (por ejemplo, celecoxib, etoricoxib, lumiracoxib, parecoxib, rofecoxib, valdecoxib y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos) y sulfonanilidas (por ejemplo, nimesulida
65 y sales farmacéuticamente aceptables de las mismas).

Otros agentes utilizados en el tratamiento del dolor (que incluyen pero no se limitan a dolor neuropático e inflamatorio) incluyen agentes tales como pregabalina, lidocaína, duloxetina, gabapentina, carbamazepina, capsaicina y otros inhibidores de la recaptación de serotonina/norepinefrina/dopamina y opiáceos (tales como oxycodona, morfina y codeína).

5 En el tratamiento del dolor causado por una enfermedad o afección conocida, tal como diabetes, infección (por ejemplo, infección por herpes zóster o VIH) o cáncer, los compuestos de la invención pueden administrarse en combinación con uno o más agentes terapéuticos o profilácticos adicionales dirigidos a la enfermedad o afección subyacente. Por ejemplo, cuando se utilizan para tratar la neuropatía diabética, los compuestos de la invención
10 pueden administrarse en combinación con uno o más agentes antidiabéticos, agentes antihiper glucémicos, agentes hipolipidémicos/hipolipemiantes, agentes antiobesidad, agentes antihipertensivos y supresores del apetito. Como ejemplos de agentes antidiabéticos se incluyen biguanidas (por ejemplo, metformina, fenformina), inhibidores de glucosidasa (por ejemplo, acarbosa, miglitol), insulinas (incluyendo secretagogos de insulina o sensibilizantes de insulina), meglitinidas (por ejemplo, repaglinida), sulfonilureas (por ejemplo, glimepirida, gliburida, gliclazida,
15 clorpropamida y glipizida), combinaciones de biguanida/gliburida (por ejemplo, Glucovance), tiazolidinodionas (por ejemplo, troglitazona, rosiglitazona y pioglitazona), agonistas de PPAR alfa, agonistas de PPAR gamma, agonistas dobles de PPAR alfa/gamma, inhibidores de la glucógeno fosforilasa, inhibidores de la proteína de unión a ácidos grasos (αP2), péptido 1 similar al glucagón (GLP-1) u otros agonistas del receptor de GLP-1, inhibidores de dipeptidil peptidasa IV (DPP4) e inhibidores del co-transportador de sodio-glucosa 2 (SGLT2) (por ejemplo, dapagliflozina,
20 canagliflozina y LX-4211).

5.5. Composiciones farmacéuticas

25 Las formulaciones farmacéuticas pueden adaptarse para su administración por cualquier vía apropiada, por ejemplo, por vía oral (incluyendo bucal o sublingual), rectal, nasal, tópica (incluyendo bucal, sublingual o transdérmica), vaginal o parenteral (incluyendo inyecciones o infusiones subcutáneas, intracutáneas, intramusculares, intraarticulares, intrasinoviales, intraesternales, intratecales, intralesionales, intravenosas o intradérmicas). Dichas formulaciones pueden prepararse mediante cualquier método conocido en la técnica de farmacia, por ejemplo, asociando el principio activo con el(los) transportador(es) o excipiente(s). Se prefiere la administración oral o la
30 administración por inyección.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración oral pueden presentarse como unidades individuales tales como cápsulas o comprimidos; polvos o gránulos; soluciones o suspensiones en líquidos acuosos o no acuosos; espumas o batidos comestibles; o emulsiones líquidas de aceite en agua o emulsiones de agua en
35 aceite.

Por ejemplo, para la administración oral en forma de un comprimido o una cápsula, el componente farmacológico activo puede combinarse con un transportador inerte, oral, no tóxico, farmacéuticamente aceptable, tal como etanol, glicerol, agua y similares. Los polvos se preparan desmenuzando el compuesto hasta un tamaño fino adecuado y
40 mezclándolo con un transportador farmacéutico desmenuzado de forma similar, tal como un hidrato de carbono comestible, como, por ejemplo, almidón o manitol. También puede haber agentes aromatizantes, conservantes, dispersantes y colorantes.

45 Las cápsulas se fabrican preparando una mezcla en polvo, como se ha descrito anteriormente, y rellenando vainas formadas de gelatina. Antes de la operación de relleno, a la mezcla en polvo se pueden añadir deslizantes y lubricantes, tales como sílice coloidal, talco, estearato de magnesio, estearato de calcio, o polietilenglicol sólido. Para mejorar la disponibilidad del medicamento cuando se ingiere la cápsula, también se puede añadir un agente disgregante o solubilizante, tal como agar-agar, carbonato de calcio o carbonato de sodio.

50 Por otra parte, cuando se desee o sea necesario, también pueden incorporarse a la mezcla agentes aglutinantes, lubricantes, disgregantes y colorantes adecuados. Como aglutinantes adecuados se incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales tales como glucosa o beta-lactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas tales como acacia, tragacanto o alginato de sodio, carboximetilcelulosa, polietilenglicol y similares. Los lubricantes utilizados en estas formas farmacéuticas incluyen oleato de sodio, cloruro de sodio y similares. Los disgregantes
55 incluyen, sin limitación, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma xantana y similares. Los comprimidos se formulan, por ejemplo, preparando una mezcla en polvo, granulando o precomprimiendo, añadiendo un lubricante y disgregante, y presionando en comprimidos. Una mezcla en polvo se prepara mezclando el compuesto, desmenuzado de forma adecuada, con un diluyente o una base, como se ha descrito anteriormente, y opcionalmente, con un aglutinante, tal como carboximetilcelulosa, un alginato, gelatina o polivinil pirrolidona, una solución retardante tal como parafina, un acelerador de la reabsorción tal como una sal cuaternaria y/o un agente de absorción tal como bentonita, caolín o fosfato dicálcico. La mezcla en polvo puede granularse humedeciendo con un aglutinante tal como jarabe, pasta de almidón, mucílago de acacia, o soluciones de materiales celulósicos o poliméricos y obligándola a pasar a través de un tamiz. Como una alternativa a la granulación, la mezcla en polvo se puede procesar a través de la compresora y el resultado son lingotes imperfectamente formados fraccionados en gránulos.
60 Para impedir que se adhieran a las matrices que forman el comprimido, los gránulos pueden lubricarse añadiendo ácido esteárico, una sal de estearato, talco o aceite mineral. Después, la mezcla lubricada se comprime

5 en comprimidos. Los compuestos de la presente divulgación también pueden combinarse con un transportador inerte fluido y comprimirse en forma de comprimidos directamente sin pasar por las etapas de granulación o precompresión. Se puede proporcionar un revestimiento protector transparente u opaco que consiste de un revestimiento sellador de goma laca, un revestimiento de azúcar o material polimérico, y un revestimiento de cera pulida. Para distinguir diferentes dosificaciones unitarias se pueden añadir colorantes a estos revestimientos.

10 Se pueden preparar líquidos bucales, tales como soluciones, jarabes y elixires en formas farmacéuticas unitarias, de tal manera que una cantidad dada contenga una cantidad predeterminada del compuesto. Los jarabes se pueden preparar disolviendo el compuesto en una solución acuosa con sabor adecuado, mientras que los elixires se preparan utilizando un vehículo no tóxico. También pueden añadirse solubilizantes y emulsionantes tales como alcoholes isoestearílicos etoxilados y éteres de sorbitol polioxietileno, conservantes, aditivos del sabor tales como aceite de menta o edulcorantes naturales, o sacarina u otros edulcorantes artificiales, y similares.

15 Cuando sea apropiado, las formulaciones farmacéuticas unitarias para la administración oral pueden microencapsularse. La formulación también puede prepararse para prolongar o sostener la liberación, como por ejemplo, revistiendo o incluyendo el material particulado en polímeros, cera o similares.

20 Los compuestos de Fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables, pueden administrarse también en forma de sistemas de suministro liposómico, tales como vesículas unilaminares pequeñas, vesículas unilaminares grandes y vesículas multilaminares. Los liposomas pueden formarse a partir de una variedad de fosfolípidos, tales como colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.

25 Los compuestos de Fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables, pueden suministrarse también utilizando anticuerpos monoclonales como transportadores individuales a los cuales se acoplan las moléculas del compuesto. Los compuestos pueden también acoplarse con polímeros solubles como transportadores de fármacos direccionables. Dichos polímeros pueden incluir polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxipropilmetacrilamidafenol, polihidroxietilaspártamidafenol o polietilenoóxido-polilisina sustituidos con restos de palitoilo. Asimismo, los compuestos pueden acoplarse a una clase de polímeros biodegradables útiles para conseguir la liberación controlada de un fármaco, por ejemplo, ácido poliláctico, poliépsilon caprolactona, ácido polihidroxibutírico, poliortoésteres, poliacetales, polihidropiranos, policianoacrilatos y copolímeros de bloques reticulados o anfipáticos de hidrogeles.

35 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración transdérmica pueden presentarse como parches individuales destinados a permanecer en contacto íntimo con la epidermis del receptor durante un periodo de tiempo prolongado. Por ejemplo, el principio activo puede suministrarse desde el parche por iontoforesis como se describe en líneas generales en Pharmaceutical Research 1986, 3 (6), 318.

40 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración tópica pueden formularse como pomadas, cremas, suspensiones, lociones, polvos, soluciones, pastas, geles, pulverizaciones, aerosoles o aceites.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración rectal pueden presentarse como supositorios o como enemas.

45 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración nasal en las que el transportador es un sólido, incluyen un polvo grueso que tiene un tamaño de partícula por ejemplo en el intervalo de 20 a 500 micrómetros que se administra de la manera en la que se toma el rapé, es decir, por inhalación rápida a través de las fosas nasales desde un envase con el polvo que se mantiene cerca de la nariz. Las formulaciones adecuadas en las que el transportador es un líquido, para la administración como un aerosol nasal o gotas nasales, incluyen soluciones acuosas u oleaginosas del principio activo.

50 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración por inhalación incluyen polvos o nebulizaciones de partículas finas, que pueden generarse por medio de diversos tipos aerosoles, nebulizadores o insufladores presurizados de dosis medida.

55 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración vaginal pueden presentarse como pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones en aerosol.

60 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración parenteral incluyen soluciones para inyección estériles, acuosas y no acuosas, que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos que hacen que la formulación sea isotónica con la sangre del receptor deseado; y suspensiones estériles, acuosas y no acuosas, que pueden incluir agentes de suspensión y espesantes. Las formulaciones pueden presentarse en envases monodosis o multidosis, por ejemplo, ampollas y viales herméticos, y pueden conservarse en un estado criodesecado (liofilizado) que requiere únicamente la adición del transportador líquido estéril, por ejemplo, agua para inyecciones, inmediatamente antes de su uso. A partir de polvos estériles, gránulos y comprimidos, pueden prepararse suspensiones y soluciones para inyección improvisada.

65

Debe entenderse que, además de los principios particularmente mencionados con anterioridad, las formulaciones pueden incluir otros agentes convencionales en la técnica teniendo en cuenta el tipo de formulación en cuestión, por ejemplo, los adecuados para administración oral pueden incluir agentes saborizantes.

5 5.6. Ejemplos

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

5.6.1. Ratones genosuprimidos AAK1

A través de dos métodos, atrapamiento de genes y recombinación homóloga, se prepararon ratones homocigotos (-/-) en lo que respecta a la alteración del gen AAK1.

El atrapamiento de genes es un método de mutagénesis de inserción aleatoria que como mutágeno utiliza un fragmento de ADN que codifica un gen indicador o marcador seleccionable. Los vectores atrapan genes se han diseñado para integrarse en intrones o genes de una manera que permite a la maquinaria de corte y empalme celular cortar y empalmar exones codificados por vector en los ARNm celulares. Habitualmente, los vectores atrapan genes contienen secuencias marcadoras seleccionables que están precedidas por fuertes secuencias aceptoras de corte y empalme y no están precedidas por un promotor. Por lo tanto, cuando dichos vectores se integran en un gen, la maquinaria de corte y empalme celular corta y empalma los exones del gen atrapado en el extremo 5' de la secuencia marcadora seleccionable. Típicamente, dichos genes marcadores seleccionables solo pueden expresarse si el vector que codifica el gen se ha integrado en un intrón. Los acontecimientos de atrapa genes resultantes se identifican posteriormente seleccionando células que puedan sobrevivir al cultivo selectivo.

Se mutaron células madre embrionarias (células Lex-1 de la cepa murina A129 derivada) mediante un proceso que implicaba la inserción de al menos una parte de una secuencia de vector modificada genéticamente en el gen de interés, las células madre embrionarias mutadas se microinyectaron en blastocistos que posteriormente se introdujeron en hembras hospedadoras pseudopreñadas y se llevaron a término utilizando métodos establecidos. Véase, *por ejemplo*, "Mouse Mutagenesis", 1998, Zambrowicz et al., eds., Lexicon Press, The Woodlands, TX. Los animales quiméricos resultantes se reprodujeron posteriormente para producir descendientes capaces de transmitir en la línea germinal un alelo que contenía la mutación modificada genéticamente en el gen de interés.

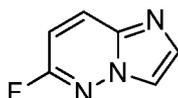
Por recombinación homóloga también se crearon ratones con el gen AAK1 alterado. En este caso, el segundo exón codificante del gen murino AAK1 (véase el número de registro NM_177762 del GenBank) se eliminó mediante métodos conocidos en la técnica. Véanse, *por ejemplo*, las patentes de Estados Unidos N.º. 5.487.992, 5.627.059 y 5.789.215.

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

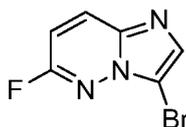
Utilizando la prueba del formol en la pata para evaluar sus respuestas nociceptivas agudas y tónicas, se analizaron homocigotos (-/-) AAK1 y sus compañeros de camada de tipo silvestre (+/+). Para estas pruebas, Se utilizaron Analizadores de Nocicepción Automáticos (adquiridos en el laboratorio Ozaki de la Universidad de California, San Diego). Se colocó una banda de metal alrededor de la pata trasera izquierda de cada ratón 30 minutos antes de la prueba. Después de un periodo de aclimatación de 30 minutos, se inyectaron 20 µl de formol al 5 % por vía subcutánea en la superficie dorsal de la pata trasera izquierda. Los ratones se instalaron individualmente en cámaras cilíndricas durante 45 minutos. Un ordenador registró las sacudidas por minuto, total de sacudidas para la fase I (fase aguda = primeros 8 minutos) y total de sacudidas para la fase II (fase tónica = tiempo entre los minutos 20 - 40) a través de un campo electromagnético. Véase Yaksh TL, Ozaki G, McCumber D, Rathbun M, Svensson C, Malkmus S, Yaksh MC. Un sistema automático de detección de sacudidas para su uso en el bioensayo nociceptivo con formol. J Appl Physiol., 2001; 90:2386-402.

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

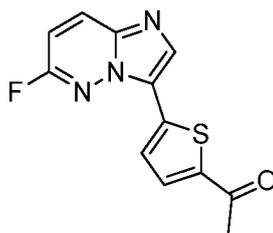
5.6.2. Síntesis de 1-[5-(6-Butilamino-imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-tiofen-2-il]-etanona

5 Parte A. 6-Fluoro-imidazo[1,2-b]piridazina

10 Se combinó 6-fluoro-piridazin-3-ilamina [108784-42-5] (10 g, 89 mmol) con una solución acuosa al 50 % (p/v) de cloroacetaldehído [107-20-0] (23 ml, 177 mmol) en n-butanol (150 ml) y se agitó a reflujo durante 1 h. La solución de reacción enfriada se redujo en volumen y se diluyó con éter dietílico para precipitar un sólido de color pardo, que se recogió por filtración, para producir 12,0 g. LRMS (IEN) m/z 138,0 [(M+H)]⁺, calculado para C₆H₄FN₃: 137,12.

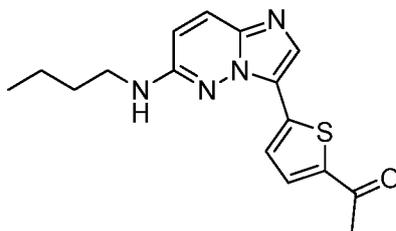
15 Parte B. 3-Bromo-6-fluoro-imidazo[1,2-b]piridazina

20 A una solución agitada de 6-fluoro-imidazo[1,2-b]piridazina (2,1 g, 15,3 mmol) en ácido acético glacial (20 ml), a temperatura ambiente, se le añadió lentamente bromo (2,5 g, 15,3 mmol). Tras la finalización de esta adición, la solución de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó (MgSO₄) y se sometió a cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, eluyendo con 30 % (v/v) de acetato de etilo/hexanos) para proporcionar 0,9 g de 3-bromo-6-fluoro-imidazo[1,2-b]piridazina. LRMS (IEN) m/z 215,9/217,9 [(M+H)]⁺, calculado para C₆H₃BrFN₃: 216,01.

25 Parte C. 1-[5-(6-Fluoro-imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-tiofen-2-il]-etanona

30 Una mezcla de 3-bromo-6-fluoro-imidazo[1,2-b]piridazina (620 mg, 2,9 mmol), ácido 5-acetil-2-tiofenoborónico [206551-43-1] (634 mg, 3,7 mmol), carbonato potásico [584-08-7] (792 mg, 5,7 mmol) y dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) [13965-03-2] (100 mg, 0,1 mmol) se suspendió en un vial de reacción de microondas con una solución al 25 % (v/v) de agua en acetonitrilo (4,5 ml), después se agitó y se irradió a una temperatura interna de 145 °C durante 15 minutos. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con acetato de etilo, se filtró y se repartió entre hidróxido sódico acuoso 1 N y acetato de etilo adicional. El extracto orgánico se sometió a
35 cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, eluyendo con 20 % (v/v) de acetato de etilo/hexanos) para proporcionar 1-[5-(6-fluoro-imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-tiofen-2-il]-etanona como 300 mg de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,63 (s, 3 H) 7,00 (d, J = 9,35 Hz, 1 H) 7,75 (d, J = 4,04 Hz, 1 H) 7,83 (d, J = 4,04 Hz, 1 H) 8,13 (dd, J = 9,60, 7,07 Hz, 1 H) 8,21 (s, 1 H). LRMS (IEN) m/z 262,1[(M+H)]⁺, calculado para C₁₂H₈FN₃OS: 261,28.

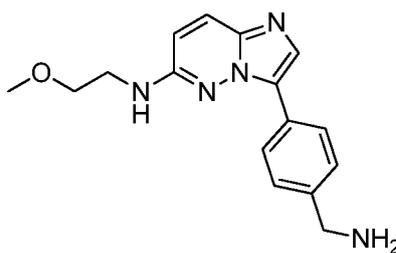
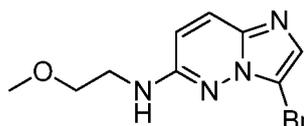
40

Parte D. 1-[5-(6-Butilamino-imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-tiofen-2-il]-etanona

- 5 1-[5-(6-Fluoro-imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-tiofen-2-il]-etanona (60 mg, 0,2 mmol) y butilamina [109-73-9] (0,1 ml, 10,2 mmol) se irradió con microondas a una temperatura interna de 120 °C durante 10 minutos. El producto 1-[5-(6-butilamino-imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-tiofen-2-il]-etanona se purificó por RP-HPLC preparativa para proporcionar 10,1 mg. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ ppm 1,03 (t, J = 7,33 Hz, 3 H) 1,50 - 1,59 (m, 2 H) 1,72 - 1,79 (m, 2 H) 2,59 (s, 3 H) 3,47 (t, J = 7,33 Hz, 2 H) 6,73 (d, J = 9,60 Hz, 1 H) 7,63 (d, J = 9,60 Hz, 1 H) 7,70 (d, J = 4,04 Hz, 1 H) 7,85 (d, J = 4,29 Hz, 1 H) 7,95 (s, 1 H). LRMS (IEN) *m/z* 315,2[(M+H)]⁺, calculado para C₁₆H₁₈N₄OS: 314,41.

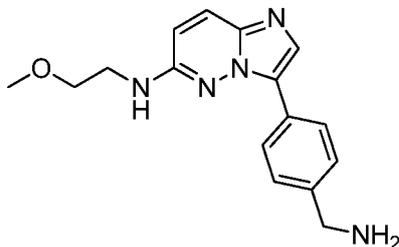
5.6.3. Síntesis de 1-[5-[6-(2-Hidroxi-etilamino)-imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il]-tiofen-2-il]-etanona

- 15 Se añadió carbonato de cesio [534-17-8] (150 mg, 0,5 mmol) a una solución de 1-[5-(6-fluoro-imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-tiofen-2-il]-etanona (60 mg, 0,2 mmol) y etanolamina [141-43-5] (29 mg, 0,5 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (3 ml). La mezcla se agitó a 40 °C durante 1 h, después se repartió entre acetato de etilo y agua. El análisis del extracto orgánico reveló la relación de preparación del producto de arilamina deseado al éter era aproximadamente 2: 1. La RP-HPLC preparativa aisló 22 mg de 1-[5-[6-(2-hidroxi-etilamino)-imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il]-tiofen-2-il]-etanona en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,83 (s, 3 H) 2,57 (s, 2 H) 3,04 (t, J = 5,68 Hz, 1 H) 4,43 (t, J = 5,68 Hz, 1 H) 7,04 (d, J = 9,60 Hz, 1 H) 7,91 (d, J = 4,04 Hz, 1 H) 8,03 (d, J = 4,04 Hz, 1 H) 8,16 (d, J = 9,60 Hz, 1 H) 8,36 (s, 1 H). LRMS (IEN) *m/z* 303,1[(M+H)]⁺, calculado para C₁₄H₁₄N₄O₂S: 302,36.

25 5.6.4. Síntesis de 3-(4-(aminometil)fenil)-*N*-(2-metoxietil)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-amina30 Parte A. 3-bromo-*N*-(2-metoxietil)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-amina

- 35 Una solución de 3-bromo-6-cloroimidazo[1,2-*b*]piridazina (844 mg, 3,77 mmol) y 2-metoxietanamina (1,44 ml) se calentó a 170 °C (microondas) durante 30 min. La mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente y se purificó por HPLC preparativa (neutral) para proporcionar 3-bromo-*N*-(2-metoxietil)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-amina (630 mg, rendimiento del 62 %) en forma de un sólido de color blanquecino: RMN ¹H (METANOL-*d*₄) δ: 7,56 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 6,74 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 3,62 - 3,76 (m, 2H), 3,50 - 3,62 (m, 2H), 3,42 (s, 3H); LRMS(IEN) *m/z* 271,1 [(M+H)]⁺, calculado para C₉H₁₂BrN₄O 271,0

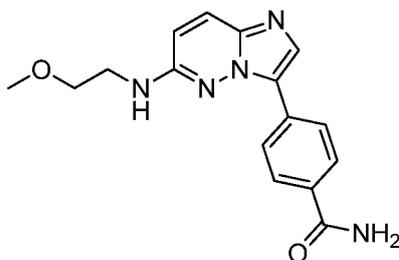
40

Parte B. 3-(4-(aminometil)fenil)-N-(2-metoxietil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina

- 5 A una mezcla de 3-bromo-N-(2-metoxietil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina (229 mg, 0,85 mmol), ácido (4-(aminometil)fenil)borónico (395 mg, 2,11 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (62 mg, 0,085 mmol) y fosfato potásico (540 mg, 2,54 mmol) se le añadió dimetoxietano/agua 1:1 (3 ml). La mezcla resultante se calentó a 160 °C (microondas) durante 6 min. Después, la reacción se filtró y se diluyó con una mezcla de 1:1:1 de metanol/agua/acetonitrilo y después se filtró de nuevo. La filtración finalmente se purificó por HPLC preparativa
- 10 (ácida) para proporcionar sal del ácido monoacético de 3-(4-(aminometil)fenil)-N-(2-metoxietil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina en forma de un sólido de color blanco: RMN ¹H (METANOL-*d*₄) δ: 8,18 - 8,33 (m, J = 8,3 Hz, 2H), 7,82 (s, 1H), 7,67 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,53 - 7,58 (m, J = 8,3 Hz, 2H), 6,78 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,14 (s, 2H), 3,68 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 3,58 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 3,42 (s, 3H), 1,93 (s, 3H); LRMS(IEN) m/e 298,2 [(M+H)⁺, calculado para C₁₆H₂₀N₅O 298,2]

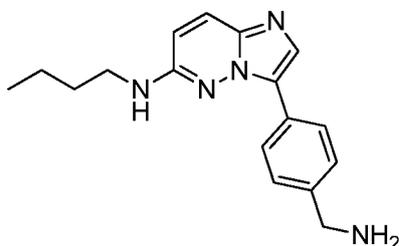
15

5.6.5. Síntesis de 4-(6-((2-Metoxietil)amino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)benzamida

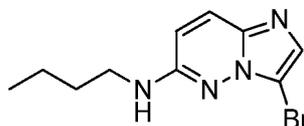


- 20 A una mezcla de 3-bromo-N-(2-metoxietil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina (57,6 mg, 0,21 mmol), ácido (4-carbamoilfenil)borónico (87,4 mg, 0,53 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (7,7 mg, 0,011 mmol) y fosfato potásico (134 mg, 0,63 mmol) se le añadió dimetoxietano/agua 1:1 (0,75 ml). La mezcla resultante se calentó a 160 °C (microondas) durante 6 min. Después, la reacción se filtró y se diluyó con una mezcla de 1:1:1 de metanol/agua/acetonitrilo y después se filtró de nuevo. La filtración finalmente se purificó por HPLC preparativa
- 25 (neutral) para proporcionar 3-(4-(aminometil)fenil)-N-(2-metoxietil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina (9 mg, rendimiento del 14 %) en forma de un sólido de color blanco: RMN ¹H (METANOL-*d*₄) δ: 8,29 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,98 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,89 (s, 1H), 7,66 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 3,69 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,59 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 3,42 (s, 3H); LRMS(IEN) m/e 312,2 [(M+H)⁺, calculado para C₁₆H₁₈N₅O₂ 312,2].

30 5.6.6. Síntesis de 3-(4-(Aminometil)fenil)-N-butylimidazo[1,2-b]piridazin-6-amina

Parte A. 3-bromo-N-butylimidazo[1,2-b]piridazin-6-amina

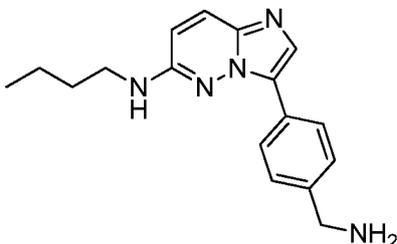
35



Una solución de 3-bromo-6-cloroimidazo[1,2-b]piridazina (1,2 g, 5,2 mmol) y N-butilamina (2 ml) se calentó a 170 °C

(microondas) durante 30 min. La mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente y se purificó por HPLC preparativa (neutral) para proporcionar 3-bromo-*N*-butilimidazo[1,2-*b*]piridazin-6-amina (887 mg, rendimiento del 63 %) en forma de un sólido de color blanco: RMN ¹H (METANOL-*d*₄) δ: 7,53 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,39 (s, 1H), 6,69 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 3,38 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 1,59 - 1,73 (m, 2H), 1,41 - 1,53 (m, 2H), 1,01 (t, J = 7,3 Hz, 3H); LRMS(IEN) *m/e* 269,1 [(M+H)⁺, calculado para C₁₀H₁₄BrN₄ 269,0].

Parte B. 3-(4-(aminometil)fenil)-*N*-butilimidazo[1,2-*b*]piridazin-6-amina



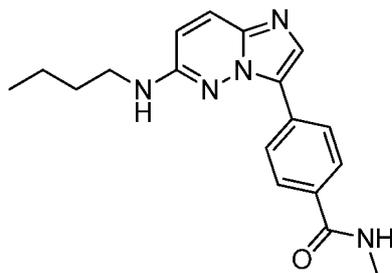
10 A una mezcla de 3-bromo-*N*-butilimidazo[1,2-*b*]piridazin-6-amina (190 mg, 0,71 mmol), ácido (4-(aminometil)fenil)borónico (331 mg, 1,76 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (26 mg, 0,036 mmol) y fosfato tripotásico (452 mg, 2,13 mmol) se le añadió 1:1 de dimetoxietano/agua (10 ml). La mezcla resultante se calentó a 160 °C (microondas) durante 6 min. Después, la reacción se filtró y se diluyó con una mezcla
15 de 1:1:1 de metanol/agua/acetonitrilo y después se filtró de nuevo. La filtración finalmente se purificó por HPLC preparativa (ácida) para proporcionar la sal del ácido monoacético de 3-(4-(aminometil)fenil)-*N*-butilimidazo[1,2-*b*]piridazin-6-amina (21 mg, rendimiento del 10 %) en forma de un sólido de color blanco: RMN ¹H (METANOL-*d*₄) δ: 8,25 - 8,29 (m, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,63 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 6,74 (s, 1H), 6,72 (s, 1H), 4,11 (s, 2H), 3,39 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 1,93 (s, 3H), 1,68 - 1,76 (m, 2H), 1,46 - 1,55 (m, 2H), 1,02 (t, J = 7,5 Hz, 3H);
20 LRMS(IEN) *m/e* 296,4 [(M+H)⁺, calculado para C₁₇H₂₂N₅ 296,2].

5.6.7. Síntesis de éster *terc*-butílico del ácido {3-[3-(5-Acetil-tiofen-2-il)-imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-ilamino]-propil}-metil-carbámico



25 Se añadió carbonato de cesio [534-17-8] (125 mg, 0,4 mmol) a una solución de 1-[5-(6-fluoro-imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-tiofen-2-il]-etanona (50 mg, 0,2 mmol) y éster *terc*-butílico del ácido *N*-(3-aminopropil)-*N*-metilcarbámico [150349-36-3] (72 mg, 0,4 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (1,5 ml) y se agitó durante una noche a temperatura ambiente, después se repartió entre acetato de etilo y agua. El extracto orgánico se evaporó y el producto se aisló
30 por RP-HPLC preparativa para proporcionar éster *terc*-butílico del ácido {3-[3-(5-acetil-tiofen-2-il)-imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-ilamino]-propil}-metil-carbámico en forma de un aceite de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ ppm 1,33 - 1,49 (m, 9 H) 2,04 (d, J = 11,87 Hz, 2 H) 2,59 (s, 3 H) 2,91 (s, 3 H) 3,35 - 3,53 (m, 4 H) 4,62 (s, 1 H) 6,75 (d, J = 9,60 Hz, 1 H) 7,64 - 7,75 (m, 2 H) 7,87 (d, J = 4,04 Hz, 1 H) 7,98 (s, 1 H). LRMS (IEN) *m/z* 430,2[(M+H)⁺], calculado para C₂₁H₂₇N₅O₃S: 429,55.

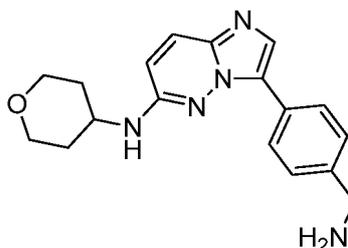
5.6.8. Síntesis de 4-(6-(Butilamino)imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-*N*-metilbenzamida



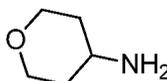
40 A una mezcla de 3-bromo-*N*-butilimidazo[1,2-*b*]piridazin-6-amina (100 mg, 0,37 mmol), ácido (4-(metilcarbamoil)fenil)borónico (166 mg, 0,93 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (15 mg, 0,02

mmol) y fosfato potásico (236 mg, 1,11 mmol) se le añadió 1:1 de dimetoxietano/agua (5 ml). La mezcla resultante se calentó a 160 °C (microondas) durante 6 min. Después, la reacción se filtró y se diluyó con una mezcla de 1:1:1 de metanol/agua/acetonitrilo y después se filtró de nuevo. La filtración finalmente se purificó por HPLC preparativa (ácido) para proporcionar 4-(6-(butilamino)imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-*N*-metilbenzamida (32,1 mg, rendimiento del 27 %) en forma de un sólido de color blanco: RMN ¹H (METANOL-*d*₄) δ: 8,21 - 8,41 (m, 2H), 7,86 - 7,94 (m, 3H), 7,64 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 6,74 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 3,35 - 3,44 (m, 5H), 2,97 (s, 3H), 1,68 - 1,77 (m, 2H), 1,46 - 1,56 (m, 2H), 1,03 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H); LRMS(IEN) *m/e* 324,4 [(*M*+*H*)⁺, calculado para C₁₈H₂₂N₅O 324,2].

5.6.9. Síntesis de [3-(4-Aminometil-fenil)-imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]-(tetrahidropiran-4-il)-amina

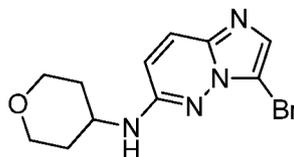


Parte A. Tetrahidro-2H-piran-4-amina



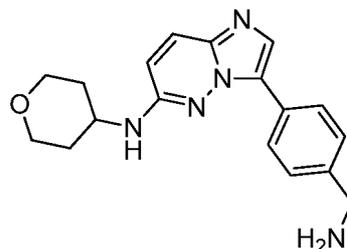
Una mezcla de dihidro-2H-piran-4(3H)-ona (2,3 ml, 25 mmol) y metanol (54 ml) se trató con formiato amónico (15,8 g, 250 mmol) y H₂O (6 ml). La mezcla resultante se mantuvo a TA con agitación vigorosa hasta que se volvió homogénea. Después, la mezcla se trató con paladio sobre carbono (2,5 g), y se mantuvo a TA durante una noche. La mezcla se filtró y se concentró para retirar los orgánicos volátiles, después la capa acuosa se extrajo de forma exhaustiva con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron para proporcionar tetrahidro-2H-piran-4-amina (2,2 g, 88 %) en forma de un aceite: RMN ¹H (400 MHz, MeOD-*d*₄) δ 3,89 - 3,99 (m, 2 H), 3,35 - 3,51 (m, 2 H), 2,81 - 2,95 (m, 1 H), 1,75 - 1,90 (m, 2 H), 1,31 - 1,48 (m, 2 H);

Parte B. 3-bromo-*N*-(tetrahidro-piran-4-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-amina



Una mezcla de 3-bromo-6-fluoroimidazo[1,2-*b*]piridazina (1,4 g, 6,6 mmol), tetrahidro-2H-piran-4-amina (1,0 g, 9,9 mmol), carbonato de cesio (4,3 g, 13 mmol) y DMF (10 ml) se mantuvo a 40 °C durante 16 h, después se enfrió a TA y se repartió entre acetato de etilo (100 ml) y H₂O (100 ml). Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (4 x 40 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H₂O (100 ml) y salmuera (100 ml), después se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron para proporcionar un residuo que se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂) para proporcionar 3-bromo-*N*-(tetrahidro-piran-4-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-amina (1,6 g, 80 %) en forma de un sólido de color amarillo claro: RMN ¹H (400 MHz, MeOD-*d*₄) δ 7,58 (d, *J*=9,9 Hz, 1 H), 7,42 (s, 2 H), 6,71 (d, *J* = 9,9 Hz, 1 H), 3,95 - 4,08 (m, 3 H), 3,60 (td, *J* = 11,5, 2,3 Hz, 2 H), 2,16 (d, *J* = 11,5 Hz, 2 H), 1,53 - 1,69 (m, 2 H); CLEM (IEN) *m/e* 297,1 [(*M*+*H*)⁺, calculado para C₁₁H₁₃BrN₄O 297,0].

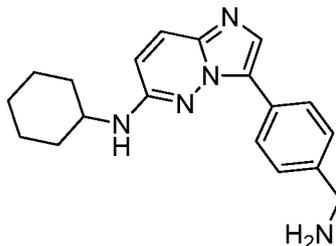
Parte C. [3-(4-Aminometil-fenil)-imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]-(tetrahidro-piran-4-il)-amina



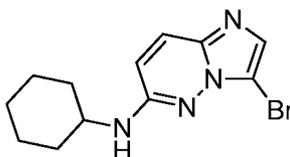
Una mezcla de 3-bromo-*N*-(tetrahidro-piran-4-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-amina (100 mg, 0,34 mmol), clorhidrato del

ácido 4-(aminometil)fenilborónico (160 mg, 0,84 mmol), aducto dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) diclorometano (25 mg, 0,034 mmol), fosfato potásico (360 mg, 1,7 mmol), DME (1,5 ml) y H₂O (0,5 ml) se calentó en un recipiente cónico cerrado herméticamente a 160 °C durante 360 s por irradiación con microondas. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida para proporcionar un aceite que se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar [3-(4-aminometil-fenil)-imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]-(tetrahydro-piran-4-il)-amina (20,5 mg, 20 %) en forma de un sólido de color amarillo: RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ 8,24 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 7,82 (s, 1 H), 7,55 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 6,74 (d, J = 10 Hz, 1 H), 4,13 (s, 2 H), 4,06-3,92 (m, 3 H), 3,61 (t, J = 11,2 Hz, 2 H), 2,15 (d, J = 12,8 Hz, 2 H), 1,65 (cd, J = 11,2, 4,4 Hz, 2 H); CLEM (IEN) m/e 324,2 [(M+H)⁺, calculado para C₁₈H₂₂N₅O 324,2].

5.6.10. Síntesis de [3-(4-Aminometil-fenil)-imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]-ciclohexilamina

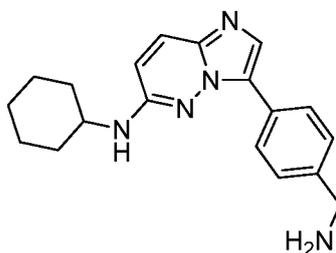


15 Parte A. 3-bromo-*N*-ciclohexilimidazo[1,2-*b*]piridazin-6-amina

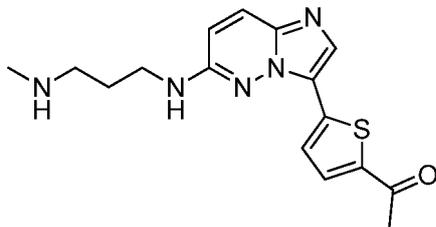


Una mezcla de 3-bromo-6-fluoroimidazo[1,2-*b*]piridazina (1,1 g, 5,0 mmol), ciclohexilamina (0,86 ml, 7,5 mmol), carbonato de cesio (3,3 g, 10 mmol) y DMF (10 ml) se mantuvo a 40 °C durante 6 h, después se enfrió a TA y se repartió entre acetato de etilo (100 ml) y H₂O (100 ml). Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (4 x 40 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H₂O (100 ml) y salmuera (100 ml), después se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron para proporcionar un residuo que se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂) para proporcionar 3-bromo-*N*-(tetrahydro-piran-4-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-amina (1,1 g, 73%) en forma de un sólido de color amarillo claro: RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ 7,53 (d, J = 9,6 Hz, 1 H), 7,39 (s, 1 H), 6,68 (d, J = 9,9 Hz, 1 H), 3,68 - 3,87 (m, 1 H), 2,14 (dd, J = 12,6, 3,3 Hz, 2 H), 1,82 (dt, J = 13,3, 3,7 Hz, 2 H), 1,70 (dt, J = 12,8, 3,7 Hz, 1 H), 1,38 - 1,52 (m, 2 H), 1,23 - 1,38 (m, 3 H); CLEM (IEN) m/e 295,2 [(M+H)⁺, calculado para C₁₂H₁₅BrN₄ 295,1].

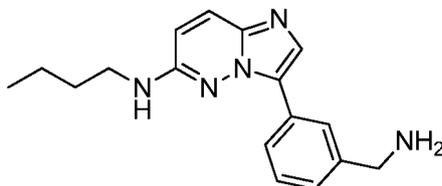
30 Parte B. [3-(4-Aminometil-fenil)-imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]-ciclohexilamina



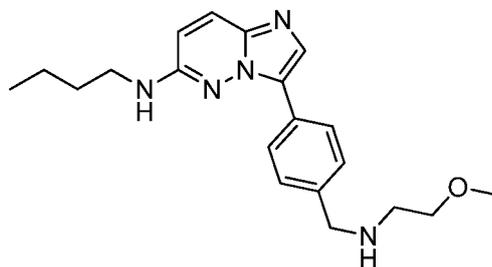
Una mezcla de 3-bromo-*N*-ciclohexilimidazo[1,2-*b*]piridazin-6-amina (100 mg, 0,34 mmol), clorhidrato del ácido 4-(aminometil)fenilborónico (160 mg, 0,84 mmol), aducto dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) diclorometano (25 mg, 0,034 mmol), fosfato potásico (360 mg, 1,7 mmol), DME (1,5 ml) y H₂O (0,5 ml) se calentó en un recipiente cónico cerrado herméticamente a 160 °C durante 360 s por irradiación con microondas. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida para proporcionar un aceite que se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar [3-(4-aminometil-fenil)-imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]-ciclohexilamina (48 mg, 44 %) en forma de un sólido de color blanco: RMN ¹H (400 MHz, MeOD-*d*₄) δ ppm 8,29 (d, J = 8,6 Hz, 2 H), 7,82 (s, 1 H), 7,63 (d, J = 9,6 Hz, 1 H), 7,54 (d, J = 8,6 Hz, 2 H), 6,72 (d, J = 9,6 Hz, 1 H), 4,13 (s, 2 H), 3,70 - 3,78 (m, 1 H), 2,19 (d, J = 9,1 Hz, 2 H), 1,83-1,93 (m, 2 H), 1,70 - 1,76 (m, 1 H), 1,42 - 1,54 (m, 2 H), 1,29 - 1,40 (m, 3 H); CLEM (IEN) m/e 322,2 [(M+H)⁺, calculado para C₁₉H₂₄N₅ 322,2].

5.6.11. Síntesis de 1-[5-[6-(3-Metilamino-propilamino)-imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il]-tiofen-2-il]-etanona

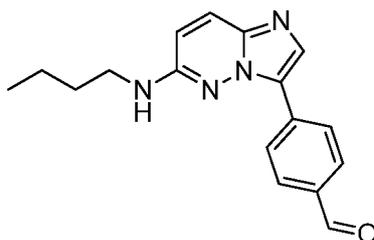
- 5 Preparada como en el ejemplo 5.6.3 de 1-[5-(6-fluoro-imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-tiofen-2-il]-etanona (50 mg, 0,2 mmol) y éster *terc*-butílico del ácido *N*-(3-aminopropil)-*N*-metilcarbámico [150349-36-3] (72 mg, 0,4 mmol) y se desprotegió con HCl anhidro en metanol. La purificación mediante RP-HPLC preparativa proporcionó diacetato de 1-[5-[6-(3-metilamino-propilamino)-imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il]-tiofen-2-il]-etanona en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ ppm 1,92 - 1,96 (m, 5 H) 2,24 (t, J = 7,45 Hz, 1 H) 2,62 (s, 2 H) 2,80 (s, 2 H) 3,23 - 3,31 (m, 2 H) 3,61 (t, J = 7,33 Hz, 1 H) 6,79 (d, J = 9,60 Hz, 1 H) 7,70 - 7,74 (m, 1 H) 7,92 (d, J = 4,04 Hz, 1 H) 8,06 (s a, 1 H). LRMS (IEN) *m/z* 330,1[(M+H)⁺], calculado para C₁₆H₁₉N₅OS: 329,43.

5.6.12. Síntesis de 3-(3-(Aminometil)fenil)-*N*-butilimidazo[1,2-*b*]piridazin-6-amina

- 15 A una mezcla de 3-bromo-*N*-butilimidazo[1,2-*b*]piridazin-6-amina (62 mg, 0,23 mmol), ácido (3-(aminometil)fenil)borónico (108 mg, 0,58 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (8,4 mg, 0,01 mmol) y fosfato potásico (146 mg, 0,69 mmol) se le añadió 1:1 de dimetoxietano/agua (3 ml). La mezcla resultante se calentó a 160 °C (microondas) durante 6 min. Después, la reacción se filtró y se diluyó con una mezcla de 1:1:1 de metanol/agua/acetonitrilo y después se filtró de nuevo. La filtración finalmente se purificó por HPLC preparativa (ácida) para proporcionar sal del ácido mono trifluoroacético de 3-(3-(aminometil)fenil)-*N*-butilimidazo[1,2-*b*]piridazin-6-amina (24,1 mg, rendimiento del 25 %) en forma de un sólido de color blanco: RMN ¹H (METANOL-*d*₄) δ: 7,53 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,83 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 6,73 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 6,61 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,93 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 3,33 (s, 2H), 2,59 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 1,12 (s, 3H), 0,87 - 0,96 (m, 2H), 0,64 - 0,74 (m, 2H), 0,20 (t, J = 7,3 Hz, 3H); LRMS(IEN) *m/e* 296,4 [(M+H)⁺], calculado para C₁₇H₂₂N₅ 296,2.

5.6.13. Síntesis de *N*-Butil-3-(4-((2-metoxietil)amino)metil)fenilimidazo[1,2-*b*]piridazin-6-amina

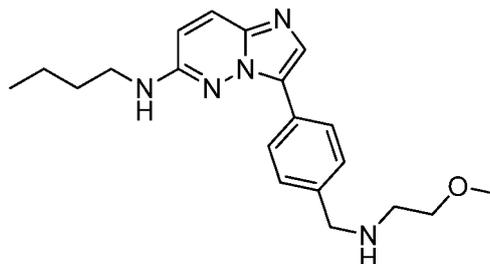
- 30 Parte A. 4-(6-(butilamino)imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)benzaldehído



- 35 A una mezcla de 3-bromo-*N*-butilimidazo[1,2-*b*]piridazin-6-amina (100 mg, 0,37 mmol), ácido (4-formilfenil)borónico (139 mg, 0,93 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (13,5 mg, 0,02 mmol) y fosfato potásico (236

mg, 1,11 mmol) se le añadió 3:1 de dimetoxietano/agua (2 ml). La mezcla resultante se calentó a 160 °C (microondas) durante 6 min. Después de la reacción se enfrió y se separó en dos capas, después, la capa superior de color oscuro se filtró y se diluyó con una mezcla de 1:1:1 de metanol/agua/acetonitrilo, y después se filtró de nuevo. La filtración finalmente se purificó por HPLC preparativa (neutral) para proporcionar 4-(6-(butilamino)imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)benzaldehído (78 mg, rendimiento del 72 %) en forma de un sólido de color amarillo: RMN ¹H (METANOL-*d*₄) δ: 10,01 (s, 1H), 8,47 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,98 - 8,03 (m, 2H), 7,97 (s, 1H), 7,66 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 3,42 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 1,74 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 1,52 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 1,03 (t, J = 7,5 Hz, 4H); LRMS(IEN) m/e 295,2 [(M+H)⁺, calculado para C₁₇H₁₉N₄O 295,2].

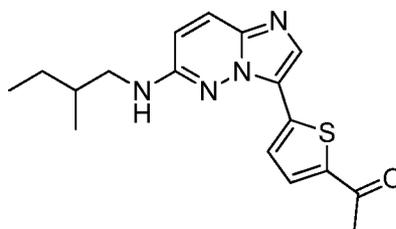
10 Parte B. *N*-butil-3-(4-(((2-metoxietil)amino)metil)fenil)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-amina



15 A la solución de 4-(6-(butilamino)imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)benzaldehído (74 mg, 0,25 mmol) en 2 ml de dicloroetano se le añadió 2-metoxietanamina (21 mg, 0,28 mmol) y se dejó agitar a temperatura ambiente durante 5 m. Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (106 mg, 0,5 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente 18 h. Después, la reacción se detuvo con una solución saturada de bicarbonato sódico y se extrajo con diclorometano tres veces. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El producto en bruto finalmente se purificó por HPLC preparativa (ácida) para proporcionar sal del ácido mono trifluoroacético de

20 *N*-butil-3-(4-(((2-metoxietil)amino)metil)fenil)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-amina (55,8 mg, rendimiento del 48 %) en forma de un sólido de color blanco: RMN ¹H (METANOL- *d*₄) δ: 8,23 - 8,28 (m, 3H), 7,96 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,24 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 4,35 (s, 2H), 3,68 - 3,73 (m, 2H), 3,35 - 3,47 (m, 5H), 3,26 - 3,31 (m, 2H), 1,67 - 1,76 (m, 2H), 1,44 - 1,54 (m, 2H), 1,01 (t, J = 7,3 Hz, 3H); LRMS(IEN) m/e 354,5 [(M+H)⁺, calculado para C₂₀H₂₈N₅ 354,2].

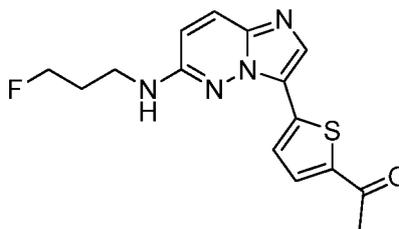
25 5.6.14. Síntesis de 1-{5-[6-(2-Metil-butilamino)-imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il]-tiofen-2-il}-etanona



30 Preparada como en el ejemplo 5.6.3 de 1-[5-(6-fluoro-imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-tiofen-2-il]-etanona (50 mg, 0,2 mmol) y 2-metilbutilamina racémica [96-15-1] (42 mg, 0,5 mmol). La purificación mediante RP-HPLC preparativa proporcionó 1-{5-[6-(2-metil-butilamino)-imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il]-tiofen-2-il}-etanona en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 0,88 - 1,01 (m, 5 H) 1,19 - 1,30 (m, 1 H) 1,50 - 1,61 (m, 4 H) 1,89 (dc, J = 13,29, 6,74 Hz, 1 H) 2,54 (s, 2 H) 3,26 - 3,33 (m, 1 H) 3,40 - 3,49 (m, 1 H) 4,57 (t, J = 5,73 Hz, 1 H)

35 6,43 - 6,47 (m, 1 H) 7,21 (s, 1 H) 7,56 - 7,58 (m, 1 H) 7,61 - 7,67 (m, 2 H) 7,90 (s, 1 H). LRMS (IEN) *m/z* 329,1[(M+H)⁺, calculado para C₁₇H₂₀N₄OS: 328,44.

5.6.15. Síntesis de 1-{5-[6-(3-Fluoro-propilamino)-imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il]-tiofen-2-il}-etanona

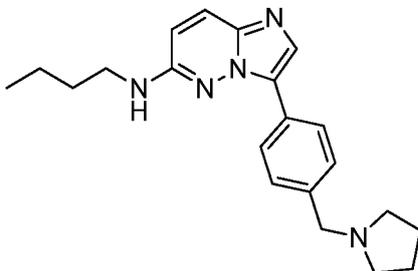


40 Preparada como en el ejemplo 5.6.3 de 1-[5-(6-fluoro-imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-tiofen-2-il]-etanona (50 mg, 0,2 mmol) y clorhidrato de 3-fluoropropilamina [64068-31-1] (43 mg, 0,4 mmol). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ

ppm 1,52 (s, 6 H) 2,12 - 2,25 (m, 1 H) 2,54 (s, 1 H) 3,66 - 3,72 (m, 1 H) 4,72 (t, J = 5,51 Hz, 1 H) 7,21 (s, 2 H) 7,63 - 7,67 (m, 1 H). LRMS (IEN) m/z 319,1[(M+H)]⁺, calculado para C₁₅H₁₅FN₄O₅: 318,38.

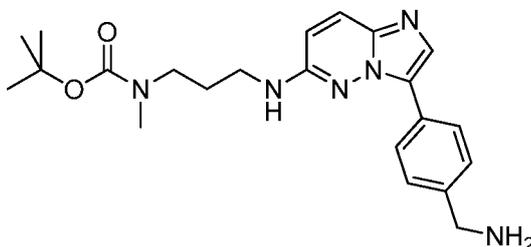
5.6.16. Síntesis de *N*-Butil-3-(4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-amina

5

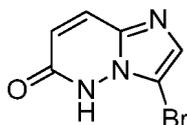


A la solución de 4-(6-(butilamino)imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)benzaldehído (58 mg, 0,20 mmol) en 1,5 ml dicloroetano se le añadió pirrolidina (15,4 mg, 0,22 mmol) y se dejó agitar a temperatura ambiente durante 5 m. Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (83,5 mg, 0,4 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente 18 h. Después, la reacción se detuvo con una solución saturada de bicarbonato sódico y se extrajo con diclorometano tres veces. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El producto en bruto finalmente se purificó por HPLC preparativa (ácida) para proporcionar sal del ácido monotrifluoroacético de *N*-butil-3-(4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-amina (32,28 mg, rendimiento del 35 %) en forma de un sólido de color blanco: RMN ¹H (METANOL-*d*₄) δ: 8,22 - 8,33 (m, 3H), 7,97 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,25 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 4,49 (s, 2H), 3,57 (s a, 2H), 3,41 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 3,26 (s a, 2H), 2,22 (s a, 2H), 2,07 (s a, 2H), 1,65 - 1,82 (m, 2H), 1,39 - 1,59 (m, 2H), 1,00 (t, J = 7,5 Hz, 3H); LRMS(IEN) m/e 350,5 [(M+H)]⁺, calculado para C₂₁H₂₈N₅ 350,2].

20 5.6.17. Síntesis de éster *terc*-butílico del ácido {3-[3-(4-aminometil-fenil)-imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-ilamino]-propil}-metil-carbámico



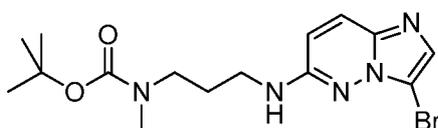
25 Parte A. 3-Bromo-imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-ona



A una solución de 3-bromo-6-cloro-imidazo[1,2-*b*]piridazina [13526-66-4] (425,7 mg, 1,8 mmol) en 1,2-dimetoxietano (9 ml) se le añadió una solución de hidróxido potásico [1310-58-3] (185,4 mg, 2,8 mmol) en agua (9,0 ml) y la solución resultante agitada se calentó a reflujo en atmósfera de N₂ durante 3 días, se enfrió y se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase acuosa se evaporó a sequedad, se recogió en metanol, se filtró y se evaporó para producir 3-bromo-imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-ona as 340 mg de sólido de color amarillo. LRMS (IEN) m/z 214,0/216,0 [(M+H)]⁺, calculado para C₆H₄BrN₃O₃: 214,02.

35

Parte B. Éster *terc*-butílico del ácido [3-(3-bromo-imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-ilamino)-propil]-metil-carbámico



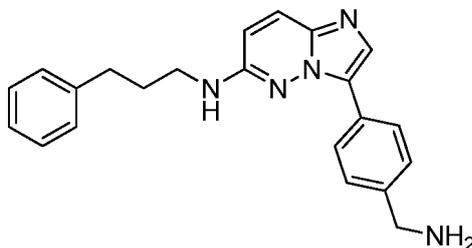
40 Se añadió acetonitrilo (16,0 ml) a una mezcla de 3-bromo-imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-ona (344,3 mg, 1,6 mmol) y hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tris(dimetilamino)fosfonio (reactivo BOP) [56602-33-6], la mezcla se dejó agitar para efectuar la disolución. Se añadió una solución de éster *terc*-butílico del ácido (3-amino-propil)-metil-

carbámico [150349-36-3] (0,8 g, 3,98 mmol) y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) [6674-22-2] (2,4 ml, 2,4 mmol) en DMF (4,0 ml) y la reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 3 días. La solución de reacción se repartió entre salmuera y acetato de etilo, se secó (MgSO₄) y se sometió a cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, eluyendo con 2-propanol al 10 % (v/v)/acetato de etilo) para proporcionar éster *terc*-butílico del ácido [3-(3-bromo-imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-ilamino)-propil]-metil-carbámico como 0,4 g de aceite de color amarillo transparente. LRMS (IEN) *m/z* 384,1/386,1 [(M+H)⁺], calculado para C₁₅H₂₂BrN₅O₂: 384.28.

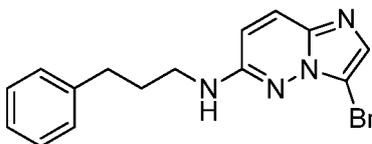
Parte C. Éster *terc*-butílico del ácido {3-[3-(4-aminometil-fenil)-imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-ilamino]-propil]-metilcarbámico.

A una mezcla de éster *terc*-butílico del ácido [3-(3-bromo-imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-ilamino)-propil]-metil-carbámico (381,0 mg, 1,0 mmol), clorhidrato del ácido 4-aminometilfenilborónico [75705-21-4] (222,8 mg, 1,2 mmol), monohidrato tribásico de fosfato potásico [27176-10-9] (632,4 mg, 3,0 mmol) y complejo [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II), con diclorometano [95464-05-4] (164,8 mg, 0,2 mmol) contenido en un matraz de fondo redondo de 50 ml se le añadió una solución de agua al 30 % (v/v) en 1,2-dimetoxietano (25 ml) y una barra agitadora magnética. El recipiente de reacción se equipó con un condensador de reflujo, se introdujo en un baño de aceite a temperatura ambiente, y el sistema se sometió a 10 ciclos de evacuación/atmósfera de N₂ mientras se agitaba rápidamente. La reacción rápidamente agitada, en atmósfera de N₂, se calentó a una temperatura de baño de aceite de 85 °C durante 17 h, después se enfrió y se filtró a través de un filtro de ayuda apretado y el filtrado se transfirió a un embudo de decantación y se repartió entre salmuera y acetato de etilo. El extracto de fase separada se secó (MgSO₄) y se sometió a cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, eluyendo con NH₄OH conc. al 1 % en metanol al 10 % (v/v)/acetato de etilo) para proporcionar 81,2 mg de aceite de color pardo. Este producto se purificó adicionalmente mediante RP-HPLC preparativa para aislar éster *terc*-butílico del ácido {3-[3-(4-aminometil-fenil)-imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-ilamino]-propil]-metil-carbámico como 4,6 mg de sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ ppm 1,89 - 2,00 (m, 10 H) 2,87 (s, 3 H) 3,41 (c, J = 7,16 Hz, 5 H) 4,14 (s, 2 H) 6,74 (d, J = 9,60 Hz, 1 H) 7,56 (m, J = 8,34 Hz, 2 H) 7,66 (d, J = 9,60 Hz, 1 H) 7,81 (s, 1 H) 8,25 (m, J = 8,34 Hz, 2 H). LRMS (IEN) *m/z* 411,1[(M+H)⁺], calculado para C₂₂H₃₀N₆O₂: 410.52.

5.6.18. Síntesis de [3-(4-Aminometil-fenil)-imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]- (3-fenilpropil)-amina

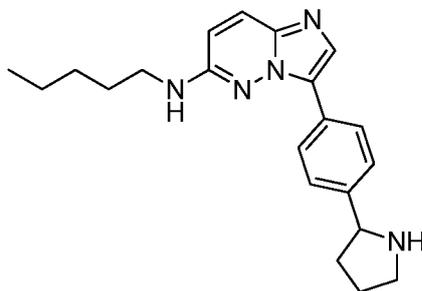
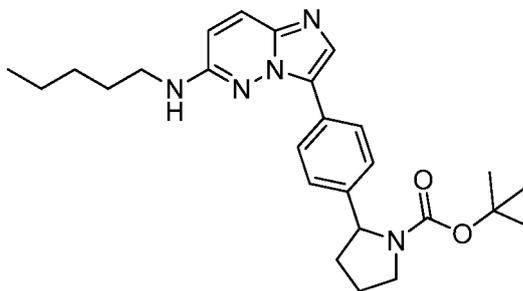


Parte A. (3-Bromo-imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il)-(3-fenil-propil)-amina



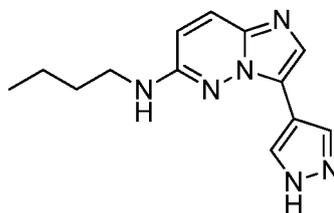
Una mezcla de 3-bromo-6-cloro-imidazo[1,2-*b*]piridazina (232 mg, 1 mmol) y fenilpropil amina (1 ml, 7 mmol) en *n*-PrOH (1 ml) se calentó en un microondas a 150 °C durante 20 min. Se añadió fenilpropil amina adicional (0,5 ml) y la mezcla de reacción se calentó durante 20 min adicionales, después 30 min en un microondas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se sometió a ISCO (columna de 40 gramos, DCM 3 min, después MeOH al 0-10 % en DCM durante 30 min) para dar el producto (380 mg ~90 % puro y se usó directamente para la siguiente etapa).

Parte B. [3-(4-Aminometil-fenil)-imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]- (3-fenil-propil)-amina. Una mezcla de (3-bromo-imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il)-(3-fenil-propil)-amina (100 mg, 0,3 mmol), clorhidrato del ácido (4-aminometilfenil)borónico (67 mg, 0,36 mmol), K₂CO₃ (124 mg, 0,9 mmol) y diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (11 mg, 0,015 mmol) en MeCN/agua (3,6 ml/0,9 ml) se calentó en un microondas a 150 °C durante 20 min. La mezcla de reacción se diluyó con MeOH (2 ml) y se filtró. El filtrado se sometió a HPLC preparativa para dar el compuesto del título como sal AcOH (29,9 mg). RMN ¹H (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ ppm 1,93 (s, 3 H) 1,99 - 2,09 (m, 2 H) 2,70 - 2,80 (m, 2 H) 3,41 (t, J = 6,95 Hz, 2 H) 4,14 (s, 2 H) 6,74 (d, J = 9,60 Hz, 1 H) 7,15 - 7,29 (m, 5 H) 7,53 (d, J = 8,34 Hz, 2 H) 7,64 (d, J = 9,60 Hz, 1 H) 7,80 (s, 1 H) 8,24 (d, J = 8,59 Hz, 2 H).

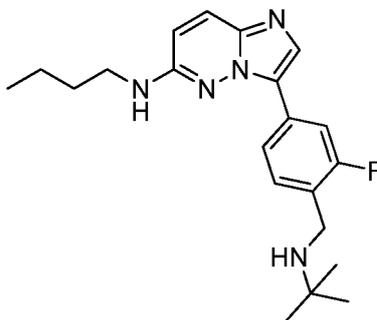
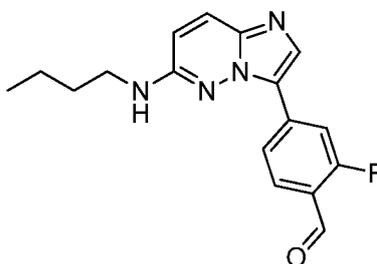
5.6.19. Síntesis de pentil-[3-(4-pirrolidin-2-il-fenil)-imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]-amina5 Parte A. 2-(4-(6-(pentilamino)imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)fenil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

10 A 150 mg (0,530 mmol) de la 3-bromo-*N*-pentilimidazo[1,2-*b*]piridazin-6-amina se les añadieron 2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (237 mg, 0,636 mmol), K₃PO₄ (225 mg, 1,060 mmol), PdCl₂(PPh₃)₃ (37 mg, 0,053 mmol), 3 ml de DME y 1 ml de agua. Esta mezcla se sometió a microondas durante 0,5 h a 140 °C. Después de enfriarse se diluyó con 25 ml de EtOAc, y se lavó con aproximadamente 20 ml de salmuera. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró. La mezcla en bruto se purificó en una columna de gel de sílice de 12 g (ISCO), eluyendo con EtOAc al 15-100 %/Hex para dar 159 mg (67 %) del producto deseado.

15 Parte B. Pentil-[3-(4-pirrolidin-2-il-fenil)-imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]-amina. A 45 mg de este compuesto, disuelto en 10 ml de MeOH a 0 °C se le añadió 1,0 ml (exceso) de AcCl (lentamente) y la mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 4 h. Después, se concentró a sequedad para obtener 32 mg (rendimiento del 100 %) de una sal HCl del compuesto deseado. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ ppm 0,91 - 0,99 (m, 3 H) 1,37 - 1,52 (m, 4 H) 1,74 (quin, J = 7,01 Hz, 2 H) 2,22 - 2,40 (m, 3 H) 2,50 - 2,66 (m, 1 H) 3,36 - 3,42 (m, 2 H) 3,47 - 3,59 (m, 2 H) 4,75 - 4,81 (m, 1 H) 7,30 (d, J = 9,85 Hz, 1 H) 7,75 (d, J = 8,08 Hz, 2 H) 8,00 (d, J = 9,85 Hz, 1 H) 8,22 - 8,35 (m, 3 H); LRMS (IEN) m/e 350,0 [(M + H)⁺, calculado para C₂₁H₂₇N₅ 349,0].

25 5.6.20. Síntesis de Butil-[3-(1H-pirazol-4-il)-imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]-amina

30 Una mezcla de 3-bromo-*N*-butilimidazo[1,2-*b*]piridazin-6-amina (100 mg, 0,37 mmol), ácido (1H-pirazol-4-il)borónico (90 mg, 0,45 mmol), dicloro-bis(trifenilfosfina)paladio (II) (15 mg, 0,021 mmol), fosfato potásico (80 mg, 0,56 mmol), acetonitrilo (1,5 ml) y H₂O (0,5 ml) se calentó en un recipiente cónico cerrado herméticamente a 160 °C durante 1000 s por irradiación con microondas. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida para proporcionar un aceite que se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar butil-[3-(1H-pirazol-4-il)-imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]-amina (60 mg, 62 %) en forma de un sólido de color blanco: RMN ¹H (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ ppm 7,67 (s, 1 H), 7,59 (d, J = 9,6 Hz, 1 H), 6,67 (d, J = 9,6 Hz, 1 H), 3,44 (t, J = 7,1 Hz, 1 H), 1,70 - 1,80 (m, 1 H), 1,46 - 1,59 (m, 1 H), 1,03 (t, J = 7,3 Hz, 1 H); CLEM (IEN) m/e 257,3 [(M+H)⁺, calculado para C₁₃H₁₇N₆ 257,1].

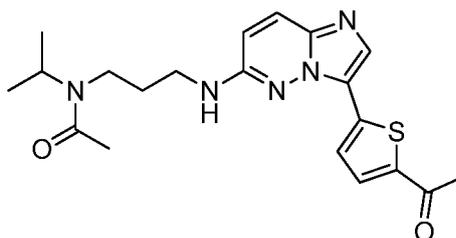
5.6.21. Síntesis de Butil-{3-[4-(*terc*-butilamino-metil)-3-fluoro-fenil]-imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il}-amina5 Parte A. 4-(6-Butilamino-imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-2-fluorobenzaldehído

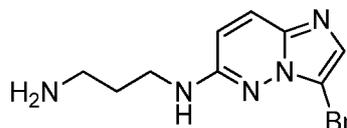
Una mezcla de 3-bromo-*N*-butilimidazo[1,2-*b*]piridazin-6-amina (300 mg, 1,1 mmol), ácido 3-fluoro-4-formilfenilborónico (230 mg, 1,3 mmol), dicloro-bis(trifenilfosfino)paladio (II) (40 mg, 0,055 mmol), carbonato potásico (230 mg, 1,7 mmol), acetonitrilo (1,5 ml) y H₂O (0,5 ml) se calentó en un recipiente cónico cerrado herméticamente a 160 °C durante 1000 s por irradiación con microondas. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida para proporcionar un aceite que se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar 4-(6-butilamino-imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-2-fluorobenzaldehído (240 mg, 68 %) en forma de un sólido de color amarillo: RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 10,39 (s, 1 H), 8,28 (dd, J = 12,9, 1,5 Hz, 1 H), 7,91 - 8,01 (m, 3 H), 7,73 (d, J = 9,6 Hz, 1 H), 6,54 (d, J = 9,6 Hz, 1 H), 3,48 (td, J = 7,2, 5,8 Hz, 2 H), 1,69 - 1,80 (m, 2 H), 1,46 - 1,57 (m, 2 H), 1,03 (t, J = 7,5 Hz, 3 H); CLEM (IEN) m/e 313,2 [(M+H)⁺, calculado para C₁₇H₁₈FN₄O 313,1].

20 Parte B. Butil-{3-[4-(*terc*-butilamino-metil)-3-fluoro-fenil]-imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il}-amina. Una mezcla de 4-(6-butilamino-imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-2-fluoro-benzaldehído (30 mg, 0,10 mmol) y dicloroetano (DCE, 1 ml) se trató con *terc*-butil amina (0,011 ml, 0,11 mmol) y la mezcla de reacción resultante se mantuvo a TA durante 20 min. Después, la reacción se trató con triacetoxiborohidruro sódico (23 mg, 0,11 mmol) y la mezcla resultante se mantuvo hasta que la CLEM indicó el consumo completo del aldehído. La reacción se interrumpió con bicarbonato sódico
 25 acuoso saturado, las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (20 ml) y salmuera (20 ml), después se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron para proporcionar un residuo que se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar butil-{3-[4-(*terc*-butilamino- metil)-3-fluoro-fenil]-imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il}-amina (32 mg, 86 %) en forma de un sólido de color blanco: RMN ¹H (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ ppm 8,21 (dd, J = 12,3, 1,5 Hz, 1 H), 7,93 (dd, J = 8,0, 1,7 Hz, 1 H), 7,82 (s, 1 H), 7,58 (d, J = 9,7 Hz, 1 H), 7,50 (t, J = 8,0 Hz, 1 H), 6,68 (d, J = 9,7 Hz, 1 H), 4,02 (s, 2 H), 3,34 (t, J = 7,2 Hz, 2 H), 1,60 - 1,73 (m, 2 H), 1,39 - 1,51 (m, 2 H), 1,24 - 1,35 (m, 10 H), 0,91 - 1,00 (m, 3 H); CLEM (IEN) m/e 370,2 [(M+H)⁺, calculado para C₂₁H₂₉FN₅ 370,2].

5.6.22. Síntesis de *N*-(3-((3-(5-acetiltiofen-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il)amino)propil)-*N*-isopropilacetamida

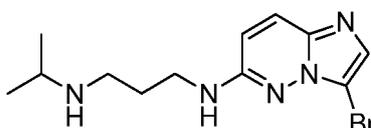
35



Parte A. N1-(3-Bromoimidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il)propano-1,3-diamina

- 5 Se añadió propilen diamina [109-76-2] (7,5 ml, 90,3 mmol) a una suspensión agitada de 3-bromo-6-cloroimidazo[1,2-*b*]piridazina [13526-66-4] (2,1 g, 9,0 mmol) en tolueno (18,1 ml) y se calentó a reflujo, en atmósfera de N₂, durante 7 días, después se repartió entre hidróxido sódico acuoso 1 N y acetato de etilo. El extracto se lavó con agua, después se evaporó para obtener 1,1 g de un semisólido de color amarillo. LRMS (IEN) m/z 270,0/272,0 [(M+H)⁺], calculado para C₉H₁₂BrN₅: 270.13.

10

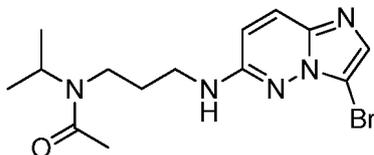
Parte B. N1-(3-Bromoimidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il)-N3-isopropilpropano-1,3-diamina

- 15 Se añadieron acetona [67-64-1] (2,0 ml, 43,5 mmol), después tamices moleculares de 4 angstrom, activados en polvo a una solución de N1-(3-bromoimidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il)propano-1,3-diamina (367,2 mg, 1,4 mmol) en metanol (4,8 ml). El recipiente de reacción se cerró y la mezcla se dejó agitar rápidamente, a temperatura ambiente, durante 17 h, después su contenido se transfirió rápidamente a una suspensión con agitación de borohidruro de sodio [16940-66-2] (0,3 g, 6,9 mmol) en metanol (50 ml). Después de 1 h, la mezcla se filtró por gravedad y el filtrado se evaporó. Después, el producto en bruto se recogió en acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄) y se evaporó para proporcionar 196,9 mg de sólido de color amarillo. LRMS (IEN) m/z 312,0/314,0 [(M+H)⁺], calculado para C₁₂H₁₈BrN₅: 312.21.

20

Parte C. N-(3-((3-Bromoimidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il)amino)propil)-N-isopropilacetamida

25



- Se añadió en porciones cloruro de acetilo [75-36-5] (1,0 ml, 14,1 mmol), a temperatura ambiente, a una solución de N1-(3-bromoimidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il)-N3-isopropilpropano-1,3-diamina (196,9 mg, 0,6 mmol) en piridina (6,5 ml), y se agitó en atmósfera de N₂ durante 17 h. Se evaporó piridina de la mezcla de reacción y el residuo se repartió entre bicarbonato sódico acuoso al 5 % (p/v) y acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄) y se evaporó para proporcionar 219,2 mg de aceite de color oscuro. LRMS (IEN) m/z 354,1/356,1 [(M+H)⁺], calculado para C₁₄H₂₀BrN₅O: 354.25.

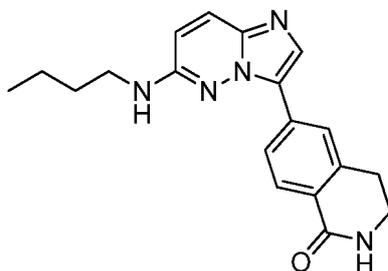
30

- 35 Parte D. N-(3-((3-(5-acetiltiofen-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il)amino)propil)-N-isopropilacetamida. A una mezcla de N-(3-((3-bromoimidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il)amino)propil)-N-isopropilacetamida (219,2 mg, 0,6 mmol), ácido (5-acetiltiofen-2-il)borónico [206551-43-1] (128,4 mg, 0,8 mmol), monohidrato tribásico de fosfato potásico [27176-10-9] (266,5 mg, 1,3 mmol) y complejo [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II), con diclorometano [95464-05-4] (53,6 mg, 0,1 mmol) contenido en un matraz de fondo redondo de 25 ml se le añadió una solución de 30 % (v/v) de agua en 1,2-dimetoxietano (13 ml) y una barra agitadora magnética. El recipiente de reacción se equipó con un condensador de reflujo, se introdujo en un baño de aceite a temperatura ambiente, y el sistema se sometió a 10 ciclos de evacuación/atmósfera de N₂ mientras se agitaba rápidamente. La reacción rápidamente agitada, en atmósfera de N₂, se calentó a una temperatura de baño de aceite de 85 °C durante 17 h, después se enfrió y se repartió entre salmuera y acetato de etilo. El extracto de fase separada se secó (MgSO₄) y se evaporó para producir un sólido de color pardo oscuro. El producto se purificó por RP-HPLC preparativa. Las fracciones de cromatografía purificada se combinaron y se repartieron entre bicarbonato de sodio acuoso saturado y acetato de etilo. El extracto orgánico se secó (CaSO₄) y se evaporó para proporcionar N-(3-((3-(5-acetiltiofen-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il)amino)propil)-N-isopropilacetamida como 45,7 mg de sólido de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,05 - 1,20 (m, 4 H) 1,24 (s a, 1 H) 1,86 - 2,03 (m, 4 H) 2,49 - 2,56 (m, 6 H) 3,24 - 3,48 (m, 5 H) 6,76 (dd, J = 9,73, 1,14 Hz, 1 H) 7,33 - 7,43 (m, 1 H) 7,79 - 7,84 (m, 1 H) 7,97 (d, J = 4,04 Hz, 1 H) 8,14 (d, J = 5,05 Hz, 1 H). LRMS (IEN) m/z 400,2[(M+H)⁺], calculado para C₂₀H₂₅N₅O₂S: 399.52.

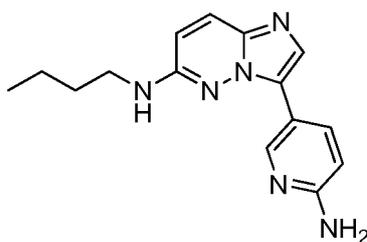
40

45

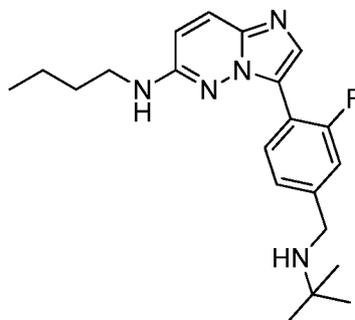
50

5.6.23. Síntesis de 6-(6-Butilamino-imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona

- 5 Una mezcla de 3-bromo-*N*-butilimidazo[1,2-*b*]piridazin-6-amina (160 mg, 0,61 mmol), ácido (1-oxo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-il)borónico (200 mg, 0,73 mmol), aducto dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) diclorometano (50 mg, 0,06 mmol), fosfato potásico (250 mg, 1,2 mmol), DME (1,5 ml) y H₂O (0,5 ml) se calentó en un recipiente cónico cerrado herméticamente a 160 °C durante 360 s por irradiación con microondas. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida para proporcionar un aceite que se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar 6-(6-butilamino-imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (90 mg, 44 %) en forma de un sólido de color blanco: RMN ¹H (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ ppm 8,11 - 8,20 (m, 2 H), 7,94 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 7,84 (s, 1 H), 7,57 (d, J = 9,7 Hz, 1 H), 6,67 (d, J = 9,7 Hz, 1 H), 3,50 (t, J = 6,7 Hz, 2 H), 3,34 (t, J = 7,2 Hz, 2 H), 3,00 (t, J = 6,6 Hz, 2 H), 1,60 - 1,75 (m, 2 H), 1,36-1,50 (m, 2 H), 0,95 (t, J = 7,4 Hz, 3 H); CLEM (IEN) m/e 336,2 [(M+H)⁺, calculado para C₁₉H₂₂N₅O 336,2].

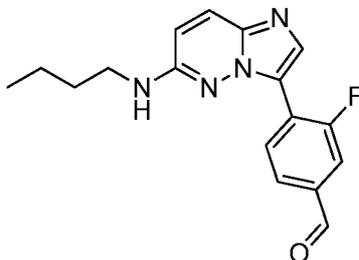
5.6.24. Síntesis de 3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-butilimidazo[1,2-*b*]piridazin-6-amina

- 20 A una mezcla de 3-bromo-*N*-butilimidazo[1,2-*b*]piridazin-6-amina (75 mg, 0,28 mmol), (5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)carbamato de *tert*-butilo (107 mg, 0,33 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno] dicloropaladio (II) (10 mg, 0,014 mmol) y fosfato potásico (58 mg, 0,42 mmol) se añadió 3:1 de acetonitrilo/agua (2 ml). La mezcla resultante se calentó a 145 °C (microondas) durante 1000 s. Después, la reacción se filtró y se concentró. El residuo finalmente se purificó por HPLC preparativa (neutral) para proporcionar 3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-butilimidazo[1,2-*b*]piridazin-6-amina (50,3 mg, rendimiento del 47 %) en forma de un sólido de color amarillo: RMN ¹H (METANOL-*d*₄) δ: 8,72 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,08 (dd, J = 8,7, 2,3 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,52 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 6,58 - 6,66 (m, 2H), 4,78 - 4,88 (m, 11H), 3,27 - 3,33 (m, 3H), 1,62 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 1,42 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 0,91 - 0,97 (m, 3H); LRMS(IEN) m/e 283,4 [(M+H)⁺, calculado para C₁₅H₁₉N₆ 283,2].

5.6.25. Síntesis de Butil-{3-[4-(*tert*-butilamino-metil)-2-fluoro-fenil]-imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il}-amina

35

Parte A. 4-(6-Butilamino-imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-3-fluoro-benzaldehído



5 Una mezcla de 3-bromo-*N*-butilimidazo[1,2-*b*]piridazin-6-amina (810 mg, 3,0 mmol), ácido 2-fluoro-4-formilfenilborónico (1,2 g, 7,5 mmol), aducto dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) diclorometano (200 mg, 0,30 mmol), fosfato potásico (1,9 g, 9,0 mmol), DME (9 ml) y H₂O (3 ml) se mantuvo en un recipiente cerrado herméticamente a 80 °C durante 12 h. La capa orgánica se separó y se concentró a presión reducida para proporcionar un sólido de color amarillo que se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar 4-(6-butilamino-

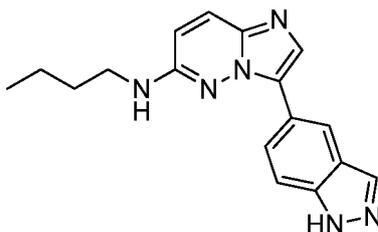
10 imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-3-fluoro-benzaldehído (600 mg, 64 %) en forma de un sólido de color blanco: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 10,02 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 8,84 - 8,93 (m, 1 H), 8,12 (d, J = 4,3 Hz, 1 H), 7,79 (dd, J = 8,1, 1,5 Hz, 1 H), 7,68 - 7,76 (m, 2 H), 6,55 (d, J = 9,6 Hz, 1 H), 3,43 (td, J = 7,1,5,6 Hz, 2 H), 1,67 - 1,78 (m, 2 H), 1,49 (dc, J = 15,0, 7,4 Hz, 2 H), 1,01 (t, J = 7,3 Hz, 3 H); CLEM (IEN) m/e 313,1 [(M+H)⁺, calculado para C₁₇H₁₈FN₄O 313,1].

15 Parte B. Butil-[3-[4-(*tert*-butilamino-metil)-2-fluoro-fenil]-imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]-amina, Una mezcla de 4-(6-butilamino-imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-3-fluoro-benzaldehído (120 mg, 0,40 mmol) y dicloroetano (DCE, 4 ml) se trató con *tert*-butil amina (0,050 ml, 0,50 mmol) y la mezcla de reacción resultante se mantuvo a TA durante 20 min. Después la reacción se trató con triacetoxiborohidruro sódico (170 mg, 0,80 mmol) y la mezcla resultante se

20 mantuvo hasta que la CLEM indicó el consumo completo del aldehído. La reacción se interrumpió con bicarbonato sódico acuoso saturado, las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (20 ml) y salmuera (20 ml), después se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron para proporcionar un residuo que se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar butil-[3-[4-(*tert*-butilamino-metil)-2-fluoro-fenil]-imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]-amina (98 mg, 67 %) en forma de un

25 sólido de color blanco: RMN ¹H (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ ppm 8,21 (dd, J = 12,3, 1,5 Hz, 1 H), 7,93 (dd, J = 8,0, 1,7 Hz, 1 H), 7,82 (s, 1 H), 7,58 (d, J = 9,7 Hz, 1 H), 7,50 (t, J = 8,0 Hz, 1 H), 6,68 (d, J = 9,7 Hz, 1 H), 4,02 (s, 2 H), 3,34 (t, J = 7,2 Hz, 2 H), 1,84 (s, 1 H), 1,61 - 1,71 (m, 2 H), 1,39 - 1,50 (m, 2 H), 1,32 (s, 9 H), 1,25 - 1,30 (m, 1 H), 0,91 - 0,99 (m, 3 H); CLEM (IEN) m/e 370,2 [(M+H)⁺, calculado para C₂₁H₂₉FN₅ 370,2].

30 5.6.26. Síntesis de Butil-[3-(1H-indazol-5-il)-imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]-amina

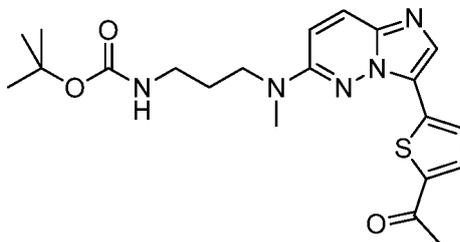


35 Una mezcla de 3-bromo-*N*-butilimidazo[1,2-*b*]piridazin-6-amina (140 mg, 0,50 mmol), pinacol éster del ácido (1H-indazol-5-borónico (150 mg, 0,60 mmol), dicloro-bis(trifenilfosfino) paladio (II) (20 mg, 0,025 mmol), carbonato potásico (110 mg, 0,75 mmol), acetonitrilo (1,5 ml) y H₂O (0,5 ml) se calentó en un recipiente cónico cerrado herméticamente a 160 °C durante 1000 s por irradiación con microondas. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida para proporcionar un aceite que se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar butil-[3-(1H-indazol-5-il)-

40 imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]-amina (100 mg, 65 %) en forma de un sólido de color blanco: RMN ¹H (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ ppm 8,62 - 8,68 (m, 1 H), 8,13 - 8,20 (m, 2 H), 8,02 (dd, J = 8,8, 1,5 Hz, 1 H), 7,94 (d, J = 9,9 Hz, 1 H), 7,72 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,21 (d, J = 9,9 Hz, 1 H), 3,43 (t, J = 7,2 Hz, 2 H), 1,66 - 1,79 (m, 2 H), 1,49 (dc, J = 15,1,7,4 Hz, 2 H), 0,99 (t, J = 7,5 Hz, 3 H); CLEM (IEN) m/e 307,2 [(M+H)⁺, calculado para C₁₇H₁₉N₆ 307,2].

45

5.6.27. Síntesis de éster *terc*-butílico del ácido (3-[[3-(5-acetil-tiofen-2-il)-imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]-metilamino]-propil)-carbámico

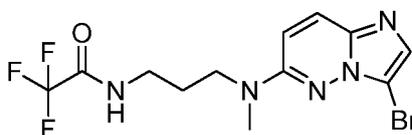


5 Parte A. *N*-(3-Bromo-imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il)-*N'*-metil-propano-1,3-diamina y *N**1*-(3-bromo-imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il)-*N**1*-metil-propano-1,3-diamina



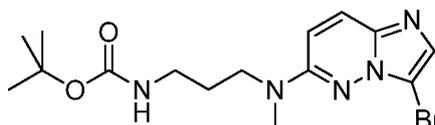
10 Se disolvió 3-bromo-6-cloro-imidazo[1,2-*b*]piridazina [13526-66-4] (1,0 g, 4,5 mmol) en *N*-metil-propano-1,3-diamina [6291-84-5] (8,0 ml, 77,3 mmol) y la solución se agitó a 65 °C en atmósfera de N₂ durante 4 h, después se repartió entre bicarbonato sódico acuoso saturado y acetato de etilo. El extracto orgánico se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó para obtener 1,31 g de aceite de color amarillo como una mezcla de los compuestos del título. LRMS (IEN) *m/z* 284,0/286,0 [(M+H)⁺], calculado para C₁₀H₁₄BrN₅: 284,16. LRMS (IEN) *m/z* 284,0/286,0 [(M+H)⁺], calculado para C₁₀H₁₄BrN₅: 284,16.

15 Parte B. *N*-{3-[(3-Bromo-imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il)-metil-aminol-propil]-2,2,2-trifluoroacetamida



20 Se disolvió una mezcla de *N*-(3-bromo-imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il)-*N'*-metil-propano-1,3-diamina y *N**1*-(3-bromo-imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il)-*N**1*-metil-propano-1,3-diamina (1,31 g, 4,6 mmol), con agitación, en acetato de etilo (46 ml). Se añadió lentamente trifluoroanhídrido acético [407-25-0] (6,4 ml, 46,1 mmol) a la solución agitada a temperatura ambiente y la reacción se calentó a 50 °C durante 8 h para asegurarse la completa trifluoroacetilación. La reacción se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se evaporó y se sometió a cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, eluyendo con acetona al 50 % (v/v)/hexanos) para aislar dos productos bien resueltos: R_f = 0,35 (producto mono-trifluoroacetilado deseado) y R_f = 0,53 (producto di-trifluoroacetilado). Las fracciones cromatográficas del componente de R_f = 0,53 se combinaron y evaporaron para obtener 0,87 g de un sólido amarillo. Las fracciones cromatográficas del componente de R_f = 0,35 (producto deseado) se combinaron y se evaporaron para obtener 0,54 g de aceite amarillo transparente. LRMS (IEN) *m/z* 380,0/382,0 [(M+H)⁺], calculado para C₁₂H₁₃BrF₃N₅O: 380,17

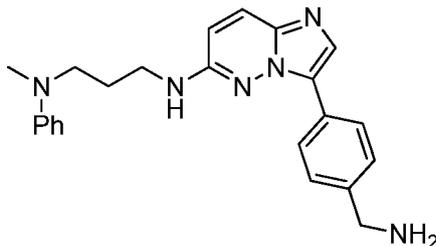
25 Parte C. Éster *terc*-butílico del ácido {3-[(3-bromo-imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il)-metil-aminol-propil]-carbámico



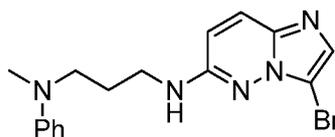
30 Se añadió agua (10 ml) a una mezcla de *N*-{3-[(3-bromo-imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il)-metil-aminol-propil]-2,2,2-trifluoro-acetamida (0,5 g, 1,4 mmol) y carbonato potásico [584-08-7] (1,1 g, 8,0 mmol) en metanol (10 ml) y se dejó agitar a temperatura ambiente durante 3 días. La mezcla se evaporó a sequedad y el residuo se trituró en acetato de etilo. La suspensión de acetato de etilo se filtró de sus sólidos insolubles, a lo que se añadió dicarbonato de di-*terc*-butilo [24424-99-5] (0,3 g, 1,5 mmol) y *N*-metilmorfolina [109-02-4] (0,5 ml, 4,3 mmol), la reacción se agitó durante una noche, se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), y se evaporó para producir 0,5 g de un aceite de color amarillo transparente. LRMS (IEN) *m/z* 384,1/386,1 [(M+H)⁺], calculado para C₁₅H₂₂BrN₅O₂: 384,28.

35 Parte D. Éster *terc*-butílico del ácido (3-[[3-(5-acetil-tiofen-2-il)-imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]-metil-amino]-propil)-carbámico. Se preparó éster *terc*-butílico del ácido (3-[[3-(5-acetil-tiofen-2-il)-imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]-metil-amino]-propil)-carbámico y se aisló de manera similar al procedimiento detallado en el ejemplo 5.6.17 a partir de una mezcla

- de éster *terc*-butílico del ácido {3-[(3-bromo-imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il)-metilamino]-propil}-carbámico (0,5 g, 1,3 mmol), ácido 5-acetil-2-tiofenoborónico [206551-43-1] (0,3 g, 1,5 mmol), monohidrato tribásico de fosfato potásico [27176-10-9] (0,5 g, 2,5 mmol) y complejo [1,1'-bis(difenilfosfino) ferroceno] dicloropaladio (II), con diclorometano [95464-05-4] (0,1 g, 0,1 mmol) en una solución de agua al 30 % (v/v) en 1,2-dimetoxietano (30 ml) para proporcionar
- 5 0,16 g de polvo de color amarillo, pf. 148-149 °C. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,37 (s, 9 H) 1,78 (quin, J = 6,95 Hz, 2 H) 2,54 (s, 3 H) 3,05 (c, J = 6,57 Hz, 2 H) 3,17 (s, 3 H) 3,61 (t, J = 7,20 Hz, 2 H) 6,88 (s a, 1 H) 7,12 (d, J = 9,85 Hz, 1 H) 7,82 (d, J = 4,29 Hz, 1 H) 7,92 (d, J = 9,85 Hz, 1 H) 7,97 (d, J = 4,04 Hz, 1 H) 8,20 (s, 1 H). LRMS (IEN) *m/z* 430,1[(M+H)]⁺, calculado para C₂₁H₂₇BN₅O₃S: 429.55.
- 10 5.6.28. **Síntesis de *N*-[3-(5-Aminometil-tiofen-2-il)-imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]-*N'*-metil-*N'*-fenil-etano-1,2-diamina**

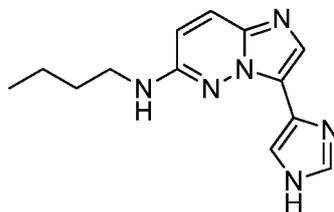


- 15 Parte A. N1-(3-bromoimidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il)-N3-metil-N3-fenilpropano-1,3-diamina

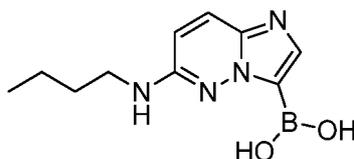


- A 300 mg (1,389 mmol) de la 3-bromo-6-fluoroimidazo[1,2-*b*]piridazina, se les añadieron N1-metil-N1-fenil-propano-1,3-diamina (456 mg, 2,778 mmol), Cs₂CO₃ (903 mg, 2,778 mmol) y 10 ml de DMF. Esta mezcla se agita durante una noche a ta. Se diluyó con 30 ml de EtOAc y 15 ml de agua. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre MgSO₄. Se concentró y se purificó usando cromatografía sobre gel de sílice (ISCO) eluyendo con MeOH al 0 - 10 %/DCM para obtener 301 mg (60 %) de producto.
- 20
- 25 Parte B. *N*-[3-(5-Aminometil-tiofen-2-il)-imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]-*N'*-metil-*N'*-feniletano-1,2-di-amina. El producto aislado obtenido a partir de la parte A se acopló a ácido (4-(aminometil)fenil)borónico mediante la reacción de Suzuki descrita en el ejemplo 5.6.19 para obtener el compuesto del título con un rendimiento del 56 %. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ ppm 2,14 (t, J = 7,06 Hz, 2 H) 3,08 (s, 3 H) 3,53 - 3,69 (m, 4 H) 4,27 (s, 2 H) 6,75 (t, J = 7,28 Hz, 1 H) 6,85 - 6,93 (m, 3 H) 7,26 (t, J = 8,05 Hz, 2 H) 7,65 (d, J = 8,38 Hz, 2 H) 7,80 (d, J = 9,70 Hz, 1 H) 7,95 (s, 1 H)
- 30 8,38 (d, J = 8,38 Hz, 2 H); LRMS (IEN) *m/e* 387,0 [(M + H)]⁺, calculado para C₂₃H₂₆N₆ 386,0].

5.6.29. **Síntesis de Butil-[3-(1H-imidazol-4-il)-imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]-amina**



- 35 Parte A. Ácido (6-(butilamino)imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)borónico

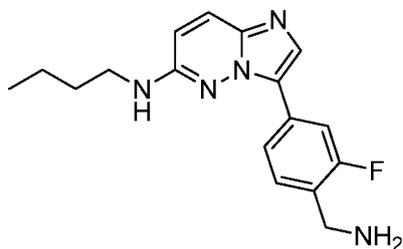


- 40 Una solución preenfriada (-78 °C) de 3-bromo-*N*-butilimidazo[1,2-*b*]piridazin-6-amina (200 mg, 0,74 mmol) y tetrahidrofurano (4 ml) se trató gota a gota con *n*-butillitio (1,2 ml, 1,6 M, 1,9 mmol). La mezcla de reacción resultante se mantuvo a -78 °C durante 5 min, después se trató gota a gota con tris(isopropil)borato (0,21 ml, 0,89 mmol) y se mantuvo a -78 °C durante 2,5 h. La reacción se interrumpió con H₂O (1 ml) y se dejó calentar a TA. Los volátiles

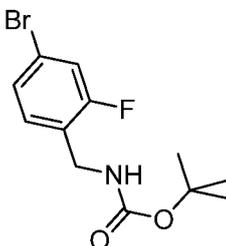
orgánicos se retiraron a presión reducida y la capa acuosa se acidificó con HCl 1 N hasta que se formó un precipitado de color blanco. El sólido se recogió por filtración para proporcionar ácido (6-(butilamino)imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)borónico (100 mg, 58 %) en forma de un sólido de color blanco: RMN ¹H (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ ppm 7,56 (d, *J*=9,9 Hz, 1 H), 7,39 (s, 1 H), 6,66 (d, *J* = 9,9 Hz, 1 H), 3,25 - 3,35 (m, 2 H), 1,60 - 1,75 (m, 1 H), 1,37 - 1,58 (m, 1 H), 0,94 - 1,08 (m, 1 H); CLEM (IEN) m/e 235,2 [(M+H)⁺, calculado para C₁₀H₁₅BN₄O₂ 235,1].

Parte B. Butil-[3-(1H-imidazol-4-il)-imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]-amina. Una mezcla de ácido (6-(butilamino)imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)borónico (120 mg, 0,5 mmol), 4-bromo-1H-imidazol (75 mg, 0,5 mmol), aducto dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) diclorometano (40 mg, 0,050 mmol), fosfato potásico (210 mg, 1,0 mmol), DME (1,5 ml) y H₂O (0,5 ml) se calentó en un recipiente cónico cerrado herméticamente a 140 °C durante 600 s por irradiación con microondas. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida para proporcionar un aceite que se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar butil-[3-(1H-imidazol-4-il)-imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]-amina (95 mg, 72 %) en forma de un sólido de color blanco: RMN ¹H (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ ppm 7,99 (s, 1 H), 7,82 (d, *J* = 1,0 Hz, 2 H), 7,60 (d, *J* = 9,6 Hz, 1 H), 6,68 (d, *J* = 9,6 Hz, 1 H), 3,44 (t, *J* = 7,1 Hz, 2 H), 1,69 - 1,82 (m, 2 H), 1,46 - 1,60 (m, 2 H), 1,03 (t, *J* = 7,3 Hz, 3 H); CLEM (IEN) m/e 257,2 [(M+H)⁺, calculado para C₁₃H₁₇N₆ 257,1].

5.6.30. Síntesis de 3-(4-(aminometil)-3-fluorofenil)-*N*-butilimidazo[1,2-*b*]piridazin-6-amina

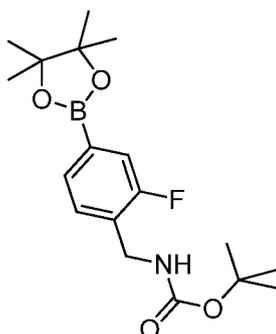


Parte A. 4-Bromo-2-fluorobencilcarbamato de *tert*-butilo



A la solución de sal mono HCl (4-bromo-2-fluorofenil)metanamina (336 mg, 1,4 mmol) en 1:1 1,4-dioxano/agua (8 ml) se le añadieron trietil amina (312 mg, 3,08 mmol) y dicarbonato de di-*tert*-butilo (366 mg, 1,68 mmol). La reacción se mantuvo a temperatura ambiente durante 2 días, y después se inactivó con una solución saturada de bicarbonato sódico (8 ml) y se extrajo con acetato de etilo (8 ml) tres veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (8 ml) y se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar 4-bromo-2-fluorobencilcarbamato de *tert*-butilo (419 mg, rendimiento del 96 %) en forma de un sólido de color blanco: RMN ¹H (CLOROFORMO-*d*) δ: 7,05 - 7,29 (m, 3H), 3,65 (s, 2H), 1,39 (s, 9H); LRMS(IEN) m/e 304,0 [(M+H)⁺, calculado para C₁₂H₁₆BrFNO₂ 304,0].

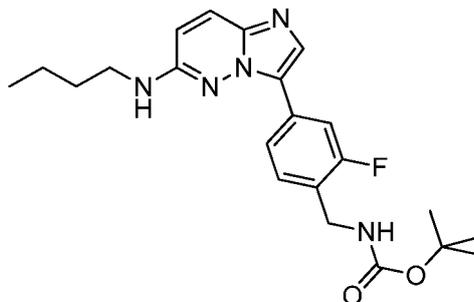
Parte B. 2-Fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencilcarbamato de *tert*-butilo



La mezcla de 4-bromo-2-fluorobencilcarbamato de *tert*-butilo (419 mg, 1,38 mmol), bis(pinacolato)diboro (385 mg,

1,52 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (101 mg, 0,138 mmol), acetato potásico (406 mg, 4,13 mmol) y 1,4-dioxano (10 ml) se agitó a 80 °C durante 18 h. Después, la reacción se filtró y se concentró para proporcionar un residuo que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 0-30 % en hexano) para proporcionar 2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencilcarbamato de *terc*-butilo (293 mg, rendimiento del 61 %) en forma de un aceite transparente: RMN ¹H (CLOROFORMO-*d*) δ: 7,51 - 7,62 (m, 1H), 7,47 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 7,35 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 4,39 (d, J = 5,3 Hz, 2H), 1,46 (s, 9H), 1,33 - 1,38 (m, 12H).

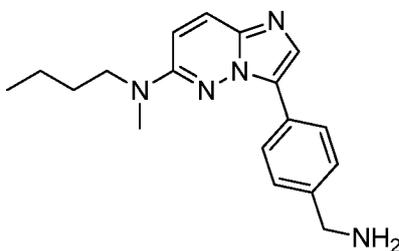
Parte C. 4-(6-(butilamino)imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-2-fluorobencilcarbamato de *terc*-butilo



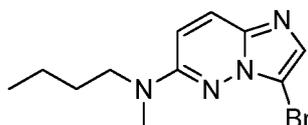
A una mezcla de 3-bromo-*N*-butilimidazo[1,2-*b*]piridazin-6-amina (187 mg, 0,7 mmol), 2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencilcarbamato de *terc*-butilo (293 mg, 1,2 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (24 mg, 0,034 mmol) y fosfato tripotásico (144 mg, 1,04 mmol) se le añadió 3:1 de acetonitrilo/agua (3 ml). La mezcla resultante se calentó a 145 °C (microondas) durante 800 s. Después, la reacción se filtró y se concentró. El residuo se disolvió en metanol y después, se filtró de nuevo. La filtración finalmente se purificó por HPLC preparativa (neutral) para proporcionar 4-(6-(butilamino)imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-2-fluorobencilcarbamato de *terc*-butilo (110 mg, rendimiento del 38 %) en forma de un sólido de color blanco: RMN ¹H (CLOROFORMO-*d*) δ: 8,02 (dd, J = 11,9, 1,3 Hz, 1H), 7,78 - 7,89 (m, 2H), 7,74 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,43 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,28 (s, 2H), 6,52 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,95 (s, 1H), 4,314,57 (m, 3H), 3,45 (td, J = 7,1, 5,6 Hz, 2H), 1,68 - 1,80 (m, 2H), 1,02 (t, J = 7,3 Hz, 3H); LRMS(IEN) *m/e* 414,3 [(M+H)⁺, calculado para C₂₂H₂₉FN₅O₂ 414,2].

Parte D. 3-(4-(aminometil)-3-fluorofenil)-*N*-butilimidazo[1,2-*b*]piridazin-6-amina. La solución de 4-(6-(butilamino)imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-2-fluorobencilcarbamato de *terc*-butilo (91 mg, 0,22 mmol) se enfrió a 0 °C y se trató con cloruro de acetilo (518 mg, 6,6 mmol). La reacción se mantuvo a temperatura ambiente durante una noche. La solución resultante se concentró a presión reducida para proporcionar sal HCl 3-(4-(aminometil)-3-fluorofenil)-*N*-butilimidazo[1,2-*b*]piridazin-6-amina (75 mg, rendimiento del 88 %) en forma de un sólido de color blanco: RMN ¹H (METANOL-*d*₄) δ: 8,38 (s, 1H), 8,23 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 7,74 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 4,31 (s, 2H), 3,43 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 1,65 - 1,84 (m, 2H), 1,42 - 1,59 (m, 2H), 1,01 (t, J = 7,3 Hz, 3H); LRMS(IEN) *m/e* 314,4 [(M+H)⁺, calculado para C₁₇H₂₁FN₅ 314,2].

5.6.31. Síntesis de [3-(4-Aminometil-fenil)-imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]-butil-metil-amina



Parte A. (3-Bromo-imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il)-butil-metil-amina



Una solución pura de 3-bromo-6-cloro-imidazo[1,2-*b*]piridazina [13526-66-4] (522,9 mg, 2,3 mmol) en *N*-metilbutilamina [110-68-9] (3,0 ml, 24,3 mmol) y base de Hunig [7087-68-5] (0,6 ml, 3,5 mmol) se agitó en atmósfera de N₂ a 65 °C durante una noche, después se evaporó para proporcionar 0,9 g de un sólido de color amarillo, usado en

la siguiente etapa sin purificación adicional. LRMS (IEN) m/z 283,1/285,1 [(M+H)]⁺, calculado para C₁₁H₁₅BrN₄: 283,17.

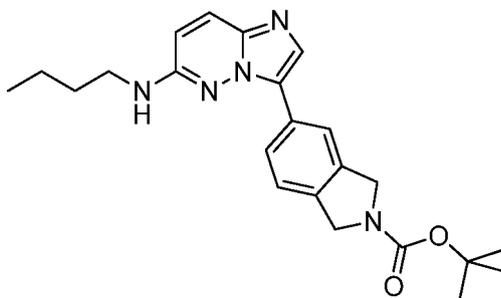
5 Parte B. [3-(4-Aminometil-fenil)-imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]-butil-metil-amina. A una mezcla de (3-bromo-
imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il)-butil-metil-amina (377,7 mg, 1,3 mmol), clorhidrato del ácido 4-aminometilfenilborónico
[75705-21-4] (302,4 mg, 1,6 mmol), monohidrato tribásico de fosfato potásico [27176-10-9] (612,7 mg, 2,7 mmol) y
10 complejo [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II), con diclorometano [95464-05-4] (110,4 mg, 0,1 mmol)
contenido en un matraz de fondo redondo de 25 ml se le añadió una solución de agua al 30 % (v/v) en 1,2-
dimetoxietano (15 ml) y una barra agitadora magnética. El recipiente de reacción se equipó con un condensador de
reflujo, se introdujo en un baño de aceite a temperatura ambiente, y el sistema se sometió a 10 ciclos de
15 evacuación/atmósfera de N₂ mientras se agitaba rápidamente. La reacción rápidamente agitada, en atmósfera de N₂,
se calentó a una temperatura de baño de aceite de 85 °C durante 17 h, después se enfrió y se repartió entre
salmuera (pH ajustado a 10 con hidróxido sódico acuoso 3 N) y acetato de etilo. El extracto de fase separada se
secó (CaSO₄), se evaporó y se sometió a cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, eluyendo con NH₄OH al 1 % en
20 metanol al 10 % (v/v)/acetato de etilo) para aislar un sólido de color pardo que se trituró en heptano para precipitar
un sólido de color pardo. Después, el disolvente de trituración se evaporó para proporcionar [3-(4-aminometilfenil)-
imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]-butil-metil-amina como 41,8 mg de sólido de color blanco, pf. 99-101 °C. RMN ¹H (400
MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,94 (t, J = 7,33 Hz, 3 H) 1,30 - 1,42 (m, 2 H) 1,47 - 1,70 (m, 2 H) 1,90 (s a, 1 H) 3,10 (s, 3 H)
3,51 - 3,57 (m, 2 H) 3,75 (s, 2 H) 7,05 (d, J = 9,85 Hz, 1 H) 7,42 (d, J = 8,34 Hz, 2 H) 7,85 (d, J = 10,11 Hz, 1 H) 7,92
(s, 1 H) 8,14 (d, J = 8,34 Hz, 2 H). LRMS (IEN) m/z 310,3 [(M+H)]⁺, calculado para C₁₈H₂₈N₅:309,42.

5.6.32. Síntesis de *N*-butil-3-(isoindolin-5-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-amina



25

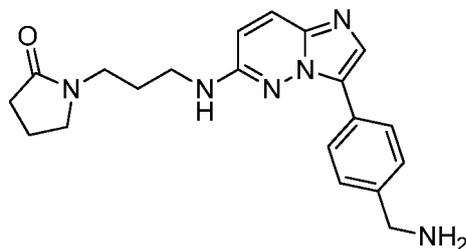
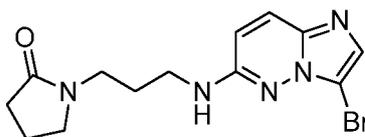
Parte A. 5-(6-(Butilamino)imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)isoindolin-2-carboxilato de *tert*-butilo



30 A una mezcla de ácido (6-(butilamino)imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)borónico (47 mg, 0,2 mmol), 5-bromoisindolin-2-
carboxilato de *tert*-butilo (47 mg, 0,16 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (7 mg, 0,01 mmol) y
fosfato tripotásico (41 mg, 0,3 mmol) se le añadió 3:1 de acetonitrilo /agua (3 ml). La mezcla resultante se calentó a
145 °C (microondas) durante 800 s. Después, la reacción se filtró y se concentró. El residuo se disolvió en metanol y
después, se filtró de nuevo. La filtración finalmente se purificó por HPLC preparativa (neutral) para proporcionar 5-(6-
35 (butilamino)imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)isoindolin-2-carboxilato de *tert*-butilo (43 mg, rendimiento del 66 %) en forma
de un sólido de color blanco: RMN ¹H (METANOL-*d*₄) δ: 8,15 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 8,00 - 8,08 (m, 1H), 7,75 (s, 1H),
7,59 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,35 (t, J = 9,1 Hz, 1H), 6,68 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 4,69 (s a, 4H), 3,37 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 1,65
- 1,78 (m, 2H), 1,56 (s, 9H), 1,45-1,53 (m, 2H), 1,02 (td, J = 7,3, 2,3 Hz, 3H); LRMS(IEN) m/e 408,3 [(M+H)]⁺,
40 calculado para C₂₃H₃₀N₅O₂ 408,2].

45 Parte B. *N*-butil-3-(isoindolin-5-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-amina. Se enfrió la solución de 5-(6-
(butilamino)imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)isoindolin-2-carboxilato de *tert*-butilo (38 mg, 0,09 mmol) a 0 °C y se trató con
cloruro de acetilo (220 mg, 2,8 mmol). La reacción se mantuvo a temperatura ambiente durante una noche. La
solución resultante se concentró a presión reducida para proporcionar clorhidrato de *N*-butil-3-(isoindolin-5-
il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-amina (12 mg, rendimiento del 35 %) en forma de un sólido de color blanco: RMN ¹H
(METANOL-*d*₄) δ: 8,26 (s, 1H), 8,17 - 8,21 (m, 2H), 7,98 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 9,9
Hz, 1H), 4,76 (s, 4H), 3,36 - 3,45 (m, 2H), 1,63 - 1,81 (m, 2H), 1,40 - 1,56 (m, 2H), 1,00 (t, J = 7,3 Hz, 3H);
LRMS(IEN) m/e 308,4 [(M+H)]⁺, calculado para C₁₈H₂₂N₅ 308,2].

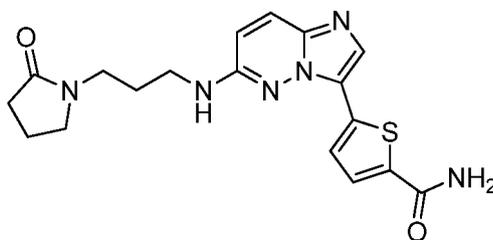
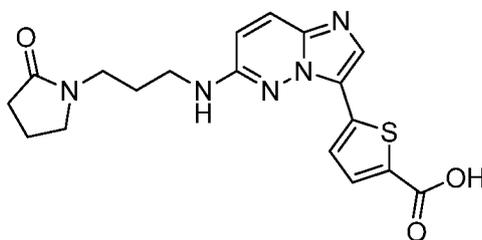
5.6.33. Síntesis de 1-{3-[3-(4-Aminometil-fenil)-imidazo[1,2-b]piridazin-6-ilamino]-propil}-pirrolidin-2-ona

5 Parte A. 1-(3-((3-bromoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)propil)pirrolidin-2-ona

10 La 3-bromo-6-fluoroimidazo[1,2-b]piridazina se alquiló con 1-(3-aminopropil)pirrolidin-2-ona, en las mismas condiciones de reacción como las usadas en la síntesis de N1-(3-bromoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)-N3-metil-N3-fenilpropano-1,3-diamina, en el ejemplo 5.6.29 para obtener el 68 % del producto.

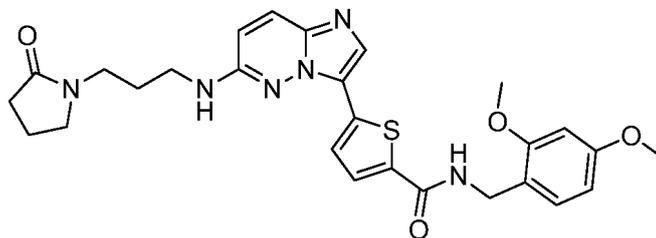
15 Parte B. 1-{3-[3-(4-Aminometil-fenil)-imidazo[1,2-b]piridazin-6-ilamino]-propil}-pirrolidin-2-ona. La 1-(3-((3-bromoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)propil)pirrolidin-2-ona también se acopló a ácido (4-(aminometil)fenil)borónico usando las condiciones de acoplamiento de Suzuki descritas en el ejemplo 5.6.19 para obtener el producto del título con un rendimiento del 64 %. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ ppm 1,94 - 2,09 (m, 4 H) 2,33 - 2,43 (m, 2 H) 3,36 - 3,53 (m, 6 H) 4,16 (s, 2 H) 6,74 (d, J = 9,60 Hz, 1 H) 7,57 (m, J = 8,34 Hz, 2 H) 7,65 (d, J = 9,60 Hz, 1 H) 7,81 (s, 1 H) 8,25 (m, J = 8,34 Hz, 2 H); LRMS (IEN) m/e 365,0 [(M + H)⁺, calculado para C₂₀H₂₄N₆O 364,0].

20 5.6.34. Síntesis de 5-(6-((3-(2-oxopirrolidin-1-il)propil)amino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)tiofeno-2-carboxamida

25 Parte A. Ácido 5-(6-((3-(2-oxopirrolidin-1-il)propil)amino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)tiofeno-2-carboxílico

30 El acoplamiento de Suzuki del ácido 5-boronotiofeno-2-carboxílico y 1-(3-((3-bromoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)propil)pirrolidin-2-ona usando el procedimiento descrito en ejemplo 5.6.19 produjo el 64 % del compuesto del título.

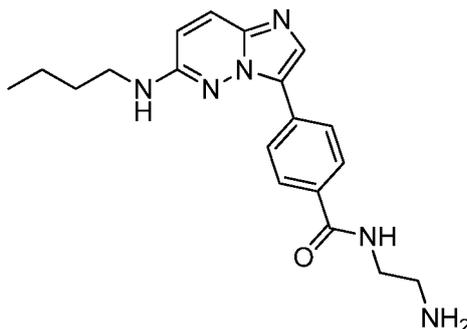
Parte B. *N*-(2,4-dimetoxibencil)-5-(6-((3-(2-oxopirrolidin-1-il)propil)amino)imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)tiofeno-2-carboxamida



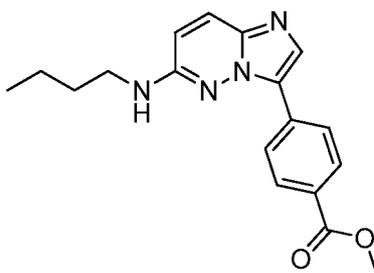
5 La reacción de acoplamiento de amida del ácido carboxílico con 2,4-dimetoxi-bencilamina proporcionó el 83 % del producto.

10 Parte C. 5-(6-((3-(2-oxopirrolidin-1-il)propil)amino)imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)tiofeno-2-carboxamida. A 50 mg (0,094 mmol) de *N*-(2,4-dimetoxibencil)-5-(6-((3-(2-oxopirrolidin-1-il)propil)amino)imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)tiofeno-2-carboxamida disuelta en 1 ml de DCM se le añadieron 5 ml de TFA. El disolvente resultante se agitó a ta durante 0,5 h y después se concentró. Se purificó en el HPLC PREP para obtener 26 mg (72 %) del producto deseado. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ ppm 2,04 (quin, J = 7,39 Hz, 4 H) 2,33 - 2,41 (m, 2 H) 3,45 - 3,60 (m, 6 H) 6,76 (d, J = 9,85 Hz, 1 H) 7,64 - 7,72 (m, 2 H) 7,75 (d, J = 4,04 Hz, 1 H) 7,94 (s, 1 H); LRMS (IEN) m/e 385,0 [(M + H)⁺, calculado para C₁₈H₂₀N₆O₂S 384,0].

5.6.35. **Síntesis de *N*-(2-aminoetil)-4-(6-(butilamino)imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)benzamida**



20 Parte A. 4-(6-(Butilamino)imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)benzoato de metilo

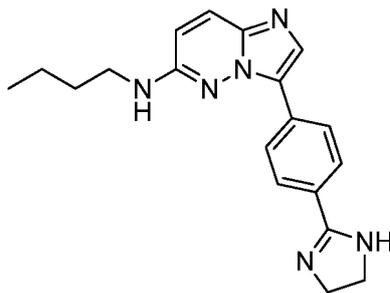


25 A una mezcla de 3-bromo-*N*-butilimidazo[1,2-*b*]piridazin-6-amina (386 mg, 1,43 mmol), ácido (4-(metoxicarbonil)fenil)borónico (310 mg, 1,72 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (50 mg, 0,07 mmol) y carbonato potásico (296 mg, 2,15 mmol) se le añadió 3:1 de acetonitrilo/agua (5 ml). La mezcla resultante se calentó a 145 °C (microondas) durante 800 s. Después, la reacción se filtró y se concentró. El residuo se disolvió en metanol y después, se filtró de nuevo. La filtración finalmente se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 50 % en hexano) para proporcionar 4-(6-(butilamino)imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)benzoato de metilo (312 mg, rendimiento del 67 %) en forma de un sólido de color amarillo: RMN ¹H (CLOROFORMO-*d*) δ: 8,22 - 8,34 (m, 2H), 8,09 - 8,20 (m, 2H), 7,93 (s, 1H), 7,71 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 6,51 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,41 - 3,53 (m, 2H), 1,72 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 1,50 (dd, J = 15,0, 7,5 Hz, 2H), 1,02 (t, J = 7,5 Hz, 3H); LRMS(IEN) m/e 325,2 [(M+H)⁺, calculado para C₁₈H₂₁N₄O₂ 325,2].

35 Parte B. *N*-(2-aminoetil)-4-(6-(butilamino)imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)benzamida. La solución de metil aluminio (2,0 M en hexano, 0,31 ml, 0,62 mmol) en tolueno (2 ml) se enfrió a 0 °C. Después, a la solución agitada, se le añadió respectivamente, gota a gota etano-1,2-diamina (37,4 mg, 0,62 mmol), y la solución de 4-(6-(butilamino)imidazo[1,2-

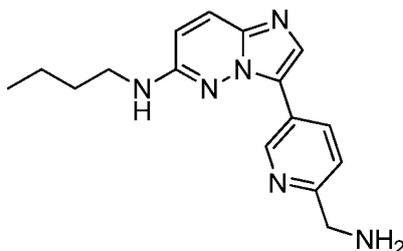
b]piridazin-3-il)benzoato de metilo (126 mg, 0,39 mmol) en tolueno (1 ml). La reacción resultante se calentó a reflujo a 110 °C durante una noche y después se enfrió a 0 °C. A la solución se le añadió gota a gota agua (0,05 ml), metanol (0,2 ml) y cloroformo (0,2 ml). La mezcla resultante se calentó a reflujo en un baño de vapor durante 15 m, y después se filtró sobre sulfato sódico y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar sal del ácido acético *N*-(2-aminoetil)-4-(6-(butilamino)imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)benzamida (5,7 mg, rendimiento del 4 %) en forma de un sólido de color amarillo: RMN ¹H (METANOL-*d*₄) δ: 8,27 - 8,43 (m, J = 8,6 Hz, 2H), 7,95 - 8,04 (m, J = 8,3 Hz, 2H), 7,89 (s, 1H), 7,65 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 3,68 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 3,41 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 3,16 (s a, 2H), 1,95 (s a, 5H), 1,73 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 1,42 - 1,61 (m, 2H), 1,02 (t, J = 7,3 Hz, 3H); LRMS(IEN) m/e 353,4 [(M+H)⁺, calculado para C₁₉H₂₅N₆O 353,2].

5.6.36. Síntesis de *N*-butil-3-(4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)fenil)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-amina



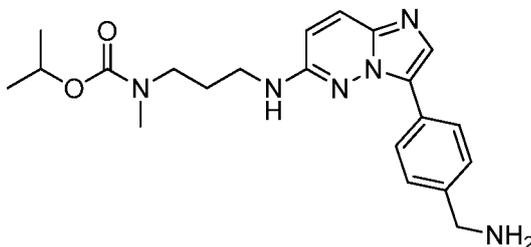
La solución de metil aluminio (2,0 M en hexano, 0,31 ml, 0,62 mmol) en tolueno (2 ml) se enfrió a 0 °C. Después, a la solución agitada, se le añadió respectivamente, gota a gota etano-1,2-diamina (37,4 mg, 0,62 mmol), y la solución de 4-(6-(butilamino)imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)benzoato de metilo (126 mg, 0,39 mmol) en tolueno (1 ml). La reacción resultante se calentó a reflujo a 110 °C durante una noche y después se enfrió a 0 °C. A la solución se le añadió gota a gota agua (0,05 ml), metanol (0,2 ml) y cloroformo (0,2 ml). La mezcla resultante se calentó a reflujo en un baño de vapor durante 15 m, y después se filtró sobre sulfato sódico y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar sal del ácido *N*-butil-3-(4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)fenil)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-amina (3,9 mg, rendimiento del 3 %) en forma de un sólido de color amarillo: RMN ¹H (METANOL-*d*₄) δ: 8,46 - 8,59 (m, J = 8,8 Hz, 2H), 8,01 (s, 1H), 7,93 - 7,98 (m, J = 8,8 Hz, 2H), 7,67 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,13 (s, 4H), 3,42 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 1,86 - 2,05 (m, 6H), 1,74 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 1,39 - 1,61 (m, 2H), 1,03 (t, J = 7,3 Hz, 3H); LRMS(IEN) m/e 335,4 [(M+H)⁺, calculado para C₁₉H₂₃N₆ 335,2].

5.6.37. Síntesis de 3-(6-(aminometil)piridin-3-il)-*N*-butilimidazo[1,2-*b*]piridazin-6-amina



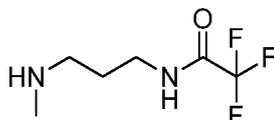
A una mezcla de ácido (6-(butilamino)imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)borónico (36 mg, 0,15 mmol), (5-bromopiridin-2-il)metanamina (35 mg, 0,18 mmol), [1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (5 mg, 0,01 mmol) y carbonato potásico (31 mg, 0,23 mmol) se le añadió 3:1 de acetonitrilo/agua (3 ml). La mezcla resultante se calentó a 145 °C (microondas) durante 800 s. Después, la reacción se filtró y se concentró. El residuo se disolvió en metanol y después, se filtró de nuevo. La filtración finalmente se purificó por HPLC preparativa para proporcionar sal del ácido acético 3-(6-(aminometil)piridin-3-il)-*N*-butilimidazo[1,2-*b*]piridazin-6-amina (13 mg, rendimiento del 29 %) en forma de un sólido de color blanco: RMN ¹H (METANOL-*d*₄) δ: 8,64 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,66 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 3,39 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 1,94 (s, 4H), 1,71 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 1,41 - 1,58 (m, 2H), 1,01 (t, J = 7,5 Hz, 3H); LRMS(IEN) m/e 297,4 [(M+H)⁺, calculado para C₁₆H₂₁N₆, 297,2].

5.6.38. Síntesis de éster isopropílico del ácido {3-[3-(4-aminometil-fenil)-imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-ilamino]-propil]-metil-carbámico



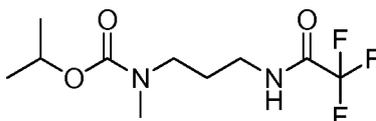
5

Parte A. 2,2,2-Trifluoro-*N*-(3-metilamino-propil)-acetamida



- 10 Se añadió lentamente trifluoroacetato de etilo [383-63-1] (7,5 ml, 62,9 mmol) a temperatura ambiente, a una solución de *N*1-metilpropano-1,3-diamina [6291-84-5] (6,5 ml, 62,8 mmol) en THF anhidro (100 ml), después se dejó agitar, en atmósfera de N₂ durante 17 h. Después, la solución de reacción se evaporó para proporcionar 12,3 g de líquido incoloro transparente. LRMS (IEN) *m/z* 185,1 [(M+H)⁺], calculado para C₆H₁₁F₃N₂O: 184.16.

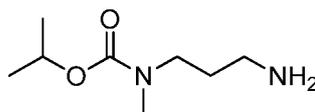
15 Parte B. Éster isopropílico del ácido metil-[3-(2,2,2-trifluoro-acetilamino)-propil]-carbámico



- 20 A una solución en atmósfera de N₂, a 0 °C, agitada rápidamente de 2,2,2-trifluoro-*N*-(3-metilamino-propil)-acetamida (6,0 g, 32,4 mmol) y *N*-metilmorfolina [109-02-4] (7,1 ml, 64,6 mmol) en acetato de etilo (65 ml) se le añadió constantemente una solución 1,0 M de cloroformiato de isopropilo en tolueno (32,4 ml) en el transcurso de 10 minutos. La reacción se dejó en agitación y se calentó a temperatura ambiente durante una noche, momento en el cual se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄) y se evaporó para proporcionar 9,0 g de aceite de color amarillo. LRMS (IEN) *m/z* 271,1[(M+H)⁺], calculado para C₁₀H₁₇F₃N₂O₃: 270,25.

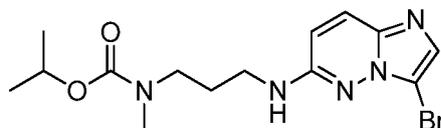
25

Parte C. Éster isopropílico del ácido (3-amino-propil)-metil-carbámico



- 30 Una suspensión de éster isopropílico del ácido metil-[3-(2,2,2-trifluoro-acetilamino)-propil]-carbámico (9,0 g, 33,15 mmol) y carbonato potásico [584-08-7] en metanol al 50 % (v/v)/agua (200 ml) se agitó a temperatura ambiente, en atmósfera de N₂, durante 17 h, se filtró y el filtrado se evaporó para reducir su volumen. La solución del producto acuoso resultante se colocó en un extractor continuo y se extrajo con acetato de etilo hasta 2 días. El extracto de acetato de etilo se secó (CaSO₄) y se evaporó para proporcionar 6,3 g de aceite de color amarillo transparente.
- 35 LRMS (IEN) *m/z* 175,1[(M+H)⁺], calculado para C₈H₁₈N₂O₂: 174.24.

Parte D. Éster isopropílico del ácido [3-(3-bromo-imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-ilamino)-propil]-metil-carbámico



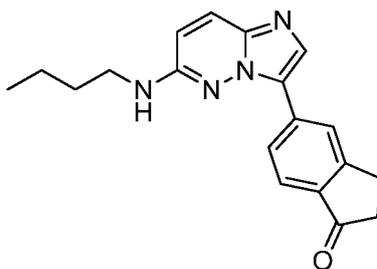
40

- Una mezcla agitada de éster isopropílico del ácido (3-amino-propil)-metil-carbámico (3,0 g, 17,0 mmol), 3-bromo-6-cloro- imidazo[1,2-*b*]piridazina [13526-66-4] (723,7 mg, 3,1 mmol) y base de Hunig [7087-68-5] (0,6 ml, 3,2 mmol) se calentó a 85 °C, en atmósfera de N₂, durante 3 días, después se preabsorbió sobre gel de sílice y se sometió a cromatografía ultrarrápida (gel de sílice eluyendo con metanol al 10 % (v/v)/acetato de etilo) para obtener 1,0 g de

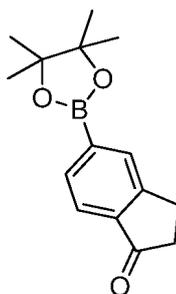
aceite de color amarillo transparente. LRMS (IEN) m/z 370,2/372,2 [(M+H)]⁺, calculado para C₁₄H₂₀BrN₅O₂: 370,25.

Parte E. Éster isopropílico del ácido {3-[3-(4-aminometil-fenil)-imidazo[1,2-b]piridazin-6-ilamino]-propil}-metil-carbámico. A una mezcla de éster isopropílico del ácido [3-(3-bromo-imidazo[1,2-b]piridazin-6-ilamino)-propil]-metil-carbámico (601,4 mg, 1,6 mmol), clorhidrato del ácido (4-aminometil)fenilborónico [75705-21-4] (366,3 mg, 2,0 mmol), monohidrato tribásico de fosfato potásico [27176-10-9] (1,1 g, 4,9 mmol) y complejo [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II), con diclorometano [95464-05-4] (138,7 mg, 0,2 mmol) contenido en un matraz de fondo redondo de 50 ml se le añadió una solución de agua al 30 % (v/v) en 1,2-dimetoxietano (12 ml) y una barra agitadora magnética. El recipiente de reacción se equipó con un condensador de reflujo, se introdujo en un baño de aceite a temperatura ambiente, y el sistema se sometió a 10 ciclos de evacuación/atmósfera de N₂ mientras se agitaba rápidamente. La reacción rápidamente agitada, en atmósfera de N₂, se calentó a una temperatura de baño de aceite de 85 °C durante 17 h, después se enfrió y se repartió entre salmuera (pH ajustado a 10 con hidróxido sódico acuoso 3 N) y acetato de etilo. El extracto de fase separada se secó (MgSO₄), se purificó por RP-HPLC preparativa. Las fracciones de cromatografía purificada se combinaron y se repartieron entre bicarbonato de sodio acuoso saturado y acetato de etilo. El extracto orgánico se secó (CaSO₄) y se evaporó para proporcionar éster isopropílico del ácido [3-[3-(4-aminometil-fenil)-imidazo[1,2-b]piridazin-6-ilamino]-propil]-metil-carbámico como 19,4 mg de aceite de color amarillo transparente. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ ppm 1,12 (s a, 2 H) 1,17 -1,28 (m, 4 H) 1,84 -1,98 (m, 2 H) 2,90 (s, 2 H) 3,10 - 3,21 (m, 1 H) 3,32 - 3,43 (m, 3 H) 3,88 (s, 2 H) 4,78 - 4,87 (m, 4 H) 6,69 (d, J = 9,60 Hz, 1 H) 7,45 (d, J = 8,34 Hz, 2 H) 7,61 (d, J = 9,60 Hz, 1 H) 7,69 - 7,75 (m, 1 H) 8,12 (dd, J = 8,21, 2,65 Hz, 2 H). RMN ¹³C (100 MHz, METANOL-*d*₄) δ ppm 22,58, 37,39, 40,24, 46,39, 70,29, 110,81, 114,20, 125,95, 126,19, 127,75, 127,85, 128,87, 129,41, 129,65, 129,73, 130,34, 138,67, 141,99, 155,32. LRMS (IEN) m/z 397,3[(M+H)]⁺, calculado para C₂₁H₂₈N₆O₂: 396,50.

5.6.39. Síntesis de 5-(6-Butilamino-imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-indan-1-ona



Parte A. 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona

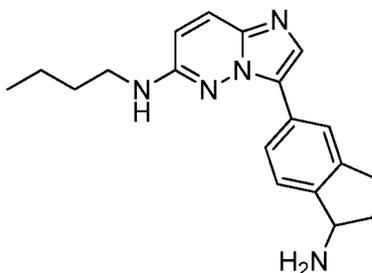


Una mezcla de 5-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona (1,1 g, 5,0 mmol), bis(pinacolato)diboro (1,9 g, 7,5 mmol), acetato potásico (2,5 g, 25 mmol), aducto dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) diclorometano (400 mg, 0,5 mmol) y DMF (25 ml) se mantuvo a 80 °C durante 12 h. La mezcla resultante se dejó enfriar a TA, después se repartió entre acetato de etilo (200 ml) y H₂O (240 ml). Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H₂O y salmuera, después se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró para proporcionar un residuo de color oscuro que se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂) para proporcionar 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 7,96 (s, 1 H), 7,80 - 7,84 (m, 1 H), 7,74 - 7,79 (m, 1 H), 3,13 - 3,20 (m, 2 H), 2,69 - 2,75 (m, 2 H), 1,39 (s, 12 H).

Parte B. 5-(6-Butilamino-imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-indan-1-ona. Una mezcla de 3-bromo-N-butilimidazo[1,2-b]piridazin-6-amina (400 mg, 1,5 mmol), 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona (770 mg, 3,0 mmol), aducto dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) diclorometano (240 mg, 0,30 mmol), fosfato (1,0 g, 4,5 mmol), DME (6 ml) y H₂O (2 ml) se calentó en un recipiente cerrado herméticamente a 80 °C durante 12 h. La reacción se enfrió a TA, después la capa orgánica se separó y se concentró a presión reducida para proporcionar un aceite que se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂) para proporcionar 5-(6-butilamino-imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-indan-1-ona (410 mg, 85 %) en forma de un sólido de color rosa: RMN ¹H (400 MHz,

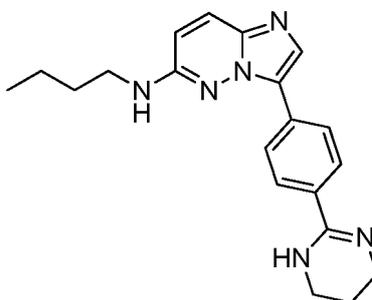
DMSO- d_6) δ ppm 8,52 (s, 1 H), 8,22 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 8,07 (s, 1 H), 7,78 (s, 1 H), 7,65 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 7,17 (t, J = 5,4 Hz, 1 H), 6,75 (d, J = 9,6 Hz, 1 H), 3,22 - 3,42 (m, 3 H), 3,05 - 3,18 (m, 2 H), 2,58 - 2,71 (m, 2 H), 1,58 - 1,73 (m, 2 H), 1,34 - 1,51 (m, 2 H), 0,89 - 1,00 (m, 3 H); CLEM (IEN) m/e 321,2 [(M+H)⁺, calculado para C₁₉H₂₁N₄O 321,2].

5 5.6.40. Síntesis de [3-(1-Amino-indan-5-il)-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]-butil-amina



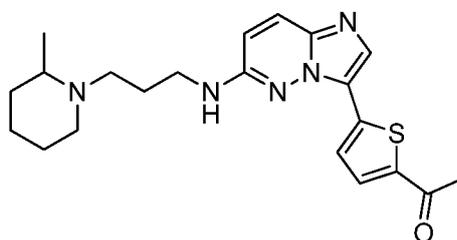
Una mezcla de 5-(6-butilamino-imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-indan-1-ona (50 mg, 0,16 mmol), acetato amónico (500 mg) y metanol (5 ml) se mantuvo a TA durante 5 min, después se trató con cianoborohidruro sódico (500 mg). La mezcla resultante se calentó a 50 °C y se mantuvo 16 h, después se enfrió a TA y se concentró a presión reducida. El residuo se repartió entre acetato de etilo y bicarbonato sódico acuoso saturado. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, después se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron para proporcionar un residuo que se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar [3-(1-amino-indan-5-il)-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]-butil-amina (26 mg, 52 %) en forma de un sólido de color blanco: RMN ¹H (400 MHz, METANOL- d_4) δ ppm 8,22 (s, 1 H), 8,12 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 7,78 (s, 1 H), 7,54 - 7,66 (m, 2 H), 6,72 (d, J = 9,6 Hz, 1 H), 4,77 - 4,83 (m, 1 H), 3,38 (t, J = 7,2 Hz, 2 H), 3,18 - 3,30 (m, 1 H), 3,01 - 3,13 (m, 1 H), 2,59 - 2,73 (m, 1 H), 2,06 - 2,22 (m, 1 H), 1,72 (quin, J = 7,4 Hz, 2 H), 1,43 - 1,57 (m, 2 H), 1,02 (t, J = 7,3 Hz, 3 H); CLEM (IEN) m/e 322,3 [(M+H)⁺, calculado para C₁₉H₂₄N₅ 322,2].

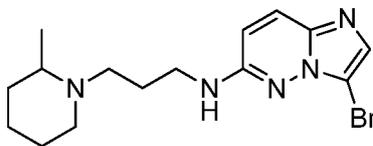
5.6.41. Síntesis de N-butil-3-(4-(1,4,5,6-tetrahidropirimidin-2-il)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina



La solución de metil aluminio (2,0 M en hexano, 0,32 ml, 0,64 mmol) en tolueno (2 ml) se enfrió a 0 °C. Después, a la solución agitada, se le añadió respectivamente, gota a gota propano-1,3-diamina (48 mg, 0,64 mmol) y la solución de 4-(6-(butilamino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)benzoato de metilo (130 mg, 0,4 mmol) en tolueno (1 ml). La reacción resultante se calentó a reflujo a 110 °C durante una noche y después se enfrió a 0 °C. A la solución se le añadió gota a gota agua (0,05 ml), metanol (0,2 ml) y cloroformo (0,2 ml). La mezcla resultante se calentó a reflujo en un baño de vapor durante 15 m, y después se filtró sobre sulfato sódico y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar sal del ácido acético N-butil-3-(4-(1,4,5,6-tetrahidropirimidin-2-il)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina (23,3 mg, rendimiento del 17 %) en forma de un sólido de color blanco: RMN ¹H (METANOL- d_4) δ : 8,42 - 8,56 (m, J = 8,6 Hz, 2H), 7,96 (s, 1H), 7,75 - 7,86 (m, J = 8,6 Hz, 2H), 7,66 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 3,64 (t, J = 5,8 Hz, 4H), 3,41 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 2,16 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 1,94 (s, 5H), 1,73 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 1,42 - 1,58 (m, 2H), 1,02 (t, J = 7,3 Hz, 3H); LRMS(IEN) m/e 349,5 [(M+H)⁺, calculado para C₂₀H₂₄N₆ 349,2].

5 6 42. Síntesis de 1-(5-{6-[3-(2-Metil-piperidin-1-il)-propilamino]-imidazo[1,2-b]piridazin-3-il}-tiofen-2-il)-etanona

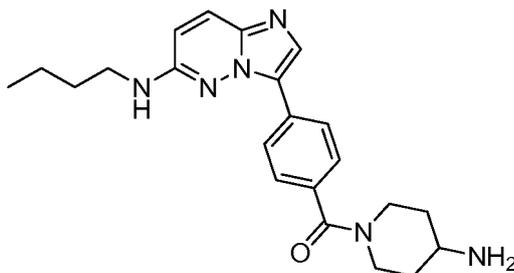
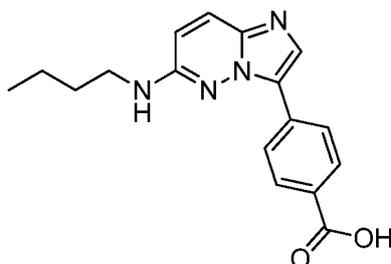


Parte A. 3-bromo-N-(3-(2-metilpiperidin-1-il)propil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina

5 A 400 mg (1,852 mmol) del fluoruro de arilo se les añadieron 1-(3-aminopropil)pirrolidin-2-ona (347 mg, 2,222 mmol), 2 ml de isopropanol y trietilamina (0,52 ml, 3,704 mmol). Esta mezcla se sometió a microondas a 140 °C durante 0,5 h. Se diluyó con EtOAc, se lavó con salmuera y se secó sobre MgSO₄. Se purificó con gel de sílice (ISCO) eluyendo con 0-10 de MeOH/DCM para obtener 486 mg (74 %) de la aril amina.

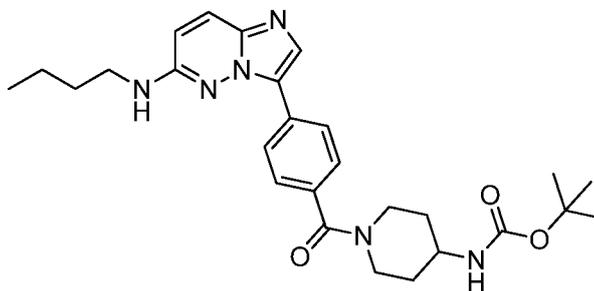
10 Parte B. 1-(5-16-[3-(2-Metil-piperidin-1-il)-propilamino]-imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-tiofen-2-il)-etanolona. La reacción de 3-bromo-N-(3-(2-metilpiperidin-1-il)propil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina con ácido (5-acetiltiofen-2-il)borónico, en la condición de acoplamiento de Suzuki descrito en el ejemplo 5.6.19, proporcionó el compuesto deseado con un rendimiento del 71 %. RMN 1H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,34 (d, J = 6,57 Hz, 3 H) 1,45 - 1,59 (m, 1 H) 1,67 - 1,96 (m, 5 H) 2,13 - 2,31 (m, 2 H) 2,60 (s, 3 H) 2,74 (dd, J = 10,86, 4,80 Hz, 1 H) 2,83 - 2,95 (m, 1 H) 3,11 (s a, 1 H) 3,17 - 3,31 (m, 1 H) 3,34 - 3,46 (m, 1 H) 3,53 - 3,72 (m, 2 H) 6,72 (d, J = 9,85 Hz, 1 H) 7,56 (d, J = 4,04 Hz, 1 H) 7,64 - 7,73 (m, 2 H) 7,94 (s, 1 H); LRMS (IEN) m/e 398,0 [(M + H)⁺, calculado para C₂₁H₂₇N₅OS 397,0].

20 5.6.43. **Síntesis de (4-aminopiperidin-1-il)(4-(6-(butilamino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)fenil)metanona**

Parte A. Ácido 4-(6-(butilamino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)benzoico

25 A la mezcla de 3-bromo-N-butilimidazo[1,2-b]piridazin-6-amina (340 mg, 1,26 mmol), ácido 4-boronobenzoico (210 mg, 1,26 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (44 mg, 0,063 mmol) y carbonato potásico (261 mg, 1,89 mmol) se le añadió 3:1 de acetonitrilo/agua (3 ml). La mezcla resultante se calentó a 145 °C (microondas) durante 800 s. Después, la reacción se filtró y se concentró para proporcionar ácido 4-(6-(butilamino)imidazo[1,2-b]piridazin- 3-il)benzoico (886 mg, rendimiento >100 %) en forma de un sólido de color blanquecino en bruto: LRMS(IEN) m/e 311,2 [(M+H)⁺, calculado para C₁₇H₁₉N₄O₂ 311,2].

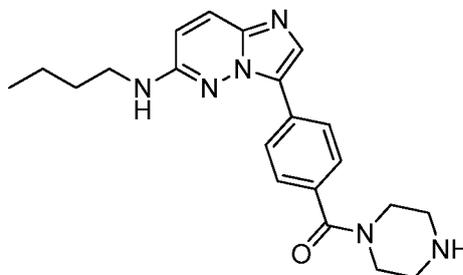
30

Parte B. (1-(4-(6-(Butilamino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)benzoil)piperidin-4-il)carbamato de *terc*-butilo

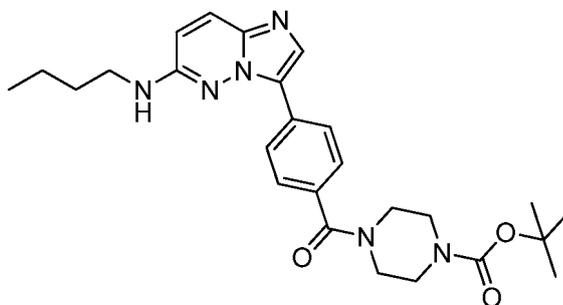
5 La reacción del ácido 4-(6-(butilamino)imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)benzoico (93 mg, 0,3 mmol), piperidin-4-
 ilcarbamato de *terc*-butilo (66 mg, 0,33 mmol), 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (63 mg, 0,33 mmol) y
 diclorometano (3 ml) se mantuvo a temperatura ambiente durante una noche. La solución resultante se purificó por
 HPLC preparativa (neutral) para proporcionar (1-(4-(6-(butilamino)imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)benzoil)piperidin-4-
 10 il)carbamato de *terc*-butilo (76 mg, rendimiento del 52 %) en forma de un sólido de color amarillo: RMN ¹H
 (METANOL-*d*₄) δ: 8,23 - 8,43 (m, J = 8,3 Hz, 2H), 7,85 (s, 1H), 7,63 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 7,45 - 7,56 (m, 2H), 6,68 -
 6,87 (m, 1H), 4,55 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 3,82 (s a, 1H), 3,59 - 3,72 (m, 1H), 3,35 - 3,48 (m, 4H), 3,19 (d, J = 15,2 Hz,
 2H), 1,92 - 2,17 (m, 1H), 1,90 (s a, 1H), 1,72 (m, 2H), 1,35 - 1,59 (m, 13H), 1,01 (t, J = 7,3 Hz, 3H); LRMS(IEN) m/e
 493,3 [(M+H)⁺, calculado para C₂₇H₃₇N₆O₃ 493,3].

15 Parte C. (4-aminopiperidin-1-il)(4-(6-(butilamino)imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)fenil)metanona. La solución de (1-(4-(6-
 (butilamino)imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)benzoil)piperidin-4-il)carbamato de *terc*-butilo (47 mg, 0,1 mmol) se enfrió a
 0 °C y se trató con cloruro de acetilo (225 mg, 2,86 mmol). La reacción se mantuvo a temperatura ambiente durante
 una noche. La solución resultante se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa
 (neutral) para proporcionar sal del ácido acético (4-aminopiperidin-1-il)(4-(6-(butilamino)imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-
 20 il)fenil)metanona (34 mg, rendimiento del 79 %) en forma de un sólido de color blanco: RMN ¹H (METANOL-*d*₄) δ:
 8,17 - 8,42 (m, J = 8,3 Hz, 2H), 7,86 (s, 1H), 7,63 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,48 - 7,57 (m, J = 8,6 Hz, 2H), 6,74 (d, J = 9,6
 Hz, 1H), 3,36 - 3,49 (m, 3H), 1,90 - 1,99 (m, 9H), 1,72 (quin, J = 7,3 Hz, 2H), 1,63 (s a, 2H), 1,44 - 1,55 (m, 2H), 1,01
 (t, J = 7,5 Hz, 3H); LRMS(IEN) m/e 393,2 [(M+H)⁺, calculado para C₂₂H₂₉N₆O 393,2].

25 5.6.44. Síntesis de (4-(6-(butilamino)imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)fenil)(piperazin-1-il)metanona

Parte A. 4-(4-(6-(Butilamino)imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)benzoil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo

30

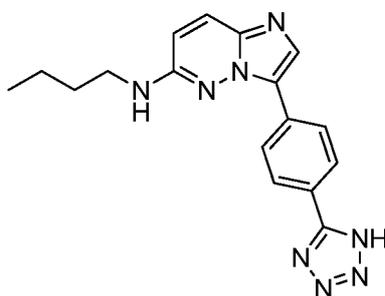


35 La reacción del ácido 4-(6-(butilamino)imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)benzoico (124 mg, 0,4 mmol), piperazin-1-
 carboxilato de *terc*-butilo (82 mg, 0,44 mmol), 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (84 mg, 0,44 mmol) y
 diclorometano (3 ml) se mantuvo a temperatura ambiente durante una noche. La solución resultante se purificó por
 HPLC preparativa (neutral) para proporcionar 4-(4-(6-(butilamino)imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)benzoil)piperazin-1-
 carboxilato de *terc*-butilo (89 mg, rendimiento del 47 %) en forma de un sólido de color amarillo: RMN ¹H

(METANOL- d_4) δ : 8,20 - 8,39 (m, J = 8,3 Hz, 2H), 7,85 (s, 1H), 7,63 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 7,48 - 7,56 (m, 2H), 6,66 - 6,79 (m, 1H), 4,55 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 3,82 (s a, 1H), 3,58 - 3,73 (m, 1H), 3,35 - 3,45 (m, 4H), 3,26 (s a, 1H), 3,17 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 3,10 (s a, 1H), 1,92 - 2,15 (m, 1H), 1,90 (s a, 1H), 1,72 (quin, J = 7,4 Hz, 2H), 1,34 - 1,57 (m, 14H), 1,01 (t, J = 7,3 Hz, 3H); LRMS(IEN) m/e 479,3 [(M+H)⁺, calculado para C₂₆H₃₅N₆O₃ 479,3].

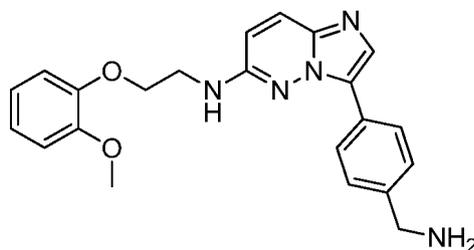
5 Parte B. (4-(6-(butilamino)imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)fenil)(piperazin-1-il)metanona, La solución de 4-(4-(6-(butilamino)imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)benzoil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (65 mg, 0,14 mmol) se enfrió a 0 °C y se trató con cloruro de acetilo (320 mg, 4,07 mmol). La reacción se mantuvo a temperatura ambiente durante una noche. La solución resultante se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (neutral) para proporcionar sal del ácido acético (4-(6-(butilamino)imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)fenil)(piperazin-1-il)metanona (52 mg, rendimiento del 76 %) en forma de un sólido de color blanco: RMN ¹H (METANOL- d_4) δ : 8,34 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,87 (s, 1H), 7,64 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 6,75 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 3,40 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 3,04 (s a, 3H), 1,92 - 2,02 (m, 7H), 1,73 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 1,41 - 1,59 (m, 2H), 1,02 (t, J = 7,3 Hz, 3H); LRMS(IEN) m/e 379,2 [(M+H)⁺, calculado para C₂₁H₂₇O 379,2].

5.6.45. Síntesis de Butil-{3-[4-(1H-tetrazol-5-il)-fenil]-imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il}-amina

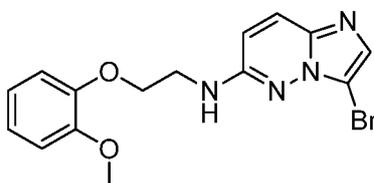


20 A una mezcla de (3-bromo-imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il)-butil-amina (327,5 mg, 1,2 mmol), ácido [[4-(2H-tetrazol-5-il)fenil]borónico [179942-55-3] (287,2 mg, 1,5 mmol), monohidrato tribásico de fosfato potásico [27176-10-9] (564,7 mg, 2,5 mmol) y complejo [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II), con diclorometano [95464-05-4] (103,7 mg, 0,1 mmol) contenido en un matraz de fondo redondo de 50 ml se le añadió una solución de 30 % (v/v) de agua en 1,2-dimetoxietano (20 ml) y una barra agitadora magnética. El recipiente de reacción se equipó con un condensador de reflujo, se introdujo en un baño de aceite a temperatura ambiente, y el sistema se sometió a 10 ciclos de evacuación/atmósfera de N₂ mientras se agitaba rápidamente. La reacción en atmósfera de N₂, agitada rápidamente, se calentó a una temperatura de baño de aceite de 85 °C durante 17 h, después se enfrió, se diluyó con metanol, se filtró y se sometió a cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, eluyendo con ácido acético al 1 % en metanol al 10 % (v/v)/acetato de etilo) para aislar un sólido de color castaño que se recristalizó en 2-propanol en ebullición para producir 101,7 mg de butil-{3-[4-(1H-tetrazol-5-il)-fenil]-imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il}-amina en forma de un polvo blanquecino, pf. 270-271 °C. RMN ¹H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,98 (t, J = 7,06 Hz, 3 H) 1,38 - 1,53 (m, 2 H) 1,59 - 1,73 (m, 2 H) 3,34 (d, J = 5,51 Hz, 2 H) 6,75 (d, J = 9,48 Hz, 1 H) 7,17 (s a, 1 H) 7,79 (d, J = 9,04 Hz, 1 H) 8,06 (s a, 1 H) 8,12 (m, J = 7,72 Hz, 2 H) 8,47 (m, J = 7,72 Hz, 2 H). RMN ¹³C (100 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 13,63, 19,77, 30,02, 40,66, 112,49, 122,39, 125,43, 125,65, 126,80, 130,59, 131,70, 153,44. LRMS (IEN) m/z 335,1 [(M+H)⁺, calculado para C₁₇H₁₈N₈: 334,39.

5.6.46. Síntesis de [3-(4-Aminometil-fenil)-imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]-[2-(2-metoxi-fenoxi)-etil]-amina



40 Parte A. (3-Bromo-imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il)-[2-(2-metoxi-fenoxi)-etil]-amina



Una mezcla de 3-bromo-6-cloroimidazo[1,2-*b*]piridazina (232 mg, 1 mmol) y 2-(2-metoxi-fenoxi)-etilamina (2 g, 12 mmol) se calentó en un microondas a 160 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se sometió a ISCO (columna de 40 gramos, DCM 3 min, después MEOH al 0-10 % en DCM durante 30 min) para dar el producto (160 mg). LRMS (IEN) *m/z* 363 y 365, 1[(M+H)⁺], calculado para C₁₅H₁₅BrN₄O₂: 363,22.

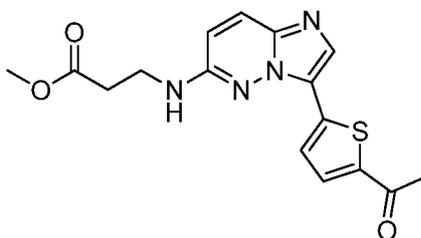
5

Parte B. [3-(4-Aminometil-fenil)-imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]-[2-(2-metoxi-fenoxi)-etil]-amina

Una mezcla de ((3-bromoimidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il)-[2-(2-metoxi-fenoxi)-etil]-amina (75 mg, 0,21 mmol), clorhidrato del ácido (4-aminometilfenil)borónico (51 mg, 0,27 mmol), K₂CO₃ (87 mg, 0,63 mmol) y diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (7,4 mg, 0,011 mmol) en MeCN/agua (3,2 ml/0,8 ml) se calentó en un microondas a 150 °C durante 15 min. La mezcla de reacción se diluyó con MeOH (3 ml) y se filtró. El filtrado se sometió a HPLC preparativa para dar el compuesto del título como sal AcOH (59,6 mg). RMN ¹H (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ ppm 1,93 (s, 3 H) 3,76 - 3,83 (m, 5 H) 4,13 (s, 2 H) 4,26 (t, J = 5,56 Hz, 2 H) 6,77 (d, J = 9,60 Hz, 1 H) 6,85 - 6,99 (m, 4 H) 7,51 (d, J = 8,34 Hz, 2 H) 7,65 (d, J = 9,60 Hz, 1 H) 7,79 (s, 1 H) 8,21 (d, J = 8,34 Hz, 2 H). LRMS (IEN) *m/z* 390,2 [(M+H)⁺], calculado para C₂₂H₂₈N₅O₂: 389,46.

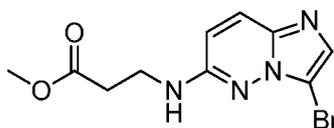
15

5.6.47. Síntesis de éster metílico del ácido 3-[3-(5-acetil-tiofen-2-il)-imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-ilamino]-propiónico



20

Parte A. 3-((3-Bromoimidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il)amino)propanoato de metilo



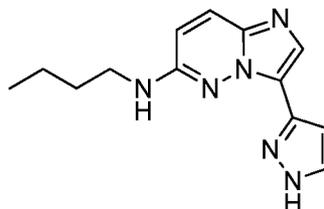
25

La alquilación del fluoruro de arilo con 3-aminopropanoato de metilo se realizó siguiendo el procedimiento del desplazamiento de amina descrito en el ejemplo 5.6.42.

Parte B. Éster metílico del ácido 3-[3-(5-acetil-tiofen-2-il)-imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-ilamino]-propiónico. Después, el 3-((3-bromoimidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il)amino)propanoato de metilo se sometió a reacción de acoplamiento de Suzuki con ácido (5-acetil-tiofen-2-il)borónico como se describe en el ejemplo 5,6,19. Sin embargo, para esta reacción, se usó trietilamina como la base regular (K₂CO₃). El producto deseado se obtuvo con un rendimiento del 79 %. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 2,62 - 2,65 (m, 3 H) 2,88 (t, J = 5,94 Hz, 2 H) 3,77 (s, 3 H) 3,88 (t, J = 5,68 Hz, 2 H) 7,06 (d, J = 9,85 Hz, 1 H) 7,70 (d, J = 4,04 Hz, 1 H) 7,77 (d, J = 4,04 Hz, 1 H) 8,15 (s, 1 H) 8,33 (d, J = 9,85 Hz, 1 H); LRMS (IEN) *m/e* 345,0 [(M + H)⁺], calculado para C₁₆H₁₆N₄O₈S 344,0].

35

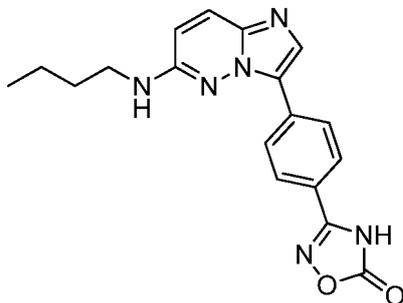
5.6.48. Síntesis de *N*-butil-3-(1H-pirazol-3-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-amina:



40

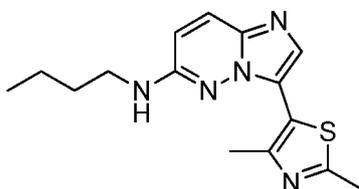
Una mezcla de 3-bromo-6-(butilamino)imidazo[1,2-*b*]piridazina (100 mg, 0,38 mmol), ácido (1H-pirazol-4-il)borónico (45 mg, 0,38 mmol), PdCl₂(PPh₃)₂ (10 mg, 0,014 mmol) y carbonato potásico (98 mg, 0,71 mmol) se disolvió en CH₃CN (3 ml) y agua (1,5 ml). La reacción se calentó a 140 °C durante 30 min en el microondas. El catalizador se retiró por filtración en celite, después el filtrado se concentró y se purificó por HPLC Prep (neutral) para dar sal acetato de *N*-butil-3-(1H-pirazol-3-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-amina en forma de un sólido de color amarillo (1,7 mg, rendimiento del 2 %): RMN ¹H (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ ppm 8,12 (s, 1 H), 7,86 - 7,92 (m, 2 H), 7,30 (d, J = 2,53 Hz, 1 H), 7,17 (d, J = 9,85 Hz, 1 H), 3,47 (t, J = 7,20 Hz, 2 H), 1,75 (quin, J = 7,26 Hz, 2 H), 1,52 (sext, J = 7,43 Hz, 2 H), 1,02 (t, J = 7,33 Hz, 3 H); LRMS (IEN) *m/e* 257,2 [(M + H)⁺], calculado para C₁₃H₁₇N₆ 257,3].

45

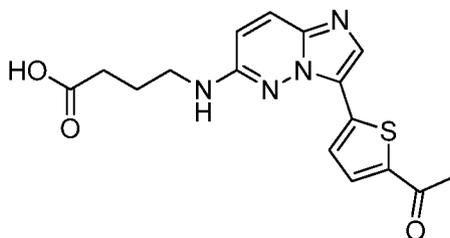
5.6.49. Síntesis de 3-[4-(6-Butilamino-imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-fenil]-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona

- 5 A una mezcla de 3-(4-bromofenil)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona [16672-19-8] (502,7 mg, 2,1 mmol), acetato potásico [127-08-2] (615,4 mg, 6,3 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5' -octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) [73183-34-3] (582,6 mg, 2,3 mmol) y complejo [1,1'-bis(difenilfosfino) ferroceno] dicloropaladio (II), con diclorometano [95464-05-4] (53,4 mg, 0,1 mmol) se le añadió dimetilsulfóxido anhidro. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 17 h, después se vertió en agua agitada para precipitar el producto. Se aisló 3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona en bruto por filtración, se lavó con agua, se dejó secar y se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LRMS (IEN) m/z 287,3 [(M-H)]⁻, calculado para C₁₄H₁₇BN₂O₄: 288,11.

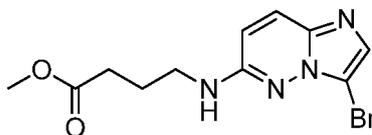
- 15 Siguiendo las condiciones de acoplamiento de Suzuki descritas en el ejemplo 5.6.45 a partir de (3-bromoimidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il)-butil-amina (213,1 mg, 0,8 mmol) y 3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (308,2 mg, 1,1 mmol) para proporcionar 70,9 mg de 3-[4-(6-butilamino-imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-fenil]-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona en forma de un polvo cristalino de color blanco, pf. 253-254 °C (desc.). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,96 (t, J = 7,33 Hz, 3 H) 1,44 (sext, J = 7,38 Hz, 2 H) 1,65 (quin, J = 7,26 Hz, 2 H) 3,26 - 3,35 (m, 2 H) 6,75 (d, J = 9,85 Hz, 1 H) 7,15 (t, J = 5,31 Hz, 1 H) 7,77 (d, J = 9,60 Hz, 1 H) 7,88 (m, J = 8,84 Hz, 2 H) 8,05 (s, 1 H) 8,44 (m, J = 8,59 Hz, 2 H). RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 13,73, 19,89, 20 30,15, 40,81, 112,82, 120,91, 125,38, 125,50, 126,11, 131,05, 133,01, 137,80, 153,62, 157,06, 159,94. LRMS (IEN) m/z 351,2 [(M+H)]⁺, calculado para C₁₈H₁₈N₆O₂: 350,38.

5.6.50. Síntesis de *N*-butil-3-(2,4-dimetiltiazol-5-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-amina:

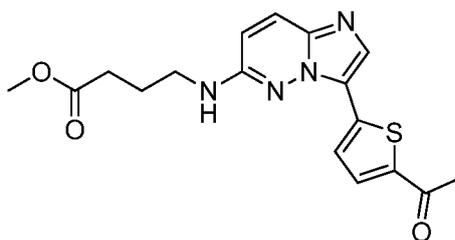
- 25 Usando las condiciones de acoplamiento de Suzuki descritas en el ejemplo 5.6.48, se proporcionó el compuesto del título con un rendimiento del 16 % en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ ppm 7,59 - 7,69 (m, 2 H), 6,70 - 6,74 (m, 1 H), 3,39 (t, J = 7,20 Hz, 2 H), 2,70 (s, 3 H), 2,57 (s, 3 H), 1,67 - 1,75 (m, 2 H), 30 1,45 - 1,54 (m, 2 H), 1,01 (t, J = 7,45 Hz, 3 H); LRMS (IEN) m/e 302,2 [(M + H)]⁺, calculado para C₁₅H₂₀N₅S 302,4].

5.6.51. Síntesis de ácido 4-[3-(5-acetil-tiofen-2-il)-imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-ilamino]-butírico

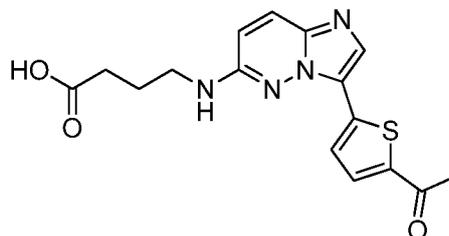
35

Parte A. 4-((3-Bromoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)butanoato de etilo

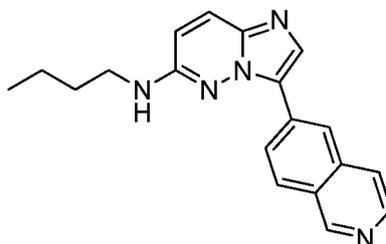
- 5 La alquilación del fluoruro de arilo con 4-aminobutanoato de etilo se procedió en las condiciones descritas en el ejemplo 5.6.46 para proporcionar el compuesto del título.

Parte B. 4-((3-(5-Acetil-tiofen-2-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)butanoato de etilo

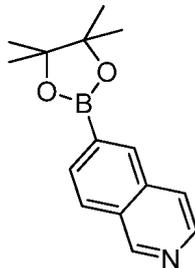
- 10 El 4-((3-bromoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)butanoato de etilo se sometió a acoplamiento de Suzuki con ácido (5-acetil-tiofen-2-il)borónico, usando trietilamina como la base y el procedimiento descrito en ejemplo 5.6.19 para dar un rendimiento del 74 % del producto.

Parte C. Ácido 4-[3-(5-acetil-tiofen-2-il)-imidazo[1,2-b]piridazin-6-ilamino]-butírico

- 20 A 200 mg (0,566 mmol) de este éster se le añadieron LiOH.H₂O (71,4 mg, 1,700 mmol), 10 ml de THF y 3 ml de agua y después se agitó a ta durante 4 h. La mezcla de reacción se acidificó a pH de aproximadamente 3, y el producto se extrajo con EtOAc. Los disolventes orgánicos se lavaron con salmuera y se secaron sobre MgSO₄. Se concentraron para obtener 148 mg (76 %) del producto deseado. No se requirió purificación. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ ppm 2,60 (s, 3 H) 2,73 (t, J = 6,73 Hz, 2 H) 3,68 (t, J = 6,73 Hz, 2 H) 4,23 (s, 2 H) 7,26 (d, J = 9,92 Hz, 1 H) 7,67 (d, J = 8,16 Hz, 2 H) 7,99 (d, J = 9,70 Hz, 1 H) 8,27 (s, 1 H); LRMS (IEN) m/e 345,0 [(M + H)⁺, calculado para C₁₆H₁₆N₄O₈S 344,0].

5.6.52. Síntesis de Butil-(3-isoquinolin-6-il-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)-amina

30

Parte A. 6-(4,4,5,5-Tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-isoquinolina

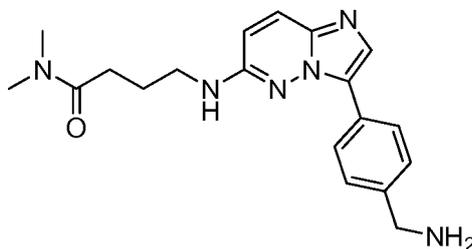
5 Una mezcla de 6-bromoisoquinolina (208 mg, 1 mmol), bis(pinacolato)diboro (279 mg, 1,1 mmol), KOAc (323 mg, 3,3 mmol) y Pd(dppf)₂Cl₂ (73 mg, 0,1 mmol) en DMSO (3 ml) se calentó en un microondas durante 10 min a 160 °C. La mezcla se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (4 x 20 ml). El EtOAc combinado se lavó con agua (15 ml) y salmuera (15 ml) después se secó (Na₂SO₄). El disolvente se retiró para dar el compuesto del título que se usó directamente para la siguiente etapa.

10

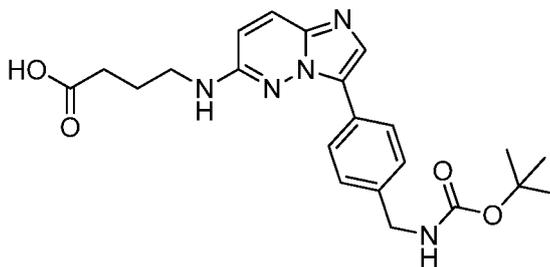
Parte B. Butil-(3-isoquinolin-6-il-imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il)-amina. Una mezcla de (3-bromo-imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il)-butil-amina (100 mg, 0,37 mmol), 6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-isoquinolina (de la parte A, ~1 mmol), K₂CO₃ (153 mg, 1,11 mmol) y diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (13 mg, 0,019 mmol) en MeCN/agua (4 ml/1 ml) se calentó en un microondas a 150 °C durante 15 min. La capa de agua se retiró y la mezcla de reacción se diluyó con MeCN (3 ml) y se filtró. El filtrado se sometió a HPLC preparativa para dar el compuesto del título (80,8 mg). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,03 (t, J = 7,33 Hz, 3 H) 1,53 (dc, J = 14,97, 7,39 Hz, 2 H) 1,74 - 1,81 (m, 2 H) 3,48 - 3,54 (m, 2 H) 4,58 (t, J = 5,05 Hz, 1 H) 6,54 (d, J = 9,60 Hz, 1 H) 7,68 (d, J = 5,56 Hz, 1 H) 7,75 (d, J = 9,60 Hz, 1 H) 8,01 - 8,05 (m, 2 H) 8,25 (dd, J = 8,72, 1,64 Hz, 1 H) 8,55 (d, J = 5,81 Hz, 1 H) 8,86 (s, 1 H) 9,25 (s, 1 H). LRMS (IEN) *m/z* 318,2 [(M+H)]⁺, calculado para C₁₉H₁₉N₅: 317,40.

15

20

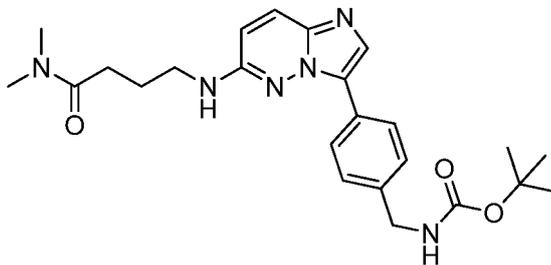
5.6.53. Síntesis de 4-[3-(4-Aminometil-fenil)-imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-ilamino]-*N,N*-dimetil-butiramida

25 Parte A. Ácido 4-((3-(4-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il)amino)butanoico



30 El 4-((3-bromoimidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il)amino)butanoato de etilo se sometió a acoplamiento de Suzuki con ácido *N*-Boc-bencil amina borónico, usando 4,0 equivalentes de K₂CO₃ como la base y el procedimiento descrito en ejemplo 5.6.19 para dar el compuesto del título.

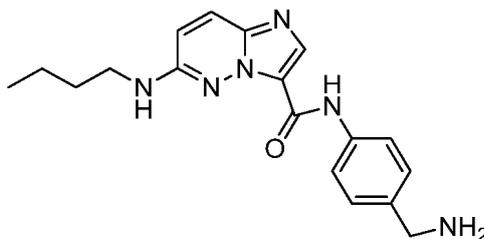
Parte B. 4-(6-((4-(dimetilamino)-4-oxobutil)amino)imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)bencilcarbamato de *terc*-butilo



- 5 El ácido carboxílico se hizo reaccionar con dimetilamina, en las condiciones de acoplamiento de amida regular para proporcionar el producto al 59 %.

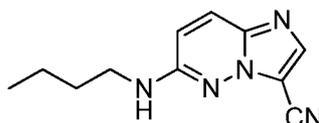
Parte C. 4-[3-(4-Aminometil-fenil)-imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-ilaminol-*N,N*-dimetil-butiramida. La amida purificada (20,4 mg, 0,045 mmol) se disolvió en 2 ml de DCM y se añadieron 3 ml de TFA y se agitó durante 2 h. Se concentró para dar un rendimiento del 100 % (21 mg) de sal TFA del producto del título. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ ppm 2,01 (quin, J = 7,06 Hz, 2 H) 2,52 (t, J = 7,39 Hz, 2 H) 2,93 (s, 3 H) 3,05 (s, 3 H) 3,46 (t, J = 6,84 Hz, 2 H) 4,24 (s, 2 H) 7,26 (d, J = 9,70 Hz, 1 H) 7,68 (d, J = 8,16 Hz, 2 H) 7,99 (d, J = 9,92 Hz, 1 H) 8,22 (d, J = 8,38 Hz, 2 H) 8,26 (s, 1 H); LRMS (IEN) m/e 353,0 [(M + H)⁺, calculado para C₁₉H₂₄N₆O 352,0].

- 15 5.6.54. Síntesis de *N*-(4-(aminometil)fenil)-6-(butilamino)imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-carboxamida:



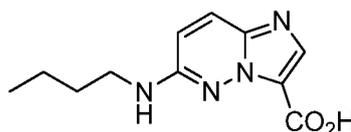
Parte A. 6-(butilamino)imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-carbonitrilo:

20



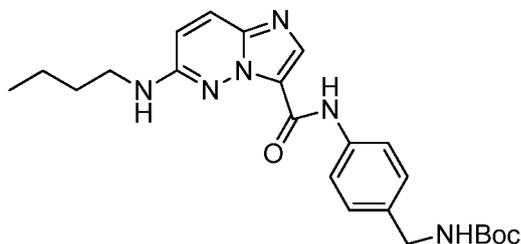
- 25 Una solución de 6-(butilamino)imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-bromuro (820 mg, 2,34 mmol), NaCN (137 mg, 2,8 mmol), CuI (45 mg, 0,23 mmol), KI (78 mg, 0,47 mmol) y *N1,N2*-dimetiletano-1,2-diamina (0,25 ml, 2,34 mmol) en tolueno (3 ml) se agitó a 110 °C durante 12 h. La reacción se enfrió, se concentró, se recogió con EtOAc y agua, se extrajo y se secó la capa orgánica con MgSO₄. La capa orgánica se concentró y se purificó por ISCO (MeOH al 0-5 %/DCM) para dar 6-(butilamino)imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-carbonitrilo en forma de un sólido de color amarillo claro (460 mg, rendimiento del 92 %). LRMS (IEN) m/e 216,1 [(M + H)⁺, calculado para C₁₁H₁₄N₅ 216,3].

- 30 Parte B. Ácido 6-(butilamino)imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-carboxílico:



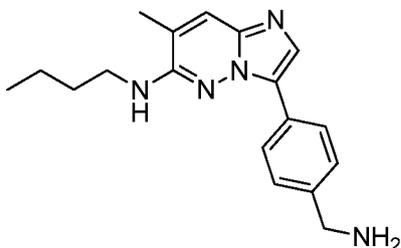
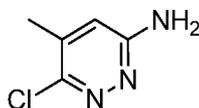
- 35 Una solución de 6-(butilamino)imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-carbonitrilo (250 mg, 1,16 mmol) en solución acuosa al 10 % de NaOH (15 ml) se calentó a reflujo durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se neutralizó a pH = 5-7 usando HCl 1 N, se extrajo con DCM, se secó y se concentró para dar ácido 6-(butilamino)imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-carboxílico en forma de un sólido de color blanco (150 mg, 60 %). LRMS (IEN) m/e 235,1 [(M + H)⁺, calculado para C₁₁H₁₅N₄O₂ 235,3].

40

Parte C. 4-(6-(Butilamino)imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-carboxamido)bencilcarbamato de *terc*-butilo:

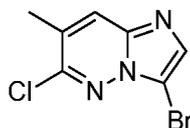
- 5 A una solución de ácido 6-(butilamino)imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-carboxílico (150 mg, 0,64 mmol) en CH₃CN (1 ml) se le añadieron reactivo de BOP (567 mg, 1,28 mmol), trietil amina (0,26 ml, 1,92 mmol) y 4-aminobencil-carbamato de *terc*-butilo (143 mg, 0,64 mmol). La reacción se agitó durante una noche. Después, la reacción se purificó por cromatografía en columna ISCO sobre gel de sílice (MeOH al 10%/DCM) para dar 4-(6-(butilamino)imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-carboxamido)bencilcarbamato de *terc*-butilo en forma de un sólido de color blanco (280 mg, rendimiento del 100 %). Además, se purificaron 20 mg mediante HPLC prep. (neutral) para proporcionar 4-(6-(butilamino)imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-carboxamido)bencilcarbamato de *terc*-butilo (5 mg) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ ppm 8,10 (s, 1 H), 7,76 (d, J = 9,70 Hz, 1 H), 7,67 (d, J = 8,38 Hz, 2 H), 7,32 (d, J = 8,38 Hz, 2 H), 6,90 (d, J = 9,70 Hz, 1 H), 4,62 (s, 1 H), 4,24 (s, 2 H), 3,47 (t, J = 7,28 Hz, 2 H), 1,79 (t, J = 7,39 Hz, 2 H), 1,46 - 1,57 (m, 10 H), 1,02 (t, J = 7,39 Hz, 3 H); LRMS (IEN) m/e 439,9 [(M + H)⁺, calculado para C₂₃H₃₁N₆O₃ 439,5].

- 10 Parte D. *N*-(4-(aminometil)fenil)-6-(butilamino)imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-carboxamida. A una solución de 4-(6-(butilamino)imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-carboxamido)bencilcarbamato de *terc*-butilo (230 mg, 0,53 mmol) en metanol (15 ml) se le añadió gota a gota cloruro de acetilo (0,37 ml, 5,25 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante una noche, se concentró y se purificó por HPLC Prep (neutral) para dar *N*-(4-(aminometil)fenil)-6-(butilamino)imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-carboxamida (25 mg, rendimiento del 20 %). RMN ¹H (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ ppm 8,54 (s, 1 H), 8,11 (s, 1 H), 7,80 (d, J = 8,38 Hz, 2 H), 7,77 (d, J = 9,92 Hz, 1 H), 7,50 (d, J = 8,38 Hz, 2 H), 6,92 (d, J = 9,70 Hz, 1 H), 4,12 (s, 2 H), 3,48 (t, J = 7,17 Hz, 2 H), 1,79 (quin, J = 7,33 Hz, 2 H), 1,55 (dc, J = 15,02, 7,41 Hz, 2 H), 1,02 (t, J = 7,39 Hz, 3 H); LRMS (IEN) m/e 339,2 [(M + H)⁺, calculado para C₁₈H₂₃N₆O 339,4].

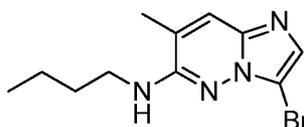
5.6.55. Síntesis de [3-(4-Aminometil-fenil)-7-metil-imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]-butil-amina30 Parte A. 6-Cloro-5-metil-piridazin-3-ilamina

- 35 Una mezcla de 3,6-dicloro-4-metilpiridazina (1,35 g, 8,28 mmol) y 2,4-dimetoxibencilamina (11,1 g, 66,3 mmol) en *i*-PrOH (5 ml) se calentó en un microondas a 100 °C durante 50 min. (30 +20 min). La mezcla se concentró y el residuo se sometió a ISCO (columna de 120 g, hexano 5 min, EtOAc al 0-55 % en hexano durante 90 min para dar (6-cloro-5-metil-piridazin-3-il)-(2,4-dimetoxi-bencil)-amina (680 mg) más el análogo de 6-metilo (320 mg).

- 40 A una solución de (6-cloro-5-metil-piridazin-3-il)-(2,4-dimetoxi-bencil)-amina de lo anterior (680 mg) en DCM (8 ml) se le añadió TFA (8 ml). La solución resultante se dejó en reposo durante una noche. La mezcla se concentró para dar el compuesto del título que se usó directamente para la siguiente etapa.

Parte B. 3-Bromo-6-cloro-7-metil-imidazo[1,2-*b*]piridazina

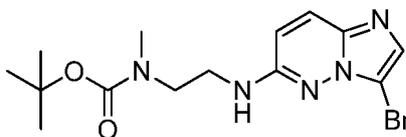
- 5 Una mezcla de 6-cloro-5-metil-piridazin-3-ilamina de la Parte A (~ 2,3 mmol) y una solución acuosa de cloroacetaldehído (agua al 50 %, 880 ul, ~7 mmol) en *n*-BuOH se calentó a reflujo durante una noche. Después de enfriar a ta, la mezcla se diluyó con MeOH (15 ml) y se filtró. El filtrado se concentró y se trató con Et₂O (15 ml). El producto sólido se recogió por filtración.
- 10 A una suspensión del producto anterior en AcOH (6 ml) se le añadió lentamente Br₂ (358 ul, 6,96 mmol) a ta. La mezcla resultante se agitó a ta durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se suspendió en Et₂O (80 ml) y se agitó durante una noche. El producto sólido (~800 mg) se recogió por filtración y se usó directamente para la siguiente etapa.
- 15 Parte C. (3-Bromo-7-metil-imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il)-butil-amina



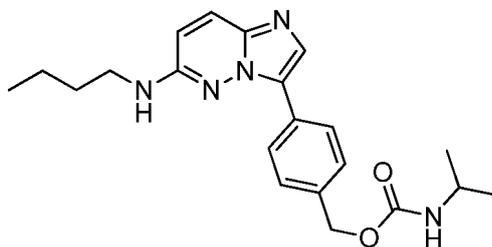
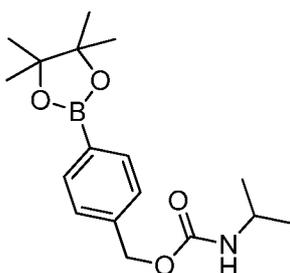
- 20 A la 3-bromo-6-cloro-7-metil-imidazo[1,2-*b*]piridazina de la Parte B se le añadió *n*-BuNH₂ (10 ml). La mezcla se calentó en un microondas a 160 °C durante 60 min (30 +30 min). La mezcla se concentró y el residuo se sometió a ISCO (columna de 40 g, hexano 3 min, EtOAc al 0-100 % en hexano durante 25 min el EtOAc 10 min.) para dar el compuesto del título (348 mg). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 0,97 (t, *J*=7,39 Hz, 3 H) 1,29 - 1,50 (m, 2 H) 1,61 - 1,71 (m, 2 H) 2,14 (s, 3 H) 3,44 (c, *J*=6,62 Hz, 2 H) 4,39 (s a, 1 H) 7,34 (s, 1 H) 7,37 (s, 1 H). LRMS (IEN) *m/z* 283 y 285[(*M*+*H*)]⁺, calculado para C₁₁H₁₅BrN₄: 283,17.

- 25 Parte D. [3-(4-Aminometil-fenil)-7-metil-imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]-butil-amina. Una mezcla de (3-bromo-7-metil-imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il)-butil-amina (115 mg, 0,41 mmol), clorhidrato del ácido (4-aminometilfenil)borónico (99,9 mg, 0,53 mmol), K₂CO₃ (170 mg, 1,23 mmol) y diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (14,4 mg, 0,021 mmol) en MeCN/agua (3,2 ml/0,8 ml) se calentó en un microondas a 150 °C durante 15 min. La mezcla de reacción se diluyó con MeCN y se filtró. El filtrado se sometió a HPLC preparativa para dar el compuesto del título como sal AcOH (66,5 mg). RMN ¹H (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ ppm 1,01 (t, *J*=7,39 Hz, 3 H) 1,42 - 1,52 (m, 2 H) 1,73 (t, *J*=7,28 Hz, 2 H) 2,23 (s, 3 H) 3,41 (t, *J*=7,28 Hz, 2 H) 4,16 (s, 2 H) 7,44 (s, 1 H) 7,52 (d, *J*=8,38 Hz, 2 H) 7,75 (s, 1 H) 8,25 (d, *J*=8,38 Hz, 2 H) 8,54 (s, 1 H). LRMS (IEN) *m/z* 310,2 [(*M*+*H*)]⁺, calculado para C₁₈H₂₃N₅: 309,42.

- 35 **5.6.56. Síntesis de éster *terc*-butílico del ácido [2-(3-bromo-imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-ilamino)-etil]-metil-carbámico**



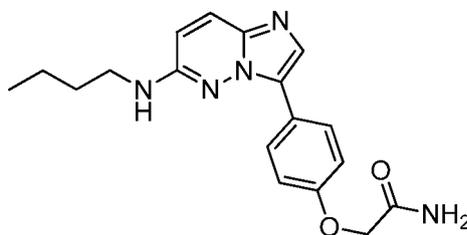
- 40 Una solución de 3-bromo-6-fluoro-imidazo[1,2-*b*]piridazina (1,4 g, 6,3 mmol), éster *terc*-butílico del ácido *N*-(2-aminoetil)-*N*-metilcarbámico [121492-06-6] (961 mg, 5,5 mmol) y base de Hunig [7087-68-5] (1,1 ml, 6,4 mmol) en 2-propanol (28 ml) se calentó a reflujo durante 4 días, se dejó enfriar, se precargó sobre gel de sílice y se sometió a cromatografía ultrarrápida (gel de sílice eluyendo con 10 % (v/v) de metanol/acetato de etilo). El producto sólido, de color amarillo claro, aislado, se recrystalizó (acetato de etilo/heptano) para producir 1,2 g de éster *terc*-butílico del ácido [2-(3-bromo-imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-ilamino)-etil]-metil-carbámico en forma de un polvo de color blanco, pf. 128-129 °C. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm (rotámeros presentes) 1,16 (s, 6 H) 1,33 (s a, 3 H) 2,84 (s, 2 H) 2,90 (s a, 1 H) 3,34 - 3,44 (m, 3 H) 3,45 - 3,52 (m, 1 H) 6,68 (d, *J*=9,60 Hz, 1 H) 7,31 (s a, 1 H) 7,49 (s, 1 H) 7,72 (d, *J*=9,35 Hz, 1 H). RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 28,22, 28,45, 34,02, 35,07, 39,02, 39,97, 46,23, 47,06, 78,52, 78,87, 99,57, 113,35, 125,92, 130,80, 137,01, 154,37, 155,39. LRMS (IEN) *m/z* 370,1/372,1 [(*M*+*H*)]⁺, calculado para C₁₄H₂₀BrN₅O₂: 370,25.

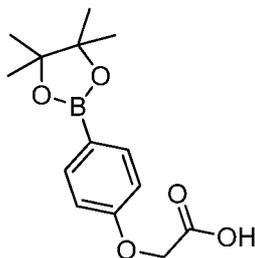
5.6.57. Síntesis de 4-(6-butilamino-imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-bencil éster del ácido isopropil-carbámico5 Parte A. 4-(4,4,5,5-Tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-bencil éster del ácido isopropil-carbámico

10 A una solución de [4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-metanol (2,34 g, 10 mmol) y piridina (890 μ l, 11 mmol) en THF (50 ml) a ta se le añadió gota a gota una solución de cloroformato de 4-nitrofenilo (2,22 g, 11 mmol) en THF (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta durante una noche. El precipitado se retiró mediante filtración. El filtrado se concentró para dar el compuesto deseado (4,2 g, puede contener algo de sal HCl piridina).

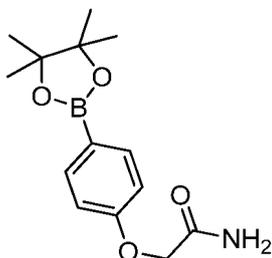
15 A una solución del producto anterior (400 mg, 1 mmol) en THF (3 ml) se le añadió isopropil amina (1,5 ml). La mezcla se agitó a ta durante 3 h, después se concentró para dar el compuesto del título. LRMS (IEN) m/z 320,2 [(M+H)]⁺, calculado para C₁₇H₂₆BNO₄: 319,21

20 Parte B. 4-(6-Butilamino-imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-bencil éster del ácido isopropil-carbámico. Una mezcla de (3-bromo-imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il)-butil-amina (50 mg, 0,19 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-bencil éster del ácido isopropil-carbámico (de la parte A, ~0,5 mmol), K₂CO₃ (77 mg, 0,56 mmol) y diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (6,5 mg, 0,01 mmol) en MeCN/agua (2 ml/0,5 ml) se calentó en un microondas a 140 °C durante 10 min. La reacción se repitió con la otra mitad del éster borónico de la Parte A. Las dos reacciones se combinaron para la purificación. La capa de agua se retiró y la mezcla de reacción se diluyó con MeCN (3 ml) y se filtró. El filtrado se sometió a HPLC preparativa para dar el compuesto del título (100 mg). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,00 (t, *J*=7,39 Hz, 3 H) 1,19 (d, *J*=6,62 Hz, 6 H) 1,43 - 1,52 (m, 2 H) 1,66 - 1,73 (m, 2 H) 3,41 (td, *J*=7,06, 5,73 Hz, 2 H) 3,87 (d, *J*=6,84 Hz, 1 H) 4,49 (t, *J*=5,29 Hz, 1 H) 5,14 (m, 1 H) 6,45 (d, *J*=9,70 Hz, 1 H) 7,46 (d, *J*=8,16 Hz, 2 H) 7,66 (d, *J*=9,48 Hz, 1 H) 7,81 (s, 1 H) 8,14 (d, *J*=8,38 Hz, 2 H). LRMS (IEN) m/z 382,2 [(M+H)]⁺, calculado para C₂₁H₂₇N₅O₂: 381,48.

30 5.6.58. Síntesis de 2-[4-(6-Butilamino-imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-fenoxi]-acetamida

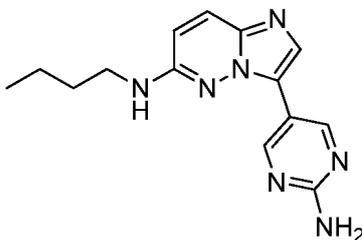
Parte A. Ácido 2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)acético

5 A 135 mg (0,441 mmol) del éster disponible en el mercado, se le añadieron 99 mg (1,765 mmol) de KOH y 8 ml de una solución 3:1 de MeOH/H₂O y se agitó durante 2 h a ta. El pH se ajustó a 4 usando una solución 2 M de HCl. Se realizaron tres extracciones usando EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera y se secó sobre MgSO₄. Se filtró y los disolventes se evaporaron para obtener 72 mg (59 %) del ácido carboxílico deseado.

10 Parte B. 2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)acetamida

15 A los 72 mg de ácido carboxílico se le añadieron 8 ml (exceso) de SOCl₂ y se agitó a ta durante 2 h y después se concentró a sequedad. Al intermedio de cloruro de ácido sólido obtenido, se le añadieron lentamente 2,6 ml de una solución 0,5 M de NH₃/dioxano y se agitó durante otras 2 h. La mezcla de reacción se concentró para obtener la amida primaria deseada.

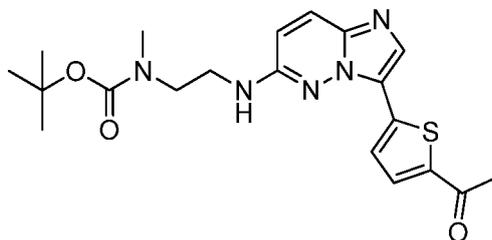
20 Parte C. 2-[4-(6-Butilamino-imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-fenoxi-acetamida. El acoplamiento de Suzuki del éster borónico y el bromuro de arilo en las mismas condiciones como se describen para el ejemplo 5.6.19 proporcionó el compuesto del título con un rendimiento del 78 %. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ ppm 1,01 (t, *J*=7,45 Hz, 3 H) 1,44 - 1,55 (m, 2 H) 1,65 - 1,76 (m, 2 H) 3,40 (t, *J*=7,20 Hz, 2 H) 4,62 (s, 2 H) 7,15 - 7,25 (m, 3 H) 7,93 (d, *J*=9,85 Hz, 1 H) 8,04 - 8,16 (m, 3 H); LRMS (IEN) *m/e* 340,0 [(*M* + H)⁺], calculado para C₁₈H₂₁N₅O₅ 339,0.

25 5.6.59. **Síntesis de 3-(2-aminopirimidin-5-il)-*N*-butilimidazo[1,2-*b*]piridazin-6-amina:**

30 Usando las condiciones de acoplamiento de Suzuki descritas en el ejemplo 5.6.48, proporcionó el compuesto del título con un rendimiento del 63 % en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ ppm 9,03 (s, 2 H), 7,73 (s, 1 H), 7,61 (d, *J* = 9,85 Hz, 1 H), 6,71 (d, *J* = 9,60 Hz, 1 H), 4,64 (s, 1 H), 3,36 (t, *J* = 7,07 Hz, 2 H), 1,66 - 1,73 (m, 2 H), 1,45 - 1,54 (m, 2 H), 1,00 (t, *J*=7,33 Hz, 3 H); LRMS (IEN) *m/e* 284,2 [(*M* + H)⁺], calculado para C₁₄H₁₈N₇ 284,3].

35

5.6.60. Síntesis de éster *terc*-butílico del ácido {2-[3-(5-acetil-tiofen-2-il)-imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-ilamino]-etil}-metil-carbámico

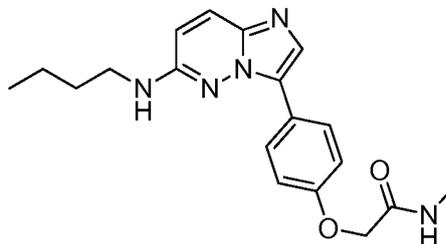


5

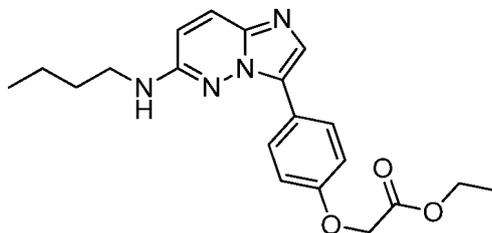
A una mezcla de éster *terc*-butílico del ácido [2-(3-bromo-imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-ilamino)-etil]-metil-carbámico (285,5 mg, 0,8 mmol), ácido (5-acetil-tiofen-2-il)borónico [206551-43-1] (157,3 mg, 0,9 mmol), monohidrato tribásico de fosfato potásico [27176-10-9] (354,8 mg, 1,5 mmol) y complejo [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II), con diclorometano [95464-05-4] (63,4 mg, 0,1 mmol) contenido en un matraz de fondo redondo de 25 ml se le añadió una solución de 30 % (v/v) de agua en 1,2-dimetoxietano (12,5 ml) y una barra agitadora magnética. El recipiente de reacción se equipó con un condensador de reflujo, se introdujo en un baño de aceite a temperatura ambiente, y el sistema se sometió a 10 ciclos de evacuación/atmósfera de N₂ mientras se agitaba rápidamente. La reacción rápidamente agitada, en atmósfera de N₂, se calentó a una temperatura de baño de aceite de 85 °C durante 17 h, después se enfrió y se repartió entre salmuera y acetato de etilo. El extracto de fase separada se secó (MgSO₄), se evaporó, se sometió a cromatografía ultrarrápida (gel de sílice eluido con acetato de etilo al 100 %) y se cristalizó (acetato de etilo/heptano) para proporcionar éster *terc*-butílico del ácido [2-(3-(5-acetil-tiofen-2-il)-imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-ilamino)-etil]-metil-carbámico como 121,3 mg de polvo de color amarillo, pf. 174-175 °C. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm (rotámeros presentes) 1,11 (s a, 6 H) 1,39 (s a, 3 H) 2,54 (s, 3 H) 2,87 (s a, 2 H) 2,92 (s a, 1 H) 3,32 (s, 1 H) 3,52 (s a, 3 H) 3,62 (s a, 1 H) 7,78 - 7,85 (m, 2 H) 7,96 (d, *J*=4,29 Hz, 1 H) 8,14 (s, 1 H). RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 26,95, 28,16, 28,50, 34,07, 46,09, 78,50, 113,14, 123,02, 124,18, 126,13, 130,89, 134,37, 137,71, 138,38, 141,77, 154,32, 155,43, 191,11. LRMS (IEN) *m/z* 416,2 [(M+H)]⁺, calculado para C₁₄H₂₀BrN₅O₂: 415,52.

25

5.6.61. Síntesis de 2-[4-(6-Butilamino-imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-fenoxi]-*N*-metil-acetamida



Parte A. 2-(4-(6-(Butilamino)imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)fenoxi)acetato de etilo

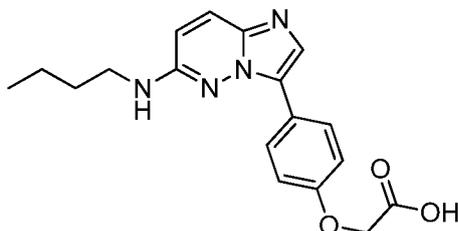


30

El 2-(4-(6-(butilamino)imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)fenoxi)acetato de etilo, se sintetizó mediante la reacción de acoplamiento de Suzuki del éster borónico y el bromuro de arilo en las mismas condiciones como se describe para el ejemplo 5.6.19.

35

Parte B. Ácido 2-(4-(6-(butilamino)imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)fenoxi)acético



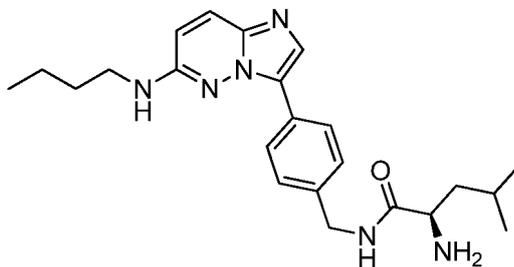
- 5 A 368 mg (1,00 mmol) del éster disuelto en 15 ml de THF se les añadieron, LiOH.H₂O (82 mg, 2,00 mmol) y 5 ml de agua. Esto se agitó durante una noche a 50 °C. Se enfrió a ta, se concentró a sequedad y después se suspendió en agua. El pH se ajustó a aproximadamente 3 usando HCl 1 N. Se usó EtOAc para la extracción. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, y se concentró a ácido carboxílico con un rendimiento del 100 % (340 mg).

10

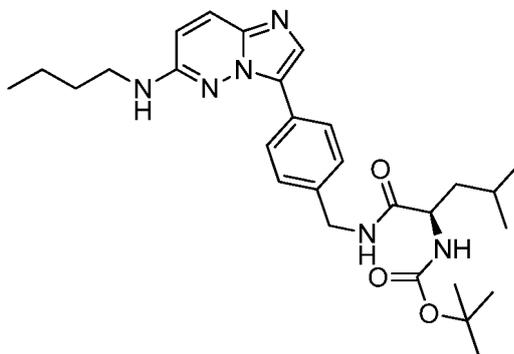
Parte C. 2-[4-(6-Butilamino-imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-fenoxil-*N*-metil-acetamida. A 50 mg (0,147 mmol) de ácido carboxílico se les añadieron 20 mg (0,294 mmol) metil amina (sal HCl), seguido de HOBT (30 mg, 0,221 mmol), EDC (42 mg, 0,221 mmol), trietilamina (0,30 mg, 0,294 mmol) y 5 ml de DMF. La mezcla resultante se agitó durante una noche a ta. Se diluyó con EtOAc, y después se lavó con salmuera y se secó sobre MgSO₄. Se concentró y se purificó en el HPLC PREP para obtener 27 mg (52 %) del compuesto del título. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ ppm 0,97 - 1,05 (m, 3 H) 1,44 - 1,56 (m, 2 H) 1,67 - 1,79 (m, 2 H) 2,83 - 2,89 (m, 3 H) 3,40 (t, *J*=7,20 Hz, 2 H) 4,62 (s, 2 H) 7,17 - 7,27 (m, 3 H) 7,93 (d, *J*=9,85 Hz, 1 H) 8,06 - 8,18 (m, 3 H); LRMS (IEN) *m/e* 354,0 (M + H)⁺, calculado para C₁₉H₂₃N₅O₂ 353,0.

15

- 20 **5.6.62. Síntesis de 4-(6-butilamino-imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-bencilamida del ácido (R)-2-amino-4-metil-pentanoico**



- 25 Parte A. (1-((4-(6-(butilamino)imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)bencil)amino)-4-metil-1-oxopentan-2-il)carbamato de (R)-*terc*-butilo



- 30 La (4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)metanamina y el ácido (R)-2-((*terc*-butoxi-carbonil)amino)-4-metilpentanoico estaban ambos disponibles en el mercado, y se sometieron a la reacción de acoplamiento de amida regular y produjeron un producto al 94 % (No se necesitó purificación). Este producto se acopló mediante reacción de Suzuki con el bromuro de arilo en las condiciones descritas en ejemplo 5.6.19. La mezcla en bruto se purificó en el ISCO (gel de sílice) eluyendo con MeOH al 2-10 %/DCM.

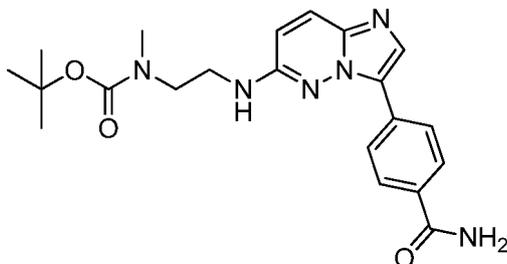
35

Parte B. 4-(6-Butilamino-imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-bencilamida del ácido (R)-2-amino-4-metil-pentanoico. A 100 mg (0,197 mmol) de (1-((4-(6-(butilamino)imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)bencil)-amino)-4-metil-1-oxopentan-2-il)carbamato de (R)-*terc*-butilo se les añadieron 10 ml de HCl 4 M/dioxano, y se agitó a ta durante 4 h y después se concentró a

sequedad hasta 102 mg (100 %) de la sal de TFA del producto deseado. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ ppm 0,97 - 1,03 (m, 9 H) 1,48 (dc, *J*=15,02, 7,41 Hz, 2 H) 1,69 - 1,79 (m, 5 H) 3,40 (t, *J*=7,06 Hz, 2 H) 3,92 (t, *J*=6,95 Hz, 1 H) 4,49 (dd, *J*=15,10, 4,08 Hz, 1 H) 4,56 - 4,63 (m, 1 H) 7,23 (d, *J*=9,92 Hz, 1 H) 7,52 (m, *J*=8,38 Hz, 2 H) 7,95 (d, *J*=9,92 Hz, 1 H) 8,12 (m, *J*=8,38 Hz, 2 H) 8,20 (s, 1 H); LRMS (IEN) *m/e* 409,0 (M + H)⁺, calculado para C₂₃H₃₂N₆O 408,0.

5

5.6.63. Síntesis de éster *terc*-butílico del ácido {2-[3-(4-carbamoil-fenil)-imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-ilamino]-etil)-metil-carbámico



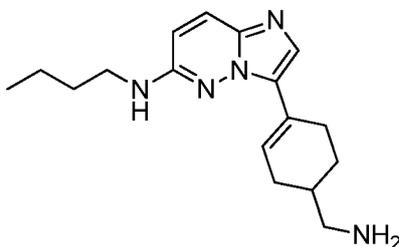
10

Se preparó éster *terc*-butílico del ácido [2-[3-(4-carbamoil-fenil)-imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-ilamino]-etil)-metil-carbámico de manera similar al procedimiento para el 5.6.60 del éster *terc*-butílico del ácido [2-(3-bromo-imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-ilamino)-etil]-metil-carbámico (367,4 mg, 1,0 mmol), ácido (4-carbamoilfenil)borónico [123088-59-5] (196,7 mg, 1,2 mmol), monohidrato tribásico de fosfato potásico [27176-10-9] (418,4 mg, 1,8 mmol) y complejo [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II), con diclorometano [95464-05-4] (82,1 mg, 0,1 mmol) en 30 % (v/v) agua en 1,2-dimetoxietano (25 ml) a 85 °C durante 17 h. Polvo de color blanco a partir de acetato de etilo/heptano, pf. 190-191 °C (desc.). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm (rotámeros presentes) 1,15 (s a, 5 H) 1,28 (s a, 1 H) 1,38 (s a, 3 H) 2,85 (s a, 3 H) 3,32 (s a, 1 H) 3,54 (s a, 1 H) 6,73 (d, *J*=9,35 Hz, 1 H) 7,27 (s a, 1 H) 7,34 (s a, 1 H) 7,79 (d, *J*=9,60 Hz, 1 H) 7,94 - 8,03 (m, 4 H) 8,28 (d, *J*=8,08 Hz, 2 H). LRMS (IEN) *m/z* 411,2 [(M+H)⁺], calculado para C₂₁H₂₆N₆O₃: 410,48.

15

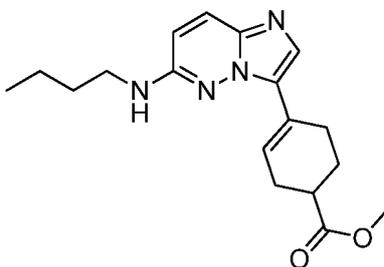
20

5.6.64. Síntesis de [3-(4-Aminometil-ciclohex-1-enil)-imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]-butil-amina



25

Parte A. 4-(6-(Butilamino)imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)ciclohex-3-enocarboxilato de metilo

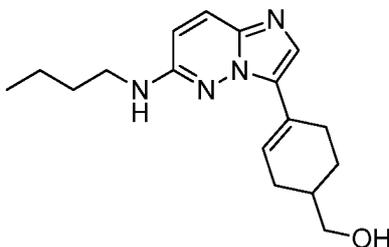


30

El acoplamiento de Suzuki del bromuro de arilo y el éster borónico disponible en el mercado en las mismas condiciones que se han descrito en ejemplo 5.6.19 proporcionaron el compuesto del título con un rendimiento del 97 %.

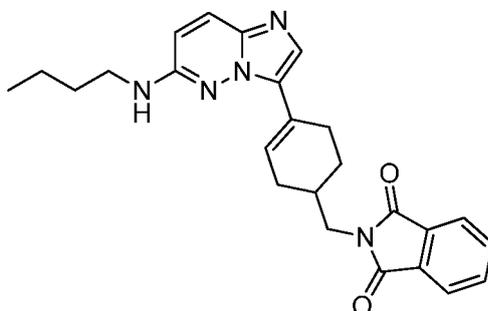
35

Parte B. (4-(6-(butilamino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)ciclohex-3-en-1-il)metanol



5 A 200 mg (0,610 mmol) del producto aislado disuelto en 15 ml de THF a 0 °C, se les añadieron 2,44 ml (2,439 mmol) de una solución THF hidruro de litio y aluminio 1 M. Después de 15 minutos de agitación, la reacción se completó. Se diluyó con 40 ml de THF y se añadieron lentamente 2,0 g de Na₂SO₄·10 H₂O y se agitó durante otra hora. Después se filtró y el filtrado se concentró para obtener 182 mg (99 %) del alcohol deseado.

10 Parte C. 2-((4-(6-(butilamino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)ciclohex-3-en-1-il)metil)isoindolin-1,3-diona

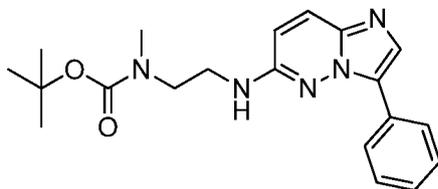


15 A 150 mg (0,500 mmol) del alcohol disuelto en 15 ml de THF a 0 °C, se les añadieron ftalimida (80,9 mg, 0,55 mmol), DIAD (121 mg, 0,599 mmol) y trifetilfosfina (157 mg, 0,599 mmol). Después de 0,5 h de agitación a 0 °C, el baño de hielo se retiró y se continuó agitando a ta durante aproximadamente 16 h. Después se diluyó con 20 ml de EtOAc y se inactivó con 10 ml de agua. La capa orgánica se separó y se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, y se purificó en el ISCO (gel de sílice) eluyendo con MeOH al 0-10 %/DCM para dar 163 mg (76 %) del producto.

20 Parte D. [3-(4-Aminometil-ciclohex-1-enil)-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]-butil-amina. A 130 mg (0,303 mmol) de la amina protegida con ftalimida, disuelta en 10 ml de EtOH, se les añadieron 45,5 mg (0,909 mmol) de monohidrato de hidrazina. La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 4 h, se enfrió a ta, se filtró para retirar los sólidos, y el filtrado se concentró para obtener 88 mg (97 %) del compuesto deseado. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ ppm 1,01 (t, *J*=7,45 Hz, 3 H) 1,44 - 1,61 (m, 3 H) 1,66 - 1,76 (m, 2 H) 2,03 - 2,20 (m, 3 H) 2,50 - 2,76 (m, 3 H) 3,00 (d, *J*=6,57 Hz, 2 H) 3,39 (t, *J*=7,07 Hz, 2 H) 7,19 (d, *J*=9,85 Hz, 1 H) 7,24 - 7,31 (m, 1 H) 7,82 - 7,86 (m, 1 H) 7,88 - 7,93 (m, 1 H); LRMS (IEN) *m/e* 300,0 (M + H)⁺, calculado para C₁₇H₂₅N₅ 299,0.

5.6.65. **Síntesis de éster *terc*-butílico del ácido metil-[2-(3-fenil-imidazo[1,2-b]piridazin-6-ilamino)-etil]-carbámico**

30



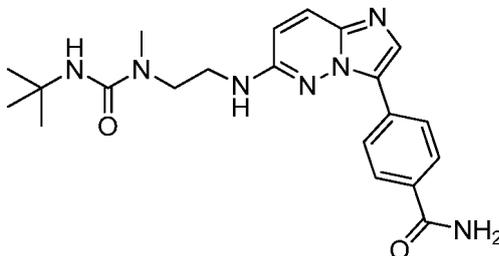
35 Se preparó éter *terc*-butílico del ácido metil-[2-(3-fenil-imidazo[1,2-b]piridazin-6-ilamino)-etil]-carbámico de manera similar al procedimiento para el ejemplo 5.6.60 a partir de éster *terc*-butílico del ácido [2-(3-bromo-imidazo[1,2-b]piridazin-6-ilamino)-etil]-metil-carbámico (370,3 mg, 1,0 mmol), ácido fenilborónico [98-80-6] (146,4 mg, 1,2 mmol), monohidrato tribásico de fosfato potásico [27176-10-9] (460,2 mg, 2,0 mmol) y complejo [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno] dicloropaladio (II), con diclorometano [95464-05-4] (81,9 mg, 0,1 mmol) en 30 % (v/v) agua en 1,2-dimetoxietano (12,5 ml) a 85 °C durante 17 h. Polvo de color blanquecino a partir de acetato de etilo/heptano, pf. 150-151 °C. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm (rotámeros presentes) 1,16 (s a, 5 H) 1,20 - 1,33 (m, 1 H) 1,37 (s a, 3 H) 2,49 - 2,54 (m, 1 H) 2,83 (s a, 3 H) 3,43 (s a, 2 H) 3,51 (s a, 1 H) 6,69 (d, *J*=8,84 Hz, 1 H) 7,22 (s a, 1 H) 7,29 - 7,38 (m, 1 H) 7,43 - 7,54 (m, 2 H) 7,76 (d, *J*=8,84 Hz, 1 H) 7,89 (s a, 1 H) 8,16 (d, *J*=6,82 Hz, 2 H). RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 14,39, 22,55, 28,24, 28,49, 31,71,34,17, 35,10, 46,33, 47,00, 78,60,

40

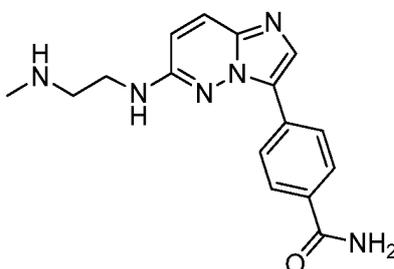
112,58, 126,28, 127,46, 128,93, 130,40, 134,52, 153,69, 155,40. LRMS (IEN) m/z 368,1 [(M+H)⁺], calculado para C₂₀H₂₅N₅O₂: 367,45.

5.6.66. Síntesis de 4-[6-[2-(3-*terc*-Butil-1-metil-ureido)-etilamino]-imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il]-benzamida

5



Parte A. Diclorhidrato de 4-[6-(2-metilamino-etilamino)-imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il]-benzamida



10

Se añadió ácido clorhídrico concentrado a una solución a temperatura ambiente de éster *terc*-butilico del ácido 2-[3-(4-carbamoil-fenil)-imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-ilamino]-etil-metil-carbámico (784,1 mg, 1,9 mmol) en metanol (130 ml) y se dejó agitar en atmósfera de N₂ durante 2 días. La mezcla de reacción se enfrió y se filtró para proporcionar diclorhidrato de 4-[6-(2-metil amino-etilamino)-imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il]-benzamida en forma de un polvo de color blanquecino, pf. 322-323 °C (desc.). RMN ¹H (400 MHz, ÓXIDO DE DEUTERIO) δ ppm 2,68 (s, 3 H) 3,34 (t, *J*=5,81 Hz, 2 H) 3,74 (t, *J*=5,68 Hz, 2 H) 7,24 (d, *J*=9,85 Hz, 1 H) 7,88 (d, *J*=8,59 Hz, 2 H) 7,96 - 8,02 (m, 3 H) 8,08 (s, 1 H). LRMS (IEN) m/z 311,1[(M+H)⁺], calculado para C₁₆H₁₈N₆O: 310,36.

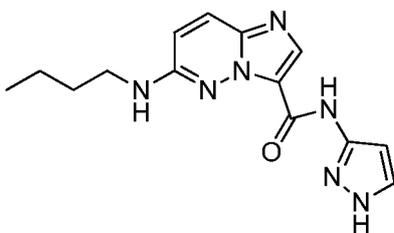
15

20 Parte B. 4-[6-[2-(3-*terc*-Butil-1-metil-ureido)-etilamino]-imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il]-benzamida. Se añadió lentamente 2-isocianato-2-metilpropano a 0 °C una suspensión en agitación de diclorhidrato de 4-[6-(2-metilamino-etilamino)-imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il]-benzamida (177,3 mg, 0,5 mmol) y base de Hunig base [7087-68-5] (0,3 ml, 1,8 mmol) en diclorometano (4,6 ml) y la mezcla se dejó agitar y calentar a temperatura ambiente durante 17 h. Después, la mezcla de reacción se repartió entre salmuera y acetato de etilo, se secó (MgSO₄), se sometió a cromatografía ultrarrápida (gel de sílice eluyendo con 10 % (v/v) de metanol/acetato de etilo), y se cristalizó a partir de 2-propanol/agua hasta 50,2 mg de polvo de color blanco, pf. 154-155 °C. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,18 (s, 8 H) 2,49 - 2,52 (m, 1 H) 2,86 (s, 2 H) 3,32 (s, 1 H) 3,40 - 3,49 (m, 3 H) 5,26 (s, 1 H) 6,72 (d, *J*=9,60 Hz, 1 H) 7,79 (d, *J*=9,60 Hz, 1 H) 7,95 - 8,02 (m, 3 H) 8,29 (d, *J*=8,59 Hz, 2 H). RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 29,06, 34,55, 39,42, 46,40, 49,75, 112,42, 124,98, 125,83, 126,03, 127,73, 130,82, 132,01, 132,19, 137,58, 153,61, 157,25, 167,43. LRMS (IEN) m/z 410,2[(M+H)⁺], calculado para C₂₁H₂₇N₇O₂: 409,50.

25

30

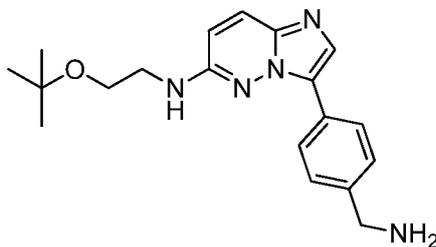
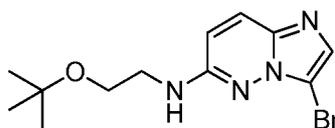
5.6.67. Síntesis de 6-(butilamino)-*N*-(1H-pirazol-3-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-carboxamida:



35

Usando las condiciones de reacción de acoplamiento de amida descritas para el ejemplo 5.6.54 proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color con un rendimiento del 43 %. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ ppm 8,01- 8,07 (m, 2 H), 7,70 (d, *J* = 9,92 Hz, 1 H), 7,63 (s a, 1 H), 6,84 (d, *J* = 9,92 Hz, 1 H), 4,56 (s, 1 H), 3,41 (t, *J* = 7,06 Hz, 2 H), 1,69 - 1,76 (m, 2 H), 1,48 (dc, *J* = 15,05, 7,48 Hz, 2 H), 0,96 (t, *J*=7,39 Hz, 3 H); LRMS (IEN) m/e 300,0 [(M + H)⁺], calculado para C₁₄H₁₈N₇O 300,3].

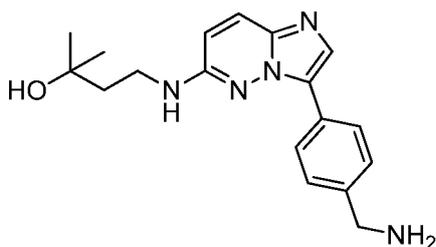
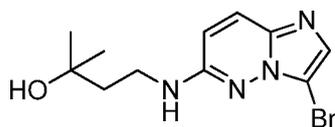
40

5.6.68. Síntesis de 3-(4-(aminometil)fenil)-*N*-(2-(*tert*-butoxi)etil)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-amina5 Parte A. 3-bromo-*N*-(2-(*tert*-butoxi)etil)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-amina:

Una solución de 3-bromo-6-fluoroimidazo[1,2-*b*]piridazina (216 mg, 1,0 mmol), trietil amina (0,35 ml, 2,5 mmol) y 2-(*tert*-butoxi)etanamina (180 mg, 1,5 mmol) en isopropanol (2 ml) se calentó a 65 °C durante una noche. La mezcla se enfrió, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró para dar un sólido de color pardo en bruto con rendimiento cuantitativo durante síntesis adicionales. Se purificaron adicionalmente 20 mg mediante HPLC Prep para dar 3-bromo-*N*-(2-(*tert*-butoxi)etil)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-amina pura en forma de un sólido de color blanco (8 mg). RMN ¹H (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ ppm 7,57 (d, *J*=9,85 Hz, 1 H), 7,42 (s, 1 H), 6,76 (d, *J* = 9,60 Hz, 1 H), 4,56 (s, 1 H), 3,67 (t, *J* = 5,94 Hz, 2 H), 3,53 (t, *J* = 5,94 Hz, 2 H), 1,24 (s, 9 H) LRMS (IEN) *m/e* 315,0 [(*M* + *H*)⁺, calculado para C₁₂H₁₈BrN₄O 314,2].

Parte B. 3-(4-(aminometil)fenil)-*N*-(2-(*tert*-butoxi)etil)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-amina.

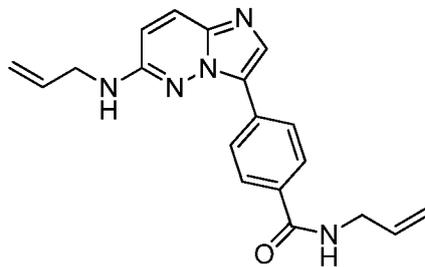
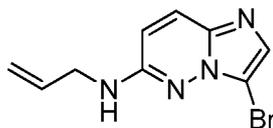
Usando las condiciones de acoplamiento de Suzuki descritas en el 5.6.48 se proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 40 %. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ ppm 8,53 (s, 1 H), 8,24 - 8,28 (m, 2 H), 7,82 (s, 1 H), 7,66 (d, *J* = 9,60 Hz, 1 H), 7,57 (d, *J* = 8,59 Hz, 2 H), 6,79 (d, *J* = 9,85 Hz, 1 H), 4,18 (s, 2 H), 3,67 (t, *J* = 5,81 Hz, 2 H), 3,53 (t, *J* = 5,94 Hz, 2 H), 1,23 (s, 9 H); LRMS (IEN) *m/e* 340,1 [(*M* + *H*)⁺, calculado para C₁₉H₂₆N₅O 340,4].

5.6.69. Síntesis de 4-((3-(4-(aminometil)fenil)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il)amino)-2-metilbutan-2-ol30 Parte A. 4-((3-bromoimidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il)amino)-2-metilbutan-2-ol

Se hizo reaccionar la 3-bromo-6-fluoroimidazo[1,2-*b*]piridazina con 4-amino-2-metilbutan-2-ol usando las mismas condiciones de reacción como se describen en el ejemplo 5.6.42, Parte A para obtener producto al 82 %.

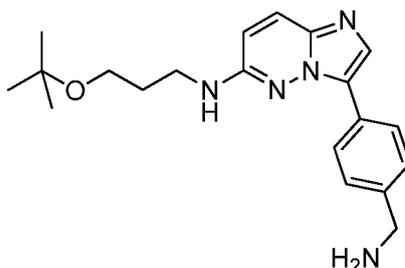
Parte B. 4-((3-(4-(aminometil)fenil)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il)amino)-2-metilbutan-2-ol.

Se acopló el 4-((3-bromoimidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il)amino)-2-metilbutan-2-ol con ácido (4-(aminometil)fenil)borónico como se describe en el ejemplo 5.6.19 para proporcionar el compuesto del título con un rendimiento del 78 %. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ ppm 1,29 (s, 6 H) 1,84 - 1,94 (m, 2 H) 3,49 - 3,58 (m, 2 H) 4,24 (s, 2 H) 7,25 (d, *J*=9,85 Hz, 1 H) 7,67 (d, *J*=8,59 Hz, 2 H) 7,97 (d, *J*=9,85 Hz, 1 H) 8,22 - 8,29 (m, 3 H); LRMS (IEN) *m/e* 326,0 [(*M* + *H*)⁺, calculado para C₁₈H₂₃N₅O 325,0].

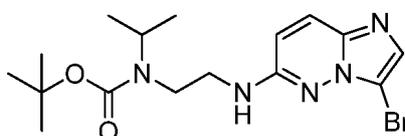
5.6.70. Síntesis de *N*-alil-4-(6-(alilamino)imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)benzamida5 Parte A. *N*-alil-3-bromoimidazo[1,2-*b*]piridazin-6-amina

Una solución de 3-bromo-6-cloroimidazo[1,2-*b*]piridazina (1000 mg, 4,32 mmol) y alilamina (6,0 ml, 80 mmol) se calentó a 80 °C (tubo cerrado herméticamente) durante 6 h. La mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente y se purificó sobre gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo) para proporcionar *N*-alil-3-bromoimidazo[1,2-*b*]piridazin-6-amina (550 mg, rendimiento del 51 %) en forma de un sólido de color amarillo: LRMS (IEN) *m/z* 253,0, 255,0 [(*M*+*H*)⁺, calculado para C₉H₉BrN₄ 252,0]

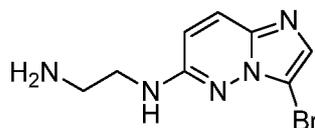
15 Parte B. *N*-alil-4-(6-(alilamino)imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)benzamida. A una mezcla de *N*-alil-3-bromoimidazo[1,2-*b*]piridazin-6-amina (365 mg, 1,44 mmol), ácido (4-(alilcarbamoil)fenil)borónico (615 mg, 3,0 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (62 mg, 0,085 mmol) se le añadieron añadió *n*-butanol (3 ml) y carbonato sódico acuoso 2 M (2 ml). La mezcla resultante se calentó a 100 °C durante 5 h. La reacción después se diluyó con agua, se extrajo con acetato de etilo, y se purificó mediante columna sobre gel de sílice (metanol al 10 % en acetato de etilo) seguido por HPLC preparativa (acetonitrilo/formiato amónico acuoso, columna Sunfire) para proporcionar *N*-alil-4-(6-(alilamino)imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)benzamida en forma de un sólido de color blanco: RMN ¹H (METANOL-*d*₄) δ: 8,30 - 8,33 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,94 (d, , *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,67 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 6,78 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 5,9-6,2 (m, 2H), 5,1-5,4 (m, 4H), 4,00 (m, 4H); LRMS (IEN) *m/z* 334,2 [(*M*+*H*)⁺, calculado para C₁₉H₁₉N₅O 333,4]

25 5.6.71. Síntesis de 3-(4-(aminometil)fenil)-*N*-(3-(*terc*-butoxi)propil)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-amina:

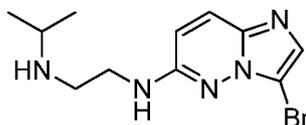
30 Usando un proceso similar al que se describe en el ejemplo 5.6.68, se proporcionó el compuesto del título. RMN ¹H (400 MHz, metanol-*d*₄) δ ppm 8,51 (s, 2 H), 8,30 (d, *J* = 8,38 Hz, 2 H), 7,83 (s, 1 H), 7,65 (d, *J* = 9,48 Hz, 1 H), 7,56 (d, *J* = 8,38 Hz, 2 H), 6,76 (s, 1 H), 6,73 (s, 1 H), 4,17 (s, 2 H), 3,56 (t, *J* = 6,17 Hz, 2 H), 3,47 (t, *J* = 6,73 Hz, 2 H), 1,93 (t, *J* = 6,50 Hz, 2 H), 1,22 (s, 9 H); LRMS (IEN) *m/e* 354,1 [(*M* + *H*)⁺, calculado para C₂₆H₂₈N₅O 354,4].

35 5.6.72. Síntesis de éster *terc*-butílico del ácido [2-(3-bromo-imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-ilamino)-etil]-isopropil-carbámico

40

Parte A. N1-(3-bromoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)etano-1,2-diamina

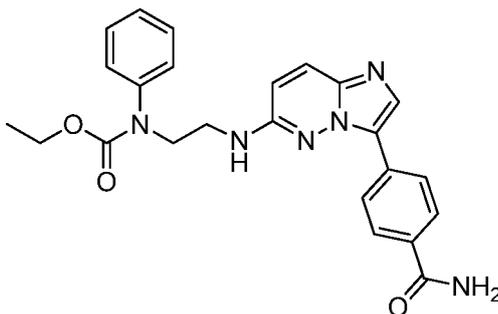
- 5 Una suspensión agitada de 3-bromo-6-cloro-imidazo[1,2-b]piridazina [13526-66-4] (5,0 g, 21,5 mmol) en etilendiamina [107-15-3] (25,0 ml, 373,1 mmol) se calentó a 65 °C en atmósfera de nitrógeno. Una vez a la temperatura, la mezcla se convirtió en una solución de color amarillo transparente. Estas condiciones se mantuvieron durante 17 h, tiempo en el cual, la solución de reacción caliente se vertió en agua, y la masa se extrajo exhaustivamente con acetato de etilo. Los extractos combinados se combinaron, se secaron (CaSO₄) y se evaporaron para obtener 1,79 g de sólido de color amarillo. Este sólido se recrystalizó en acetato de etilo/heptano para proporcionar 1,4 g de N1-(3-bromoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)etano-1,2-diamina en forma de un polvo de color blanco, pf. 158-159 °C. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,49 (s a, 1 H) 2,79 (t, *J*=6,19 Hz, 2 H) 3,27 (c, *J*=5,89 Hz, 2 H) 6,73 (d, *J*=9,60 Hz, 1 H) 7,10 (t, *J*=5,05 Hz, 1 H) 7,47 (s, 1 H) 7,68 (d, *J*=9,60 Hz, 1 H). RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 40,97, 45,13, 99,48, 113,51, 125,73, 130,72, 137,04, 154,81. LRMS (IEN) *m/z* 255,9/257,9 [(M+H)]⁺, calculado para C₈H₁₀BrN₅: 256,11.

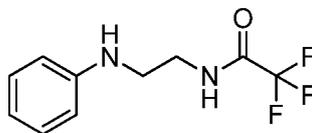
Parte B. N1-(3-bromoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)-N2-isopropiletano-1,2-diamina

- 20 Se añadió ácido acético glacial [64-19-7] (1,6 ml, 28,0 mmol) a una suspensión agitada de N1-(3-bromoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)etano-1,2-diamina (7,0 g, 27,2 mmol), acetona [67-64-1] (2,4 ml, 32,6 mmol), cianoborohidruro sódico [25895-80-7] (1,8 g, 27,2 mmol) y tamices moleculares de 4 angstrom activados, en polvo (4 g). El matraz se sometió a atmósfera de N₂, se cerró con un tabique y la mezcla se dejó agitar a temperatura ambiente durante 3 días, después se filtró. El filtrado se evaporó, y el residuo se repartió entre NaHCO₃ acuoso al 10 % y acetato de etilo (p/v). El extracto se secó (CaSO₄), y se evaporó para proporcionar un aceite de color naranja transparente. Este aceite se trituró en heptano para precipitar N1-(3-bromoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)-N2-isopropiletano-1,2-diamina como 2,3 g de polvo de color amarillo, pf 87-88 °C. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,99 (d, *J*=6,32 Hz, 5 H) 1,60 (s a, 1 H) 2,71 - 2,81 (m, 3 H) 3,34 (c, *J*=6,32 Hz, 2 H) 6,73 (d, *J*=9,85 Hz, 1 H) 7,07 (t, *J*=5,31 Hz, 1 H) 7,47 (s, 1 H) 7,68 (d, *J*=9,60 Hz, 1 H). RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 22,92, 41,48, 45,29, 47,81, 98,98, 112,99, 125,26, 130,24, 136,53, 154,24. LRMS (IEN) *m/z* 297,9/299,9 [(M+H)]⁺, calculado para C₁₁H₁₆BrN₅: 289,19.

Parte C. Éster *terc*-butílico del ácido [2-(3-bromo-imidazo[1,2-b]piridazin-6-ilamino)-etil]-isopropil-carbámico. A una solución en atmósfera de N₂, a temperatura ambiente, agitada rápidamente de N1-(3-bromoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)-N2-isopropil-etano-1,2-diamina (633,3 mg, 2,1 mmol) y base de Hunig [7087-68-5] (0,5 ml, 2,9 mmol) en acetato de etilo (30 ml) se le añadió dicarbonato de di-*terc*-butilo sólido [24424-99-5] (556,6 mg, 2,6 mmol). Una vez completada, la reacción se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄) y se evaporó para proporcionar 894,5 mg de sólido de color amarillo. Este sólido se recrystalizó en acetato de etilo heptano para proporcionar éster *terc*-butílico del ácido [2-(3-bromo-imidazo[1,2-b]piridazin-6-ilamino)-etil]-isopropil-carbámico como 559,5 mg de un polvo cristalino de color blanco, pf. 154-155 °C. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,16 (d, *J*=6,82 Hz, 6 H) 1,40 (s, 9 H) 2,49 - 2,52 (m, 1 H) 3,26 - 3,35 (m, 2 H) 3,35 - 3,42 (m, 2 H) 6,68 (d, *J*=9,85 Hz, 1 H) 7,32 (s, 1 H) 7,49 (s, 1 H) 7,71 (d, *J*=9,60 Hz, 1 H). RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 20,55, 28,08, 78,46, 98,93, 112,85, 125,52, 130,41, 136,57, 154,10. LRMS (IEN) *m/z* 297,9/299,9 [(M+H)]⁺, calculado para C₁₆H₂₄BrN₅O₂: 398,31.

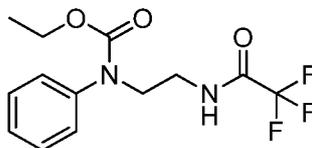
- 45 5.6.73. Síntesis de éster etílico del ácido {2-[3-(4-carbamoiil-fenil)-imidazo[1,2-b]piridazin-6-ilamino]-etil}-fenil-arbámico



Parte A. 2,2,2-Trifluoro-N-(2-fenilamino-etil)-acetamida

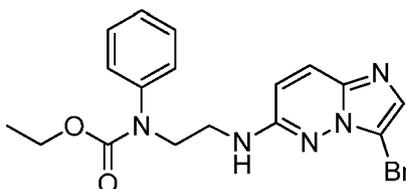
- 5 Se añadió trifluoroacetato de etilo [383-63-1] (5,5 ml, 46,1 mmol) a una solución a 0 °C, agitada de N1-feniletano-1,2-diamina [1664-40-0] (5,0 ml, 38,4 mmol) en THF (125 ml) y se dejó en agitación y se calentó a temperatura ambiente en atmósfera de N₂ durante 17 h, después se repartió entre salmuera y acetato de etilo. El extracto se secó (MgSO₄) y se evaporó para proporcionar 10,2 g de un líquido de color amarillo oscuro transparente. LRMS (IEN) *m/z* 232,9 [(M+H)]⁺, calculado para C₁₀H₁₁F₃N₂O: 232,21.

10

Parte B. Éster etílico del ácido fenil-[2-(2,2,2-trifluoro-acetilamino)-etil]-carbámico

- 15 Se añadió cloroformiato de etilo [541-41-3] (1,4 ml, 14,7 mmol) a una solución a temperatura ambiente de 2,2,2-trifluoro-N-(2-fenilamino-etil)-acetamida (3,4 g, 14,6 mmol) y N-metil morfolina [109-02-4] (2,0 ml, 17,7 mmol) en acetato de etilo (145 ml) y se agitó en atmósfera de N₂ durante 17 h. Después, la suspensión de reacción se lavó con ácido clorhídrico acuoso diluido, salmuera, se secó (MgSO₄), se evaporó y se llevó a la siguiente etapa sintética sin aislamiento adicional.

20

Parte C. Éster etílico de ácido [2-(3-bromo-imidazo[1,2-b]piridazin-6-ilamino)-etil]-fenil-carbámico

- 25 Se combinó éster etílico del ácido fenil-[2-(2,2,2-trifluoro-acetilamino)-etil]-carbámico (2,2 g, 7,3 mmol) con 3-bromo-6-fluoro-imidazo[1,2-b]piridazina (892,5 mg, 4,1 mmol) y carbonato potásico [584-08-7] (2,9 g, 20,6 mmol) en una solución al 20 % (v/v) de agua en 1,2-dimetoxietano (25 ml) y se calentó a 85 °C durante 5 días. Después, la mezcla de reacción se repartió entre agua y acetato de etilo y el extracto se sometió a cromatografía ultrarrápida (gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 100 %) para producir 863,1 mg de polvo cristalino de color blanco, pf. 160-161 °C. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,08 (t, *J*=7,06 Hz, 2 H) 2,51 (dt, *J*=3,58, 1,85 Hz, 1 H) 3,35 (s, 1 H) 3,46 (c, *J*=6,39 Hz, 2 H) 3,90 (t, *J*=6,50 Hz, 2 H) 4,04 (c, *J*=7,06 Hz, 2 H) 6,65 (d, *J*=9,70 Hz, 1 H) 7,19 - 7,25 (m, 1 H) 7,31- 7,39 (m, 4 H) 7,48 (s, 1 H) 7,69 (d, *J*=9,70 Hz, 1 H). RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 14,16, 38,85, 47,84, 60,82, 98,79, 112,62, 125,31, 125,99, 126,79, 128,63, 130,18, 136,35, 141,81, 153,79, 154,64. LRMS (IEN) *m/z* 403,9/405,9[(M+H)]⁺, calculado para C₁₇H₁₈BrN₅O₂: 404,27.

35

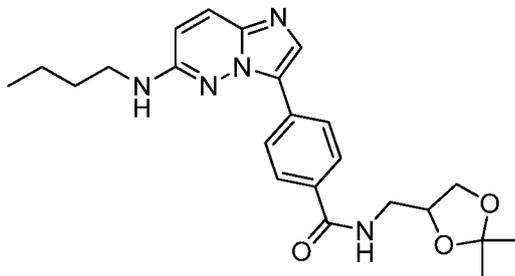
Parte D. Éster etílico del ácido {2-[3-(4-carbamoil-fenil)-imidazo[1,2-b]piridazin-6-ilamino]-etil}-fenil-arbámico. A una mezcla de éster etílico del ácido [2-(3-bromo-imidazo[1,2-b]piridazin-6-ilamino)-etil]-fenil-carbámico (354,7 mg, 0,9 mmol), ácido (4-carbamoilfenil)borónico [123088-59-5] (174,2 mg, 1,1 mmol), monohidrato tribásico de fosfato potásico [27176-10-9] (368,8 mg, 1,6 mmol) y complejo [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II), con diclorometano [95464-05-4] (74,4 mg, 0,1 mmol) contenido en un matraz de fondo redondo de 25 ml se le añadió una solución de agua al 30 % (v/v) en 1,2-dimetoxietano (13 ml) y una barra agitadora magnética. El recipiente de reacción se equipó con un condensador de reflujo, se introdujo en un baño de aceite a temperatura ambiente, y el sistema se sometió a 10 ciclos de evacuación/atmósfera de N₂ mientras se agitaba rápidamente. La reacción rápidamente agitada, en atmósfera de N₂, se calentó a una temperatura de baño de aceite de 85 °C durante 17 h, después se enfrió y se repartió entre salmuera y acetato de etilo. El extracto de fase separada se secó (MgSO₄), se evaporó, se sometió a cromatografía ultrarrápida (gel de sílice eluyendo con metanol al 10 %/acetato de etilo (v/v)) y se purificó adicionalmente mediante RP-HPLC preparativa para proporcionar éster etílico del ácido {2-[3-(4-carbamoil-fenil)-imidazo[1,2-b]piridazin-6-ilamino]-etil}-fenil-arbámico en forma de un polvo de color blanco, pf. 227-228 °C. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,03 (t, *J*=7,07 Hz, 2 H) 2,51 (dt, *J*=3,73, 1,80 Hz, 2 H) 3,31 (s, 1 H) 3,48 (c, *J*=6,23 Hz, 2 H) 3,91- 4,04 (m, 3 H) 6,69 (d, *J*=9,85 Hz, 1 H) 7,18 - 7,35 (m, 5 H) 7,76 (d, *J*=9,85 Hz, 1 H) 7,91- 8,01 (m, 3 H) 8,21 (d, *J*=8,59 Hz, 2 H). RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 14,25, 48,18, 60,95, 112,37, 124,91,125,75, 126,00, 126,35, 127,18, 127,79, 128,77, 130,81, 131,93, 132,15, 137,57, 141,78, 153,40, 154,85,

50

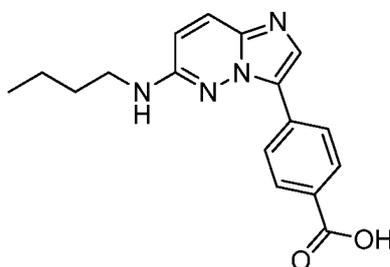
167,49. LRMS (IEN) m/z 445,1 [(M+H)]⁺, calculado para C₂₄H₂₄N₆O₃: 444,50.

5.6.74. **Síntesis de 4-(6-Butilamino-imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-*N*-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetil)-benzamida**

5



Parte A. Ácido 4-(6-(butilamino)imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)benzoico



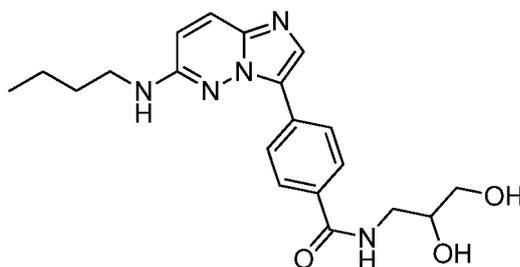
10

Se acoplaron el bromuro de arilo y el éster borónico usando las mismas condiciones de Suzuki como en el ejemplo 5.6.19 para obtener el producto de ácido carboxílico.

15 Parte B. 4-(6-Butilamino-imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-*N*-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetil)-benzamida. El acoplamiento de amida regular del ácido carboxílico con (2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanamina proporcionó producto al 71 %. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ ppm 1,02 (t, *J*=7,33 Hz, 3 H) 1,36 (s, 3 H) 1,45 (s, 3 H) 1,49 - 1,57 (m, 2 H) 1,67 - 1,76 (m, 2 H) 3,40 (t, *J*=7,20 Hz, 2 H) 3,58 (d, *J*=5,31 Hz, 2 H) 3,80 (dd, *J*=8,46, 6,19 Hz, 1 H) 4,12 (dd, *J*=8,34, 6,32 Hz, 1 H) 4,36 (t, *J*=5,81 Hz, 1 H) 6,73 (d, *J*=9,60 Hz, 1 H) 7,63 (d, *J*=9,60 Hz, 1 H) 7,87 (s, 1 H) 7,90 - 7,97 (m, 2 H) 8,29 - 8,36 (m, 2 H); LRMS (IEN) m/e 424,0 [(M + H)]⁺, calculado para C₂₃H₂₉N₅O₃ 423,0].

20

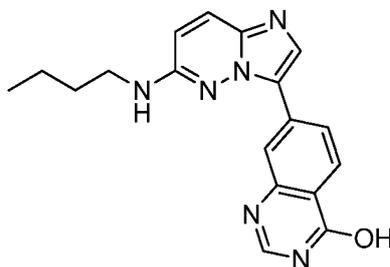
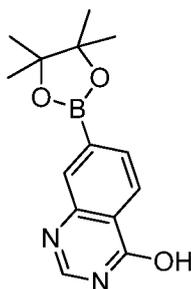
5.6.75. **Síntesis de 4-(6-Butilamino-imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-*N*-(2,3-dihidroxi-propil)-benzamida**



25

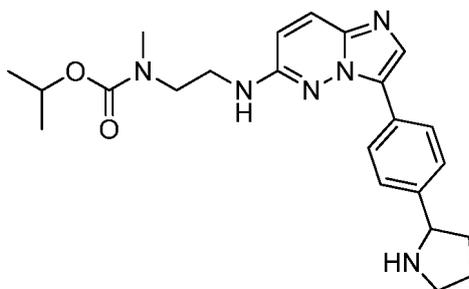
A 150 mg (0,355 mmol) de 4-(6-butilamino-imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-*N*-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetil)-benzamida se les añadieron 15 ml de AcOH y 5 ml de agua y se calentaron a 60 °C durante 1,5 h. Se concentró y el producto en bruto se purificó en el HPLC PREP acético para producir 107 mg (79 %) del compuesto del título. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ ppm 1,00 (t, *J*=7,39 Hz, 3 H) 1,42 - 1,55 (m, 2 H) 1,66 - 1,76 (m, 2 H) 3,40 (t, *J*=7,17 Hz, 2 H) 3,43 - 3,52 (m, 1 H) 3,56 - 3,65 (m, 3 H) 3,84 - 3,93 (m, 1 H) 7,24 (d, *J*=9,92 Hz, 1 H) 7,96 (d, *J*=9,92 Hz, 1 H) 8,00 - 8,05 (m, 2 H) 8,23 - 8,28 (m, 2 H) 8,30 (s, 1 H); LRMS (IEN) m/e 384,0 [(M + H)]⁺, calculado para C₂₀H₂₅N₅O₃ 383,0]

30

5.6.76. Síntesis de 7-(6-Butilamino-imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-quinazolin-4-ol5 Parte A. 7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinazolin-4-ol

10 A 87,2 mg (0,356 mmol) de la 4-bromo-2-nitrobenzamida disuelta en 5 ml de formaldehído se les añadió polvo de hierro (50 mg, 0,89 mmol). La mezcla resultante se agita durante 2 h a 80 °C. Se diluyó con 20 ml de EtOAc y una solución de 10 ml de DCM/IPA 2:1. Después, la mezcla resultante se concentró a través de un lecho de arena y después se concentró. Al residuo obtenido se le añadieron 99 mg (0,391 mmol) de bis(pinacolato)diboro, seguido de KOAc (105 mg, 1,07 mmol), PdCl₂(dppf).DCM (29 mg, 0,04 mmol) y 18 ml de dioxano. La mezcla resultante se calentó a 80 °C durante una noche. Después de un periodo de refrigeración, se diluyó con EtOAc, se lavó con salmuera y se secó sobre MgSO₄. Se concentró y se purificó en el ISCO (gel de sílice) y eluyendo con MeOH al 1-10 %/DCM, para obtener 78 mg (81 %) del éster borónico.

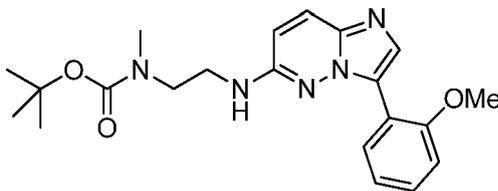
20 Parte B. 7-(6-Butilamino-imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-quinazolin-4-ol. Para (60 mg, 0,223 mmol) de bromuro de arilo, en un vial apto para microondas se le añadió (73 mg, 0,268 mmol) del éster borónico, K₃PO₄ (142 mg, 0,669 mmol), PdCl₂(PPh₃)₃ (16 mg, 0,022 mmol), 3 ml de DME y 1 ml de agua. La mezcla resultante se sometió a microondas durante 30 minutos a 140 °C. Se diluyó con 15 ml de EtOAc, y se lavó con aproximadamente 10 ml de salmuera. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró. La mezcla en bruto se disolvió de nuevo en una solución de 3 ml 2:1 de MeOH/H₂O. Se filtró y se purificó en el HPLC PREP para dar 41 mg (55 %) del producto deseado. [El procedimiento se usa para todas las reacciones de acoplamiento de Suzuki a menos que se indique otra cosa. Los ácidos borónicos funcionan igual que los ésteres borónicos.] RMN ¹H (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ ppm 0,99 (t, *J*=7,39 Hz, 3 H) 1,45 -1,56 (m, 2 H) 1,68 - 1,77 (m, 2 H) 3,46 (t, *J*=7,06 Hz, 2 H) 7,28 (d, *J*=9,92 Hz, 1 H) 7,99 (d, *J*=9,70 Hz, 1 H) 8,22 - 8,28 (m, 2 H) 8,37 (d, *J*=8,38 Hz, 1 H) 8,45 (s, 1 H) 8,63 (d, *J*=1,54 Hz, 1 H); LRMS (IEN) *m/e* 335,0 [(*M* + *H*)⁺, calculado para C₁₈H₁₈N₆O 334,0].

30 **5.6.77. Síntesis de metil(2-((3-(4-(pirrolidin-2-il)fenil)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il)amino)etil)carbamato de isopropilo:**

35 El compuesto del título se obtuvo usando un proceso similar al que se describió en el ejemplo 5.6.68. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ ppm 8,56 (s, 1 H), 8,28 (s a, 2 H), 7,83 (s, 1 H), 7,68 (d, *J* = 9,35 Hz, 1 H), 7,60 (d, *J* = 8,34 Hz, 2 H), 6,73 (d, *J* = 9,85 Hz, 1 H), 4,66 (dd *J* = 9,60, 6,82 Hz, 1 H), 3,66 (s a, 1 H), 3,59 (s a, 3 H), 3,41- 3,55 (m, 2 H), 2,94 (s, 3 H), 2,48 - 2,56 (m, 1 H), 2,19 - 2,34 (m, 3 H), 1,00-1,23 (d, *J*=5,05 Hz, 6 H); LRMS (IEN) *m/e* 423,1 [(*M*

+ H)⁺, calculado para C₂₃H₃₁N₆O₂. 423,5].

5.6.78. Síntesis de (2-((3-(2-metoxifenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)etil)(metil)carbamato de *terc*-butilo:

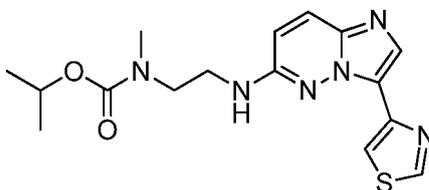


5

El compuesto del título se obtuvo usando un proceso similar al que se describió en el ejemplo 5.6.68. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ ppm 8,04 (s, 1 H), 7,97 (s a, 1 H), 7,90 (s a, 1 H), 7,52 - 7,57 (m, 1 H), 7,13 - 7,24 (m, 3 H), 3,90 (s, 3 H), 3,42 - 3,49 (m, 4 H), 2,74 (s, 3 H), 1,30-1,38 (s a, 9 H); LRMS (IEN) m/e 398,1 [(M + H)⁺, calculado para C₂₁H₂₈N₅O₃ 398,5].

10

5.6.79. Síntesis de metil(2-((3-(tiazol-4-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)etil)carbamato de isopropilo:

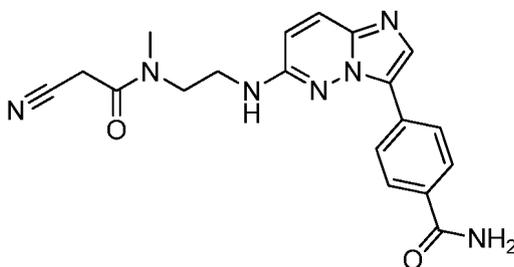


15

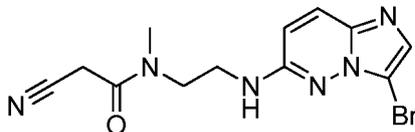
El compuesto del título se obtuvo usando un proceso similar al que se describió en el ejemplo 5.6.68. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ ppm 9,19 (s, 1 H), 8,65-8,85 (s a, 1 H), 8,31 (s, 1 H), 7,97 (d, *J* = 9,85 Hz, 1 H), 7,18 (d, *J* = 9,35 Hz, 1 H), 4,78 (m, 1 H), 3,64 - 3,75 (m, 4 H), 2,98 (s, 3 H), 1,06-1,25 (m, 6 H); LRMS (IEN) m/e 361,1 [(M + H)⁺, calculado para C₁₆H₂₀N₆O₂S 361,4].

20

5.6.80. Síntesis de 4-(6-((2-(2-ciano-*N*-metilacetamido)etil)amino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)benzamida



25 Parte A. *N*-(2-((3-bromoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)etil)-2-ciano-*N*-metilacetamida



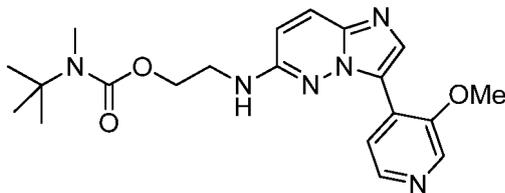
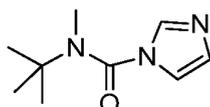
El (2-((3-bromoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)etil)(metil)carbamato de *terc*-butilo se agitó en una solución de TFA/DCM (2:1) durante 0,5 h y después se concentró. La sal de amina-TFA resultante se aminó en las condiciones descritas en el ejemplo 5.6.61, parte C con ácido 2-cianoacético para obtener la amida con un rendimiento del 63 %.

30

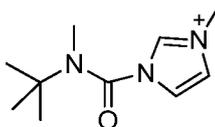
Parte B. 4-(6-((2-(2-ciano-*N*-metilacetamido)etil)amino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)benzamida. La reacción de la amida con ácido (4-carbamoilfenil)borónico en condiciones de acoplamiento de Suzuki como se describe en el ejemplo 5.6.19 proporcionó el producto deseado con un rendimiento del 28 %. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ ppm 2,87 (s, 1 H) 2,95 (s, 2 H) 3,56 - 3,67 (m, 4 H) 3,73 (s, 2 H) 7,16 (d, *J*=9,92 Hz, 1 H) 7,94 (d, *J*=9,70 Hz, 1 H) 8,00 - 8,06 (m, 2 H) 8,17 (d, *J*=8,38 Hz, 2 H) 8,21 - 8,28 (m, 1 H); LRMS (IEN) m/e 378,0 [(M + H)⁺, calculado para C₁₉H₁₉N₇O₂ 377,0].

35

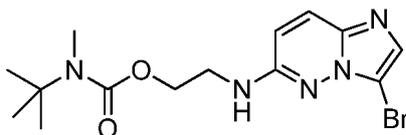
40

5.6.81. Síntesis de *terc*-butil(metil)carbamato de 2-((3-(3-metoxipiridin-4-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il)amino)etilo5 Parte A. *N*-(*terc*-butil)-*N*-metil-1H-imidazol-1-carboxamida:

10 A una suspensión de *N*, *N'*-carbonildiimidazol (CDI, 1,76 g, 11 mmol) en THF (18 ml) se le añadió *t*-butilmetilamina (1,2 ml, 10 mmol). La reacción se calentó a reflujo durante una noche, después se enfrió, se concentró, se recogió con DCM y agua y se extrajo. La capa orgánica (DCM) se secó con sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró para dar *N*-(*terc*-butil)-*N*-metil-1H-imidazol-1-carboxamida en forma de un aceite pegajoso (0,27 g, rendimiento del 15 %). LRMS (IEN) *m/e* 182,1 [(*M* + *H*)⁺, calculado para C₉H₁₆N₃O 182,2].

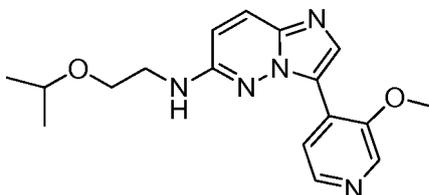
15 Parte B. 1-(*terc*-butil(metil)carbamoil)-3-metil-1H-imidazol-3-io:

20 A una solución de *N*-(*terc*-butil)-*N*-metil-1H-imidazol-1-carboxamida (0,27 g, 1,5 mmol) en acetonitrilo (3 ml) se le añadió yoduro de metilo (0,4 ml, 6,0 mmol). La reacción se concentró al vacío después de agitarse a *ta* durante 24 h para dar 1-(*terc*-butil(metil)carbamoil)-3-metil-1H-imidazol-3-io (0,28 g, 100 %).

Parte C. *terc*-butil(metil)carbamato de 2-((3-bromoimidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il)amino)etilo:

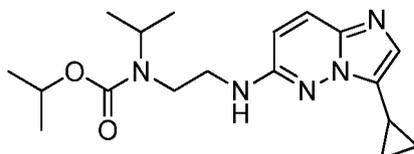
25 A una solución de 2-((3-bromoimidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il)amino)etanol (0,35 g, 1,5 mmol) y 1-(*terc*-butil(metil)carbamoil)-3-metil-1H-imidazol-3-io (0,30 g, 1,5 mmol) en THF/DMF (6,0 ml/3,0 ml) se le añadió NaH (0,15 g, 60 % en aceite mineral, 2,5 mmol). La reacción se agitó durante 24 h y después se detuvo con agua, se extrajo con éter, se concentró y se purificó por cromatografía en columna ISCO para dar *terc*-butil(metil)carbamato de 2-((3-bromoimidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il)amino)etilo como producto (0,17 g, rendimiento del 31 %). LRMS (IEN) *m/e* 372,0 [(*M* + *H*)⁺, calculado para C₁₄H₂₁BrN₅O₂ 371,2].

35 Parte D. *terc*-butil(metil)carbamato de 2-((3-(3-metoxipiridin-4-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il)amino)etilo. El compuesto del título se obtuvo usando acoplamiento de Suzuki como se describe en el ejemplo 5.6.68. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ ppm 8,70 (d, *J*=5,31 Hz, 1 H), 8,43 (s, 1 H), 8,13 (s, 1 H), 7,73 (s, 1 H), 7,71 (s, 1 H), 6,84 (s, 1 H), 6,82 (s, 1 H), 4,31 (t, *J* = 5,68 Hz, 2 H), 4,10 (s, 3 H), 3,70 (t, *J* = 5,68 Hz, 2 H), 2,89 (s, 3 H), 1,35 (s, 9 H); LRMS (IEN) *m/e* 399,3 [(*M* + *H*)⁺, calculado para C₂₀H₂₇N₆O₃ 399,5].

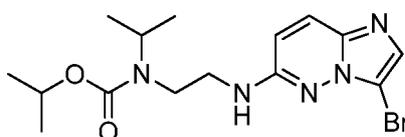
40 5.6.82. Síntesis de *N*-(2-isopropoxietil)-3-(3-metoxipiridin-4-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-amina:

El compuesto del título se obtuvo como se describe en el ejemplo 5.6.68. RMN ^1H (400 MHz, METANOL- d_4) δ ppm 8,66 (d, $J=5,29$ Hz, 1 H), 8,36 (s a, 1 H), 8,21 (d, $J=4,41$ Hz, 1 H), 8,06 (s a, 1 H), 7,63 (d, $J=9,70$ Hz, 1 H), 6,79 (d, $J=9,70$ Hz, 1 H), 4,57 (s a, 1 H), 4,03 (s, 3 H), 3,58 - 3,67 (m, 3 H), 3,47 - 3,52 (m, 2 H), 1,11 (d, $J=6,17$ Hz, 6 H); LRMS (IEN) m/e 328,1 [(M + H) $^+$], calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_5\text{O}_2$ 328,4].

5 **5.6.83. Síntesis de éster isopropílico del ácido [2-(3-ciclopropil-imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-ilamino)-etil]-isopropil-carbámico**



10 **Parte A. Éster isopropílico del ácido [2-(3-bromo-imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-ilamino)-etil]-isopropil-carbámico**



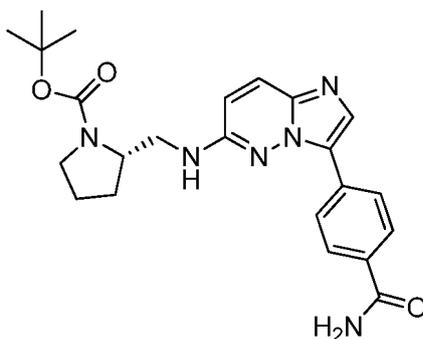
15 A una solución en atmósfera de N_2 , a temperatura ambiente, agitada rápidamente de N1-(3-bromoimidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il)-N2-isopropiletano-1,2-diamina (945,0 mg, 3,2 mmol) y base de Hunig [7087-68-5] (0,7 ml, 3,8 mmol) en acetato de etilo (32 ml) se le añadió una solución 1,0 M de cloroformiato de isopropilo en tolueno (3,2 ml). Una vez completada, la reacción se lavó con salmuera, se secó (MgSO_4) y se evaporó para proporcionar 1,2 g de sólido de color castaño. Este sólido se recrystalizó en acetato de etilo heptano para proporcionar éster isopropílico del ácido

20 [2-(3-bromo-imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-ilamino)-etil]-isopropil-carbámico como 750 mg de polvo cristalino de color blanco, pf. 146-147 °C. RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,17 (d, $J=6,82$ Hz, 12 H) 3,31- 3,35 (m, 2 H) 3,38 - 3,44 (m, 2 H) 4,80 (dt, $J=12,06, 5,97$ Hz, 1 H) 6,67 (d, $J=9,85$ Hz, 1 H) 7,34 (t, $J=5,68$ Hz, 1 H) 7,49 (s, 1 H) 7,71 (d, $J=9,60$ Hz, 1 H). RMN ^{13}C (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 20,44, 21,95, 47,01,67,46, 98,94, 112,84, 125,54, 130,42, 136,57, 154,10. LRMS (IEN) m/z 297,9/299,9 [(M+H) $^+$], calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{BrN}_5\text{O}_2$: 384,28.

25 **Parte B. Éster isopropílico del ácido [2-(3-ciclopropil-imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-ilamino)-etil]-isopropil-carbámico**, Una solución de agua al 10 % (v/v) en THF (25 ml) se añadió a una mezcla de éster isopropílico del ácido [2-(3-bromo-imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-ilamino)-etil]-isopropil-carbámico (515,1 mg, 1,34 mmol), ciclopropiltrifluoroborato potásico [1065010-87-1] (396,8 mg, 2,7 mmol), carbonato de cesio [534-17-8] (1,3 g, 4,0 mmol) y complejo [1,1'-bis(difenilfosfino) ferroceno] dicloropaldio (II), con diclorometano [95464-05-4] (110,4 mg, 0,1 mmol) contenida en un matraz de fondo redondo de 50 ml. El recipiente de reacción se equipó con un condensador de reflujo y el sistema se recogió a través de 10 ciclos de evacuación/atmósfera de N_2 mientras que se agitaba rápidamente. La reacción en atmósfera de N_2 , agitada rápidamente, se calentó a reflujo durante 4 días, después se enfrió y se filtró.

30 El filtrado se repartió entre salmuera y acetato de etilo y el extracto orgánico de fase separada se secó (MgSO_4) y se evaporó para dar un aceite de color negro que se purificó por RP-HPLC preparatoria para proporcionar 41,6 mg de éster isopropílico del éster [2-(3-ciclopropil-imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-ilamino)-etil]-isopropil-carbámico en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H (400 MHz, METANOL- d_4) δ ppm 0,77 - 0,84 (m, 2 H) 0,98 -1,06 (m, 2 H) 1,20 - 1,32 (m, 14 H) 2,08 - 2,19 (m, 1 H) 3,43 - 3,50 (m, 2 H) 3,50 - 3,59 (m, 2 H) 6,61 (d, $J=9,70$ Hz, 1 H) 7,08 (s, 1 H) 7,52 (d, $J=9,70$ Hz, 1 H). LRMS (IEN) m/z 346,2[(M+H) $^+$], calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_2$: 345,45.

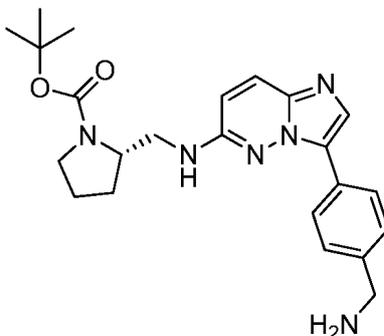
40 **5.6.84. Síntesis de 2-(((3-(4-carbamoilfenil)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il)amino)metil)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-terc-butilo:**



45 El compuesto del título se obtuvo usando el enfoque descrito en el ejemplo 5.6.68. RMN ^1H (400 MHz, METANOL-

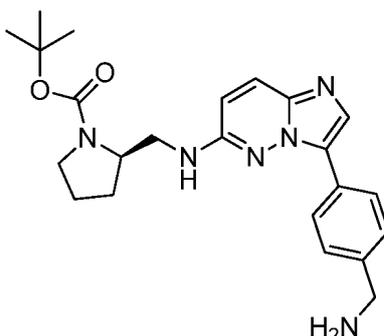
d_4) δ ppm 8,24 - 8,34 (m, 2 H), 7,97 - 8,01 (m, 2 H), 7,87 (s, 1 H), 7,66 (d, $J = 8,84$ Hz, 1 H), 6,77 (s a, 1 H), 4,17 (s a, 1 H), 3,68 (s a, 1 H), 3,44 - 3,55 (m, 1 H), 3,35 - 3,44 (m, 3 H), 1,91- 2,05 (m, 3 H), 1,87 (s a, 1 H), 1,38 - 1,48 (m, 5 H), 1,34 (s a, 4 H); LRMS (IEN) m/e 437,2 [(M + H)⁺, calculado para C₂₃H₂₉N₆O₃ 437,5].

- 5 5.6.85. **Síntesis de 2-(((3-(4-(aminometil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)metil)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-terc-butilo:**



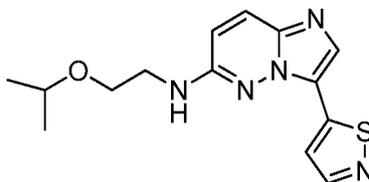
- 10 El compuesto del título se obtuvo usando el enfoque descrito en el ejemplo 5.6.68. RMN ¹H (400 MHz, METANOL- d_4) δ ppm 8,27 (s a, 2 H), 7,82 (s a, 1 H), 7,66 (d, $J = 9,35$ Hz, 1 H), 7,58 (d, $J = 8,34$ Hz, 2 H), 6,77 (d, $J = 9,09$ Hz, 1 H), 4,18 (s, 3 H), 3,36-3,50 (m, 4 H), 1,85 - 2,04 (m, 4 H), 1,33 - 1,48 (m, 9 H); LRMS (IEN) m/e 437,2 [(M + H)⁺, calculado para C₂₃H₂₉N₆O₃ 437,5].

- 15 5.6.86. **Síntesis de 2-(((3-(4-(aminometil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)metil)pirrolidin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo:**



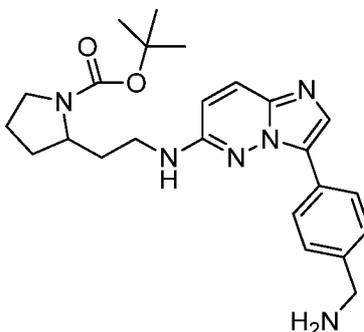
- 20 El compuesto del título se obtuvo usando el enfoque descrito en el ejemplo 5.6.68. RMN ¹H (400 MHz, METANOL- d_4) δ ppm 8,27 (s a, 2 H), 7,82 (s a, 1 H), 7,66 (d, $J = 9,35$ Hz, 1 H), 7,58 (d, $J = 8,34$ Hz, 2 H), 6,77 (d, $J = 9,09$ Hz, 1 H), 4,18 (s, 3 H), 3,36-3,50 (m, 4 H), 1,85 - 2,04 (m, 4 H), 1,33 - 1,48 (m, 9 H); LRMS (IEN) m/e 437,2 [(M + H)⁺, calculado para C₂₃H₂₉N₆O₃ 437,5].

- 25 5.6.87. **Síntesis de N-(2-isopropoxietil)-3-(isotiazol-5-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina:**



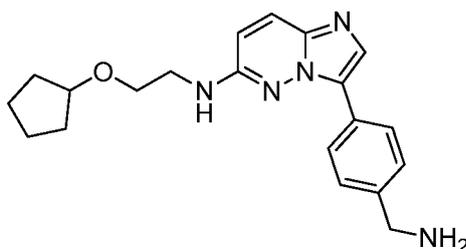
- 30 El compuesto del título se obtuvo usando el enfoque descrito en el ejemplo 5.6.68. RMN ¹H (400 MHz, METANOL- d_4) δ ppm 8,60 (d, $J = 2,02$ Hz, 1 H), 8,45 (s, 1 H), 8,01 (d, $J = 1,77$ Hz, 1 H), 7,95 (d, $J = 9,85$ Hz, 1 H), 7,25 (d, $J = 9,85$ Hz, 1 H), 3,80 - 3,85 (m, 2 H), 3,69 - 3,77 (m, 3 H), 1,21 (d, $J = 6,32$ Hz, 6 H); LRMS (IEN) m/e 304,1 [(M + H)⁺, calculado para C₁₄H₁₈N₅OS 304,4].

5.6.88. Síntesis de 2-(2-((3-(4-(aminometil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)etil)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo:

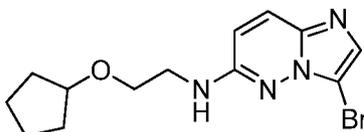


5 El compuesto del título se obtuvo usando el enfoque descrito en el ejemplo 5.6.68. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ ppm 8,53 (s, 1 H), 8,27 (d, *J* = 8,34 Hz, 2 H), 7,81 (s, 1 H), 7,64 (d, *J* = 9,60 Hz, 1 H), 7,57 (d, *J* = 8,34 Hz, 2 H), 6,73 (d, *J* = 9,60 Hz, 1 H), 4,18 (s, 2 H), 3,92 - 3,98 (m, 1 H), 3,52 (s a, 1 H), 3,35 - 3,46 (m, 3 H), 1,67-2,22 (m, 6 H), 1,48 (s a, 4 H), 1,28 (s a, 5 H); LRMS (IEN) *m/e* 437,3 [(*M* + *H*)⁺, calculado para C₂₄H₃₃N₆O₂ 437,5].

10 5.6.89. Síntesis de 3-(4-(aminometil)fenil)-*N*-(2-(ciclopentiloxi)etil)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-amina

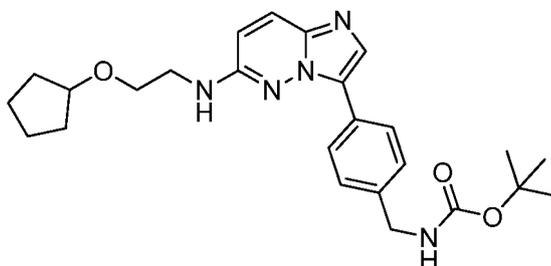


15 Parte A. 3-bromo-*N*-(2-(ciclopentiloxi)etil)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-amina



20 La 2-(ciclopentiloxi)etanamina se hizo reaccionar con 3-bromo-6-fluoroimidazo[1,2-*b*]piridazina, usando las condiciones de desplazamiento de amina descritas en el ejemplo 5.6.42, parte A para proporcionar un producto al 69 %.

Parte B. 4-(6-((2-(ciclopentiloxi)etil)amino)imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)encilcarbamato de *tert*-butilo

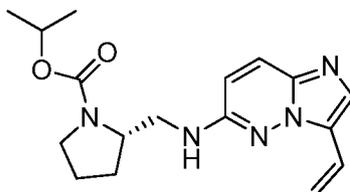


25 La 3-bromo-*N*-(2-(ciclopentiloxi)etil)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-amina se acopló con ácido (4-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)borónico en las condiciones de acoplamiento de Suzuki como se describe en el ejemplo 5.6.76, Parte B para obtener el 70 % del producto.

30 Parte C. 3-(4-(aminometil)fenil)-*N*-(2-(ciclopentiloxi)etil)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-amina. La protección de *tert*-butoxicarbonilo se retiró usando 10 equivalentes de AcCl en MeOH a 0 °C durante 4 h para obtener un rendimiento del 100 % del compuesto deseado. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ ppm 1,55 (d, *J*=3,54 Hz, 2 H) 1,63 - 1,81 (m, 6 H) 3,57 (t, *J*=5,31 Hz, 2 H) 3,67 (c, *J*=5,05 Hz, 2 H) 3,93 - 4,05 (m, 1 H) 4,21- 4,31 (m, 2 H) 7,29 - 7,41 (m, 1 H)

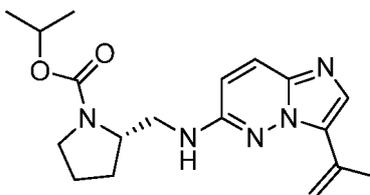
7,70 (d, $J=8,08$ Hz, 2 H) 7,96 - 8,05 (m, 1 H) 8,18 - 8,25 (m, 2 H) 8,25 - 8,31 (m, 1 H); RMN ^{13}C (101 MHz, METANOL- d_4) δ ppm 24,59 (s, 1 C) 33,34 (s, 1 C) 43,09 (s, 1 C) 44,12 (s, 1 C) 67,41 (s, 1 C) 83,26 (s, 1 C) 120,08 (s, 1 C) 121,33 (s, 1 C) 121,60 (s, 1 C) 128,35 (s, 1 C) 129,81 (s, 1 C) 130,45 (s, 1 C) 130,65 (s, 1 C) 134,28 (s, 1 C) 135,94 (s, 1 C) 146,70 - 146,90 (m, 1 C) 157,40 (s, 1 C); LRMS (IEN) m/e 352,0 [(M + H) $^+$], calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}$ 351,0].

5.6.90. **Síntesis de 2-(((3-vinilimidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il)amino)metil)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-isopropilo:**



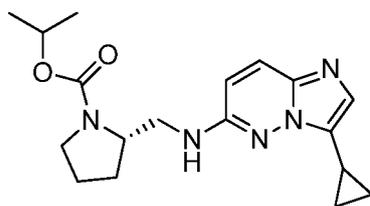
El compuesto del título se obtuvo usando el enfoque descrito en el ejemplo 5.6.68. RMN ^1H (400 MHz, METANOL- d_4) δ ppm 7,52 - 7,59 (m, 2 H), 6,95 - 7,00 (m, 1 H), 6,68 (d, $J = 9,60$ Hz, 1 H), 6,20 (d, $J = 1,52$ Hz, 1 H), 6,16 (d, $J = 1,52$ Hz, 1 H), 5,37 (d, $J = 1,52$ Hz, 1 H), 5,34 (d, $J = 1,77$ Hz, 1 H), 4,88 (quin, $J = 6,25$ Hz, 1 H), 4,22 (Rs, 1 H), 3,40 - 3,64 (m, 4 H), 1,87 - 2,05 (m, 4 H), 1,18 - 1,25 (m, 6 H); LRMS (IEN) m/e 330,3 [(M + H) $^+$], calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{N}_5\text{O}_2$ 330,4].

5.6.91. **Síntesis de 2-(((3-(prop-1-en-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il)amino)metil)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-isopropilo:**



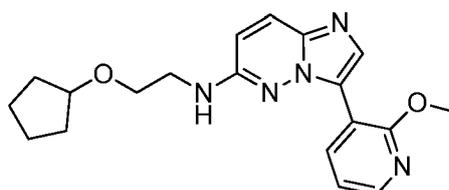
El compuesto del título se obtuvo usando el enfoque descrito en el ejemplo 5.6.68. RMN ^1H (400 MHz, METANOL- d_4) δ ppm 7,60 (d, $J=9,85$ Hz, 1 H), 7,47 (s, 1 H), 6,70 (d, $J = 9,60$ Hz, 1 H), 6,43 (s, 1 H), 5,27 (s, 1 H), 4,86 (dt, $J = 12,44$, 6,28 Hz, 1 H), 4,21 (s a, 1 H), 3,54 - 3,61 (m, 1 H), 3,35 - 3,50 (m, 3 H), 2,23 (s, 3 H), 1,86 - 2,05 (m, 4 H), 1,21 (dd, $J = 12,13$, 6,06 Hz, 6 H); LRMS (IEN) m/e 344,2 [(M + H) $^+$], calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{N}_5\text{O}_2$ 344,4].

5.6.92. **Síntesis de 2-(((3-ciclopropilimidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il)amino)metil)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-isopropilo:**



El compuesto del título se obtuvo usando el enfoque descrito en el ejemplo 5.6.68. RMN ^1H (400 MHz, METANOL- d_4) δ ppm 7,85 (m, $J=9,85$ Hz, 1 H), 7,52 (s, 1 H), 7,17 - 7,21 (m, 1 H), 4,84 - 4,90 (m, 1 H), 4,25 (d, $J = 6,57$ Hz, 1 H), 3,63 - 3,69 (m, 1 H), 3,42 - 3,57 (m, 3 H), 2,24 - 2,31 (m, 1 H), 1,90 - 2,08 (m, 4 H), 1,16 - 1,25 (m, 8 H), 0,90 - 0,94 (m, 2 H); LRMS (IEN) m/e 344,2 [(M + H) $^+$], calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{N}_5\text{O}_2$ 344,4].

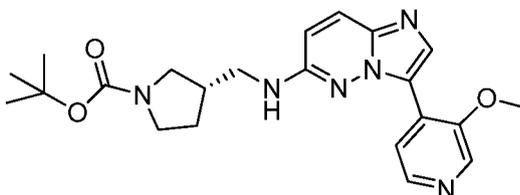
5.6.93. **Síntesis de N-(2-(ciclopropiloxi)etil)-3-(2-metoxipiridin-3-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-amina:**



El compuesto del título se obtuvo usando el enfoque descrito en el ejemplo 5.6.68. RMN ^1H (400 MHz, METANOL-

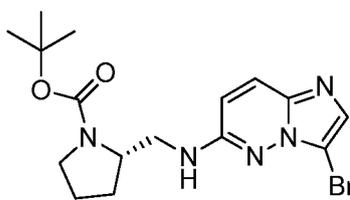
d_4) δ ppm 8,76 (dd, $J=7,58, 1,77$ Hz, 1 H), 8,13 (dd $J = 4,80, 1,77$ Hz, 1 H), 7,89 (s, 1 H), 7,64 (d, $J = 9,60$ Hz, 1 H), 7,08 (dd $J = 7,45, 4,93$ Hz, 1 H), 6,76 (d, $J = 9,60$ Hz, 1 H), 4,05 (s, 3 H), 3,97 (dd $J = 5,18, 3,41$ Hz, 1 H), 3,64 (t, $J = 5,94$ Hz, 2 H), 3,51 (t, $J = 5,94$ Hz, 2 H), 1,62 - 1,76 (m, 6 H), 1,50 - 1,58 (m, 2 H); LRMS (IEN) m/e 354,2 [(M + H)⁺, calculado para C₁₉H₂₄N₅O₂ 354,4].

5 5.6.94. **Síntesis de 3-(((3-(3-metoxipiridin-4-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)metil)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-terc-butilo:**



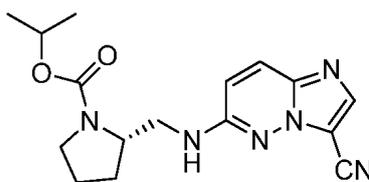
10 El compuesto del título se obtuvo usando el enfoque descrito en el ejemplo 5.6.68. RMN ¹H (400 MHz, METANOL- d_4) δ ppm 8,64 (d, $J=5,05$ Hz, 1 H), 8,43 (s, 1 H), 8,29 (d, $J = 5,05$ Hz, 1 H), 8,10 (s, 1 H), 7,69 (d, $J = 9,60$ Hz, 1 H), 6,80 (d, $J = 9,85$ Hz, 1 H), 4,08 (s, 3 H), 3,2 - 3,56 (m, 5 H), 3,36 (s a, 1 H), 2,69 (m, 1 H), 2,08 (m, 1 H), 1,78 (m, 1 H), 1,44 (s, 9 H); LRMS (IEN) m/e 425,3 [(M + H)⁺, calculado para C₂₂H₂₉N₆O₃ 425,5].

15 5.6.95. **Síntesis de 2-(((3-bromoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)metil)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-terc-butilo:**



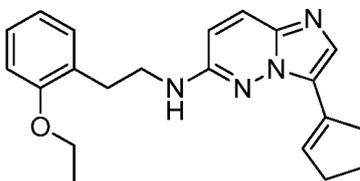
20 El compuesto del título se obtuvo usando el enfoque descrito en el ejemplo 5.6.68. RMN ¹H (400 MHz, METANOL- d_4) δ ppm 7,57 (d, $J=9,60$ Hz, 1 H), 7,41 (s, 1 H), 6,73 (d, $J = 9,60$ Hz, 1 H), 3,55 - 3,61 (m, 1 H), 3,39 - 3,52 (m, 3 H), 3,37 (s, 1 H), 2,08 (s a, 1 H), 1,87 - 2,03 (m, 3 H), 1,43 (s, 9 H); LRMS (IEN) m/e 398,1 [(M + H)⁺, calculado para C₁₆H₂₂BrN₅O₂ 397,3].

25 5.6.96. **Síntesis de 2-(((3-cianoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)metil)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-isopropilo:**

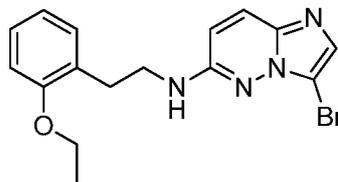


30 Una solución de 2-(((3-bromoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)metil)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-iso-propilo (300 mg, 0,79 mmol), NaCN (46 mg, 0,94 mmol), CuI (15 mg, 0,08 mmol), KI (27 mg, 0,16 mmol) y N1,N2-dimetiletano-1,2-diamina (0,085 ml, 0,79 mmol) en tolueno (0,8 ml) se agitó a 110 °C durante 12 h. La reacción se enfrió, se concentró, se recogió con EtOAc y agua, se extrajo y se secó la capa orgánica con MgSO₄. La capa orgánica se concentró y se purificó por ISCO (MeOH al 0-5 %/DCM), después siguiendo HPLC PREP (neutral) para dar 2-(((3-cianoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)metil)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-isopropilo (63 mg, rendimiento del 25 %). RMN ¹H (400 MHz, METANOL- d_4) δ ppm 8,00 (s, 1 H), 7,72 (d, $J = 9,85$ Hz, 1 H), 6,91 (d, $J = 9,85$ Hz, 1 H), 4,20 (m, 1 H), 3,38 - 3,61 (m, 4 H), 1,97 - 2,05 (m, 4 H), 1,16 - 1,25 (m, 6 H); LRMS (IEN) m/e 329,2 [(M + H)⁺, calculado para C₁₆H₂₁N₆O₂ 329,4].

40 5.6.97. **Síntesis de (3-Ciclopent-1-enil-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)-[2-(2-etoxi-fenil)-etil]-amina**



Parte A. (3-Bromo-imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il)-[2-(2-etoxi-fenil)-etil]-amina

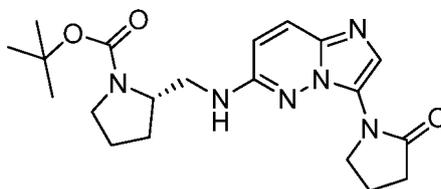


- 5 Una mezcla de 3-bromo-6-fluoro-imidazo[1,2-*b*]piridazina (648 mg, 3 mmol), 2-etoxi-fenetilamina (1 g, 6 mmol) y trietilamina (1 ml) en alcohol isopropílico (2 ml) se calentó en un microondas a 140 °C durante 20 min. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se sometió a ISCO (columna de 40 g), para dar el compuesto del título (980 mg). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,47 (t, *J*=6,95 Hz, 3 H) 3,04 (t, *J*=6,69 Hz, 2 H) 3,64 - 3,72 (m, 2 H) 4,06 - 4,17 (m, 2 H) 4,97 (s a, 1 H) 6,40 (d, *J*=9,60 Hz, 1 H) 6,87 - 7,02 (m, 2 H) 7,17 - 7,32 (m, 2 H) 7,47 (s, 1 H) 7,54 (d, *J*=9,60 Hz, 1 H). LRMS (IEN) *m/z* 361 y 363,1 [(M+H)⁺], calculado para C₁₆H₁₇BrN₄O: 361,24.

- 15 Parte B. (3-Ciclopent-1-enil-imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il)-[2-(2-etoxi-fenil)-etil]-amina. Una mezcla de (3-bromo-imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il)-[2-(2-etoxi-fenil)-etil]-amina (90 mg, 0,25 mmol), 2-ciclopent-1-enil-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano (97 mg, 0,5 mmol), K₂CO₃ (104 mg, 0,75 mmol) y diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (8,8 mg, 0,013 mmol) en MeCN/agua (2,8 ml/0,7 ml) se calentó en un microondas a 150 °C durante 15 min. La capa de agua se retiró y la capa orgánica se concentró. El residuo se sometió a ISCO. El producto se purificó adicionalmente mediante preparativa para dar el compuesto del título (60 mg).

- 20 RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,46 (t, *J*=6,95 Hz, 3 H) 1,99 - 2,07 (m, 2 H) 2,64 - 2,70 (m, 2 H) 2,82 - 2,88 (m, 2 H) 3,06 (t, *J*=6,62 Hz, 2 H) 3,66 - 3,72 (m, 2 H) 4,11 (c, *J*=7,06 Hz, 2 H) 4,77 - 4,84 (m, 1 H) 6,37 (d, *J*=9,70 Hz, 1 H) 6,88 - 6,95 (m, 2 H) 7,02 (t, *J*=1,98 Hz, 1 H) 7,18 - 7,27 (m, 2 H) 7,46 (s, 1 H) 7,62 (d, *J*=9,48 Hz, 1 H). LRMS (IEN) *m/z* 349,2 [(M+H)⁺], calculado para C₂₁H₂₄N₄O: 348,45.

- 25 **5.6.98. Síntesis de (S)-terc-butil-2-(((3-(2-oxopirrolidin-1-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il)amino)metil)pirrolidin-1-carboxilato**

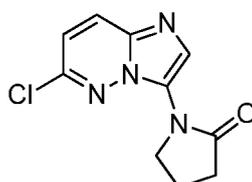


- 30 Parte A. 4-bromo-*N*-(6-cloroimidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)butanamida



- 35 A 1,0 g (5,930 mmol) de 6-cloroimidazo[1,2-*b*]piridazin-3-amina disuelta en 15 ml de THF se le añadió cloruro de 4-bromobutanoilo (1,21 g, 6,52 mmol) y piridina (0,96 ml, 11,86 mmol). Esta mezcla se agitó durante 1 h a ta y después se diluyó con 30 ml de EtOAc y se inactivó con NaHCO₃ ac. La capa orgánica se separó y se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El sólido obtenido (1,39 g, rendimiento del 74 %) fue lo suficientemente puro como para usarse en la siguiente etapa sin purificación adicional.

- 40 Parte B. 1-(6-cloroimidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)pirrolidin-2-ona

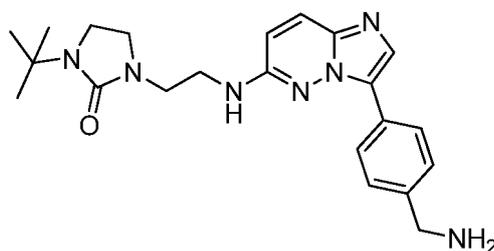


A 1,0 g de 4-bromo-*N*-(6-cloroimidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)butanamida (3,15 mmol) disuelta en 39 ml de DMF se le

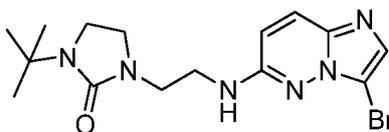
añadió NaH (189 mg, 4,72 mmol) y se agitó a ta durante 0,5 h. Se diluyó con 50 ml de EtOAc y se separó la capa orgánica. Se lavó dos veces con agua, una vez con salmuera y se secó sobre MgSO₄. Se concentró para obtener el producto 0,49 g (66 %). No se necesitó purificación.

- 5 Parte C. 2-(((3-(2-oxopirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)metil)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-terc-butilo. La 1-(6-cloroimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)pirrolidin-2-ona se hizo reaccionar con 2-(aminometil)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-terc-butilo usando las condiciones de desplazamiento de amina descritas en el ejemplo 5.6.42, Parte A para proporcionar el producto deseado con un rendimiento del 73 %. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,38 - 1,46 (m, 10 H) 1,71 (s a, 1 H) 1,80 - 1,91 (m, 2 H) 1,95 - 2,08 (m, 1 H) 2,22 (quin, J=7,55 Hz, 2 H) 2,50 - 2,58 (m, 2 H) 10 3,22 - 3,41 (m, 4 H) 3,90 (c, J=6,69 Hz, 2 H) 4,16 (s a, 1 H) 6,40 (d, J=9,70 Hz, 1 H) 7,44 (s, 1 H) 7,54 (d, J=9,70 Hz, 1 H); LRMS (IEN) m/401,0 [(M + H)⁺, calculado para C₂₀H₂₈N₆O₃ 400,0].

15 5.6.99. **Síntesis de 1-{2-[3-(4-Aminometil-fenil)-imidazo[1,2-b]piridazin-6-ilamino]-etil}-3-terc-butil-imidazolidin-2-ona**



20 Parte A. 1-[2-(3-Bromo-imidazo[1,2-b]piridazin-6-ilamino)-etil]-3-terc-butil-imidazolidin-2-ona



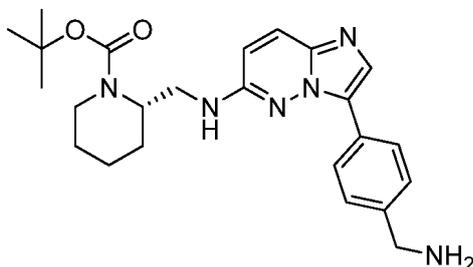
- 20 Una mezcla de 1-terc-butil-imidazolidin-2-ona (1,42 g, 10 mmol) y NaH (600 mg, dispersión oleosa al 60 %, 15 mmol) en THF (50 ml) se agitó a ta durante 2 h. Después se enfrió a 0 °C. Se añadió lentamente una solución de bromoacetitrilo (1,4 ml, 20 mmol) en THF (30 ml) a la mezcla de reacción. La mezcla resultante se agitó a ta durante una noche. La mezcla se trató con una cantidad pequeña de agua y después la mezcla se pasó a través de un lecho de sílice. El filtrado se concentró y el residuo se sometió a una columna corta para dar el producto en bruto que se purificó adicionalmente por otra columna corta para dar el producto.
- 25

- 30 A una solución del producto anterior (1,6 g, 8,8 mmol) en THF (20 ml) a 0 °C se le añadió una solución de BH₃THF en THF (1 M, 100 ml). La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 30 min. Después a ta durante 4 h. Después, la mezcla se enfrió a 0 °C de nuevo y se trató con HCl frío (6 N, 20 ml) a pH ácido fuerte. El disolvente orgánico se retiró a presión reducida. El residuo se trató con NaOH (4 N, ~30 ml) a pH>10, después se extrajo con EtOAc (5 x75 ml). Los extractos combinados se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron para dar el producto deseado.

- 35 Una mezcla del producto anterior (350 mg, 1,89 mmol), 3-bromo-6-fluoro-imidazo[1,2-b]piridazina (216 mg, 1 mmol) y trietilamina (0,5 ml) en alcohol isopropílico (1,5 ml) se calentó en un microondas a 140 °C durante 20 min. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se sometió a ISCO (columna de 40 g), para dar el compuesto del título (180 mg). LRMS (IEN) m/z 381 y 383,2[(M+H)⁺, calculado para C₁₅H₂₁BrN₆O: 381,28.

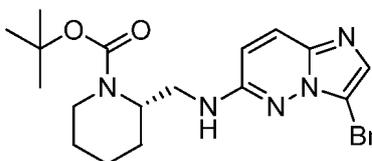
- 40 Parte B. 1-{2-[3-(4-Aminometil-fenil)-imidazo[1,2-b]piridazin-6-ilamino]-etil}-3-terc-butil-imidazolidin-2-ona. Una mezcla de 1-[2-(3-bromo-imidazo[1,2-b]piridazin-6-ilamino)-etil]-3-terc-butil-imidazolidin-2-ona (75 mg, 0,2 mmol), clorhidrato del ácido (4-aminometilfenil)borónico (49 mg, 0,26 mmol), K₂CO₃ (83 mg, 0,6 mmol) y dicloro-bis(trifenilfosfina)paladio (II) (7 mg, 0,01 mmol) en MeCN/agua (2,8 ml/0,7 ml) se calentó en un microondas a 150 °C durante 15 min. La mezcla de reacción se diluyó con MeCN y se filtró. El filtrado se sometió a HPLC preparativa para dar el compuesto del título (64,8 mg). RMN ¹H (400 MHz, METANOL-d₄) δ ppm 1,26 (s, 9 H) 3,24 - 3,31 (m, 4 H) 3,40 (t, J=5,95 Hz, 2 H) 3,52 (t, J=5,95 Hz, 2 H) 4,17 (s, 2 H) 6,70 (d, J=9,70 Hz, 1 H) 7,54 - 7,63 (m, 3 H) 7,77 (s, 1 H) 8,19 - 8,23 (m, 2 H) 8,56 (s, 1 H). LRMS (IEN) m/z 408,4 [(M+H)⁺, calculado para C₂₂H₂₉N₇O: 407,52.
- 45

5.6.100. Síntesis de 2-(((3-(4-(aminometil)fenil)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il)amino)metil)piperidin-1-carboxilato de (S)-*terc*-butilo



5

Parte A. 2-(((3-bromoimidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il)amino)metil)piperidin-1-carboxilato de (S)-*terc*-butilo



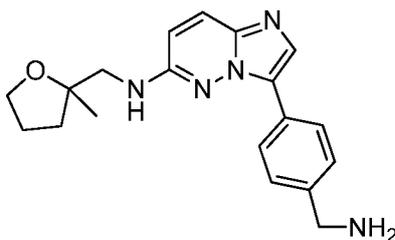
10 La reacción de 3-bromo-6-fluoroimidazo[1,2-*b*]piridazina y 2-(aminometil)piperidin-1-carboxilato de (S)-*terc*-butilo en las condiciones de desplazamiento de amina descritas en el ejemplo 5.6.42, La Parte A, dio la aril amina con un rendimiento del 38 %.

Parte B. 2-(((3-(4-(aminometil)fenil)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il)amino)metil)-piperidin-1-carboxilato de (S)-*terc*-butilo.

15 El 2-(((3-bromoimidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il)amino)metil)piperidin-1-carboxilato de (S)-*terc*-butilo se sometió a la reacción de acoplamiento de Suzuki descrita en el ejemplo 5.6.19, La Parte B con los respectivos ácidos borónicos para proporcionar los productos 2-(((3-(4-(aminometil)fenil)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il)amino)metil)piperidin-1-carboxilato de (S)-*terc*-butilo esperados. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ ppm 1,14 (s a, 9 H) 1,59 - 1,73 (m, 5 H) 1,78 (s a, 1 H) 3,00 (t, *J*=12,63 Hz, 1 H) 3,50 (dd, *J*=14,15, 4,55 Hz, 1 H) 3,67 - 3,80 (m, 1 H) 4,00 (d, *J*=12,38 Hz, 1 H) 4,19 (s, 2 H) 4,87 (s a, 1 H) 6,72 (d, *J*=9,60 Hz, 1 H) 7,57 (m, *J*=8,34 Hz, 2 H) 7,67 (d, *J*=9,85 Hz, 1 H) 7,82 (s, 1 H) 8,27 (m, *J*=8,34 Hz, 2 H); LRMS (IEN) *m/e* 437,0 [(M + H)⁺, calculado para C₂₄H₃₂N₆O₂ 436,0]

25

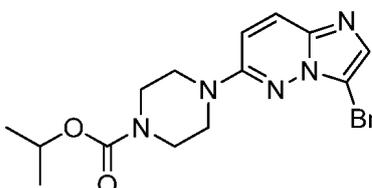
5.6.101. Síntesis de 3-(4-(aminometil)fenil)-*N*-((2-metiltetrahidrofurano-2-il)metil)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-amina:

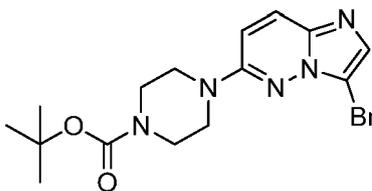


30 El compuesto del título se obtuvo usando el enfoque descrito en el ejemplo 5.6.68. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ ppm 8,55 (s, 1 H), 8,25 (d, *J* = 7,83 Hz, 2 H), 7,80 (s, 1 H), 7,66 (d, *J* = 9,60 Hz, 1 H), 7,57 (d, *J* = 8,08 Hz, 2 H), 6,83 (d, *J* = 9,60 Hz, 1 H), 4,17 (s, 2 H), 3,91 (t, *J* = 6,19 Hz, 2 H), 3,56 (d, *J* = 13,64 Hz, 1 H), 3,46 (d, *J* = 13,64 Hz, 1 H), 1,97 - 2,06 (m, 3 H), 1,70 - 1,80 (m, 1 H), 1,31 (s, 3 H); LRMS (IEN) *m/e* 338,2 [(M + H)⁺, calculado para C₁₉H₂₄N₅O 338,4].

5.6.102. Síntesis de éster isopropílico del ácido 4-(3-cromoimidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il)-piperazin-1-carboxílico

35

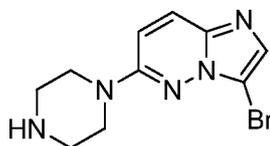


Parte A. Éster *tert*-butílico del ácido 4-(3-bromo-imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il)-piperazin-1-carboxílico

5 Se molieron juntos 3-bromo-6-cloro-imidazo[1,2-*b*]piridazina [13526-66-4] (1,1 g, 4,5 mmol) y piperazina [110-85-0] (3,6 g, 41,8 mmol) en un mortero a una mezcla íntima y se transfirieron a un matraz de fondo redondo de 15 ml que contenía una barra agitadora magnética. El matraz se equipó con un condensador de reflujo, se sometió a atmósfera de N₂ y el recipiente de reacción se sumergió en un baño de aceite a temperatura ambiente. Mientras la mezcla sólida pura se agitaba, el baño se calentó a 120 °C durante 0,5 h y se mantuvo a la temperatura nominal durante un total de 17 h. El baño se retiró y la reacción fundida se dejó enfriar y solidificar. La masa sólida se disolvió en metanol, se transfirió a un embudo de decantación y se repartió entre salmuera (pH se ajustó a 10 con hidróxido sódico acuoso 3 N) y acetato de etilo. El extracto de fase separada se secó (MgSO₄) y se evaporó para proporcionar 0,9 g de 3-bromo-6-piperazin-1-il-imidazo[1,2-*b*]piridazina en forma de un sólido de color amarillo claro que se usó sin purificación adicional. LRMS (IEN) *m/z* 282,1/284,1 [(M+H)]⁺, calculado para C₁₀H₁₂BrN₅: 282,14.

15 Una solución de 3-bromo-6-piperazin-1-il-imidazo[1,2-*b*]piridazina (4,3 g, 15,3 mmol), dicarbonato de di-*t*-butilo [24424-99-5] (3,7 g, 16,9 mmol) y base de Hunig [7087-68-5] (3,0 ml, 17,2 mmol) en acetato de etilo (160 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 17 h, después se lavó con salmuera, se secó (CaSO₄), y se evaporó para producir 5,5 g de sólido de color amarillo que se recrystalizó a partir de acetato de etilo/heptano para proporcionar 2,9 g de éster *tert*-butílico del ácido 4-(3-bromo-imidazo [1,2-*b*]piridazin-6-il)-piperazin-1-carboxílico en forma de un polvo de color blanco, 178-180 °C. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,43 (s, 9 H) 3,27 - 3,31 (m, 3 H) 3,45 - 3,56 (m, 8 H) 7,24 (d, *J*=9,92 Hz, 1 H) 7,61 (s, 1 H) 7,90 (d, *J*=9,92 Hz, 1 H). RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 27,88, 45,00, 78,96, 99,17, 110,57, 125,97, 131,45, 136,41, 153,72, 154,90. LRMS (IEN) *m/z* 382,1/384,1 [(M+H)]⁺, calculado para C₁₅H₂₀BrN₅O₂: 382,26.

25

Parte B. Diclorhidrato de 3-bromo-6-piperazin-1-il-imidazo[1,2-*b*]piridazina

30 Se añadió ácido clorhídrico concentrado (6,4 ml) a una solución de éster *tert*-butílico del ácido 4-(3-bromo-imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il)-piperazin-1-carboxílico (2,9 g, 7,6 mmol) en metanol (150 ml), se dejó agitar a temperatura ambiente durante una noche, después se evaporaron a sequedad. El sólido de color amarillo resultante se disolvió en metanol y la solución agitada se diluyó con éter dietílico para precipitar diclorhidrato de 3-bromo-6-piperazin-1-il-imidazo[1,2-*b*]piridazina como 2,6 g de polvo de color blanco, pf. 275-276 °C (desc.). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 3,24 (s a, 4 H) 3,82 - 3,92 (m, 4 H) 7,57 (d, *J*=10,11 Hz, 1 H) 8,05 (s, 1 H) 8,12 (d, *J*=10,10 Hz, 1 H) 9,70 (s a, 1 H). RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 41,86, 42,37, 101,30, 114,15, 124,22, 127,20, 134,76, 155,43. LRMS (IEN) *m/z* 282,1/284,1 [(M+H)]⁺, calculado para C₁₀H₁₂BrN₅: 282,14.

35

Parte C. Éster isopropílico del ácido 4-(3-bromo-imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il)-piperazin-1-carboxílico.

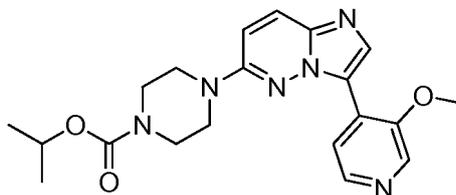
40

A una solución en atmósfera de N₂, a temperatura ambiente, agitada rápidamente de 3-bromo-6-piperazin-1-il-imidazo[1,2-*b*]piridazina (0,9 g, 3,1 mmol) y base de Hunig [7087-68-5] (0,8 ml, 4,6 mmol) en acetato de etilo (60 ml) se le añadió una solución 1,0 M de cloroformiato de isopropilo en tolueno (3,3 ml). Una vez completada, la reacción se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se precargó sobre gel de sílice, se sometió a cromatografía (Gel de Sílice, eluyendo con acetato de etilo al 100 %) y se cristalizó a partir de heptano para proporcionar 717,7 mg de polvo cristalino de color blanco, pf. 123-124 °C. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,22 (d, *J*=6,32 Hz, 6 H) 3,44 - 3,54 (m, 4 H) 3,67 - 3,79 (m, 4 H) 4,82 (sept, *J*=6,23 Hz, 1 H) 6,77 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 7,97 (s, 1 H) 8,69 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H). RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 21,94, 42,80, 43,87, 68,17, 77,32, 97,66, 136,47, 143,87, 144,40, 154,29, 155,64. LRMS (IEN) *m/z* 368,0/370,0 [(M+H)]⁺, calculado para C₁₄H₁₈BrN₅O₂: 368,24.

45

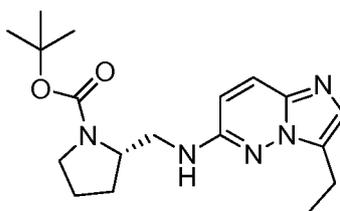
50

5.6.103. Síntesis de éster isopropílico del ácido 4-[3-(3-metoxi-piridin-4-il)-imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]-piperazin-1-carboxílico



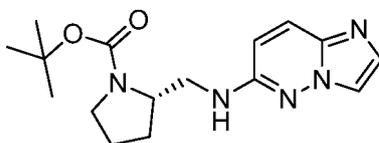
5 Este compuesto se preparó usando el enfoque descrito en el ejemplo 5.6.111 a partir de éster isopropílico del ácido 4-(3-bromo-imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il)-piperazin-1-carboxílico (281,1 mg, 0,8 mmol) e hidrato del ácido 3-metoxipiridin-4-borónico [1072952-50-1] (217,4 mg, 1,2 mmol) para proporcionar 209,4 mg de diclorhidrato del éster isopropílico del ácido 4-[3-(3-metoxi-piridin-4-il)-imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]-piperazin-1-carboxílico en forma de un polvo de color blanco, pf. 217-218 °C (desc.). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,23 (d, *J*=6,32 Hz, 5 H) 2,51 (dt, *J*=3,73, 1,80 Hz, 3 H) 3,54 - 3,60 (m, 4 H) 3,61- 3,67 (m, 4 H) 4,18 (s, 3 H) 4,83 (quin, *J*=6,25 Hz, 1 H) 7,66 (d, *J*=10,11 Hz, 1 H) 8,21 (d, *J*=9,85 Hz, 1 H) 8,64 - 8,67 (m, 2 H) 8,77 (s, 1 H) 9,08 (d, *J*=5,81 Hz, 1 H). RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 21,96, 42,58, 45,26, 57,69, 68,22, 115,12,119,36, 121,73, 124,86, 126,61,135,30, 136,82, 152,56, 154,26, 155,31. LRMS (IEN) *m/z* 397,2 [(M+H)]⁺, calculado para C₂₆H₂₄N₆O₃: 396,45.

5.6.104. Síntesis de 2-(((3-etilimidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il)amino)metil)pirrolidin-1-carboxilato de (*S*)-*terc*-butilo:

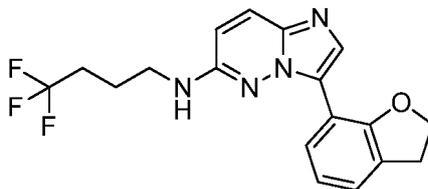
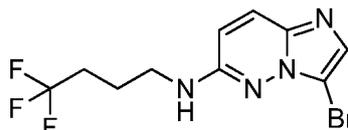


20 A una solución de PdCl₂dppf (25 mg, 0,03 mmol) y 2-(((3-bromoimidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il)amino)metil)pirrolidin-1-carboxilato de (*S*)-*terc*-butilo (100 mg, 0,2 mmol) en dioxano (2 ml) se le añadieron dietilcinc (0,24 ml, 1 M en hexano), DiBAL-H (0,008 ml, 1 M en tolueno) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 100 °C y se agitó durante 2 h. Separado por filtración en celite y se concentró el filtrado, se purificó por HPLC Prep (neutral) para dar 2-(((3-etilimidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il)amino)metil)pirrolidin-1-carboxilato de (*S*)-*terc*-butilo en forma de un aceite. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ ppm 7,55 (d, *J*=9,60 Hz, 1 H), 7,22 (s, 1 H), 6,66 (d, *J* = 9,60 Hz, 1 H), 4,18 (s a, 1 H), 3,55 (s a, 1 H), 3,37 - 3,49 (m, 3 H), 2,91 (c, *J* = 7,49 Hz, 2 H), 1,87 - 2,07 (m, 4 H), 1,44 (s a, 9 H), 1,36 (t, *J*=7,45 Hz, 3 H); LRMS (IEN) *m/e* 346,3 [(M + H)]⁺, calculado para C₁₈H₂₈N₅O₂: 346,4.

5.6.105. Síntesis de éster *terc*-butílico del ácido (*S*)-2-(imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-ilaminometil)-pirrolidin-1-carboxílico

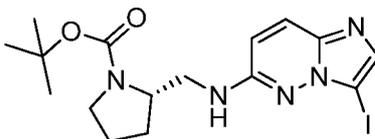


35 *n*-Butillitio 1,6 M en hexanos (5,8 ml, 9,3 mmol) se introdujo por jeringa en una solución en atmósfera de N₂, incolora, agitada de éster *terc*-butílico del ácido (*S*)-2-[(3-bromo-imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-ilamino)-metil]-pirrolidin-1-carboxílico (1,8 g, 4,6 mmol) en THF anhidro (100 ml) se mantuvo a -73 °C. La solución de reacción se volvió inmediatamente de color pardo y se dejó en agitación durante 5 minutos. El aril litio generado se inactivó mediante la adición cuidadosa de NH₄Cl acuoso saturado (2 ml). La solución de reacción se repartió entre salmuera y acetato de etilo, el extracto se secó (CaSO₄) y el producto en bruto se sometió a cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, eluyendo con 10 % (v/v) metanol/acetato de etilo) y se cristalizó a partir de acetato de etilo/heptano para proporcionar éster *terc*-butílico del ácido (*S*)-2-(imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-ilaminometil)-pirrolidin-1-carboxílico como 1,5 g de polvo de color blanquecino, pf. 161-162 °C. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,40 (s, 9 H) 1,72 -1,95 (m, 4 H) 3,10 - 3,22 (m, 1 H) 3,28 (s a, 2 H) 3,41- 3,53 (m, 1 H) 3,92 - 4,05 (m, 1 H) 6,65 (d, *J*=9,60 Hz, 1 H) 6,96 (s a, 1 H) 7,36 (d, *J*=0,76 Hz, 1 H) 7,66 (d, *J*=9,60 Hz, 2 H). RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 23,15, 28,13, 43,14, 45,96, 46,36, 55,57, 56,15, 78,30, 112,50, 116,01, 125,26, 130,32, 135,78, 153,75. LRMS (IEN) *m/z* 318,3[(M+H)]⁺, calculado para C₁₆H₂₃N₅O₂: 317,36.

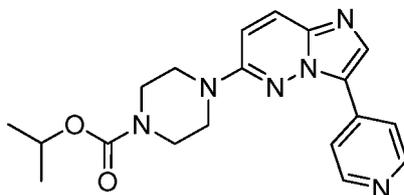
5.6.106. Síntesis de [3-(2,3-Dihidro-benzofuran-7-il)-imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]-(4,4,4-trifluoro-butil)-amina5 Parte A. [3-Bromo-imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]-(4,4,4-trifluoro-butil)-amina

Una solución agitada de 3-bromo-6-fluoro-imidazo[1,2-*b*]piridazina (1,7 g, 7,6 mmol), clorhidrato de 4,4,4-trifluoro-butilamina [84153-82-2] (1,3 g, 7,6 mmol) y base de Hunig [7087-68-5] (4,0 ml, 23,0 mmol) en 2-propanol (40 ml) se calentó a 65 °C, en atmósfera de N₂ durante 3 días, se enfrió y se repartió entre salmuera (el pH se ajustó a 10 con hidróxido sódico acuoso 3 N) y acetato de etilo. El extracto de fase separada se secó (MgSO₄) y se evaporó para proporcionar 2,3 g de sólido de color amarillo. LRMS (IEN) *m/z* 323,1/325,1 [(M+H)]⁺, calculado para C₁₀H₁₀BrF₃N₄: 323,12.

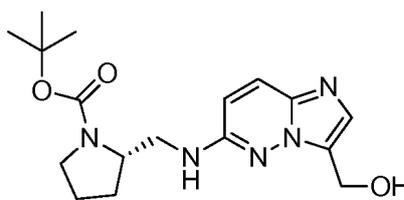
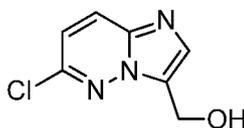
Parte B. [3-(2,3-Dihidro-benzofuran-7-il)-imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]-(4,4,4-trifluoro-butil)-amina. A una mezcla de (3-bromo-imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il)-(4,4,4-trifluoro-butil)-amina (442,4 mg, 1,4 mmol), 7-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidro-benzofurano [934586-50-2] (404,4 mg, 1,6 mmol), monohidrato tribásico de fosfato potásico [27176-10-9] (632,1 mg, 2,7 mmol) y complejo [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II), con diclorometano [95464-05-4] (116,7 mg, 0,1 mmol) contenido en un matraz de fondo redondo de 50 ml se le añadió una solución de agua al 30 % (v/v) en 1,2-dimetoxietano (25 ml) y una barra agitadora magnética. El recipiente de reacción se equipó con un condensador de reflujo, se introdujo en un baño de aceite a temperatura ambiente, y el sistema se sometió a 10 ciclos de evacuación/atmósfera de N₂ mientras se agitaba rápidamente. La reacción rápidamente agitada, en atmósfera de N₂, se calentó a una temperatura de baño de aceite de 85 °C durante 17 h, después se enfrió y se repartió entre salmuera (pH ajustado a 10 con hidróxido sódico acuoso 3 N) y acetato de etilo. El extracto de fase separada se secó (MgSO₄) y se evaporó para proporcionar un sólido de color pardo que se purificó por RP-HPLC preparativa. El producto aislado se disolvió en metanol, se diluyó con ácido clorhídrico concentrado, se evaporó a sequedad, se volvió a disolver en metanol y se precipitó mediante la adición de éter dietílico. La filtración del precipitado produjo 162,0 mg de [sal monoclóridato de 3-(2,3-dihidro-benzofuran-7-il)-imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]-(4,4,4-trifluoro-butil)-amina en forma de un polvo de color blanco, pf. 299-300 °C. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,88 (quin, *J*=7,52 Hz, 2 H) 2,32 - 2,46 (m, 2 H) 3,31 (t, *J*=8,84 Hz, 2 H) 3,34 - 3,41 (m, 2 H) 4,69 (t, *J*=8,72 Hz, 2 H) 7,00 (t, *J*=7,71 Hz, 1 H) 7,28 (d, *J*=9,85 Hz, 1 H) 7,36 (dd, *J*=7,33, 1,01 Hz, 1 H) 8,06 (d, *J*=9,85 Hz, 1 H) 8,09 (s a, 1 H) 8,22 (d, *J*=8,08 Hz, 1 H) 8,26 (s, 1 H). RMN ¹⁹F (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm -64,62. RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 20,40, 20,43, 29,04, 30,01, 30,29, 30,57, 30,84, 71,69, 108,63, 110,72, 118,75, 120,16, 121,07, 121,12, 123,71, 125,72, 125,99, 126,24, 128,07, 128,99, 132,10, 155,03, 156,77. LRMS (IEN) *m/z* 363,2 [(M+H)]⁺, calculado para C₁₈H₁₇F₃N₄O: 362,36.

5.6.107. Síntesis de éster *terc*-butílico del ácido (S)-2-[(3-yodo-imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-ilamino)-metil]-pirrolidin-1-carboxílico

Se añadió *N*-yodosuccinimida [516-12-1] (1,1 g, 4,7 mmol) a una solución a temperatura ambiente de éster *terc*-butílico del ácido (S)-3-(imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-ilaminometil)-pirrolidin-1-carboxílico (1,4 g, 4,3 mmol) en DMF (43 ml) y se dejó agitar en atmósfera de N₂ durante una noche, después se vertió en una solución acuosa agitada de producto precipitado de metabisulfato de sodio al 5 % (p/v) y la mezcla de dos fases se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó (CaSO₄), se evaporó, y se recrystalizó en acetato de etilo enfriado para producir 0,6 g de éster *terc*-butílico del ácido (S)-2-[(3-yodo-imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-ilamino)-metil]-pirrolidin-1-carboxílico en forma de un polvo de color blanco, pf. 138-139 °C. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,37 (s a, 8 H) 1,79 (dd, *J*=9,98, 5,18 Hz, 1 H) 1,84 -1,92 (m, 2 H) 1,97 (s a, 1 H) 3,23 - 3,40 (m, 4 H) 3,42 - 3,53 (m, 1 H) 4,01 (s a, 1 H) 6,69 (d, *J*=9,60 Hz, 1 H) 7,09 (t, *J*=5,94 Hz, 1 H) 7,47 (s, 1 H) 7,64 (d, *J*=9,60 Hz, 1 H). RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 22,35, 23,20, 28,11, 28,54, 43,21, 45,99, 46,35, 56,25, 70,08, 78,32, 112,67, 125,09, 136,22, 137,90, 154,42.

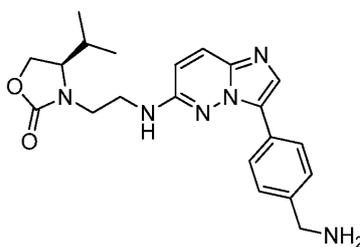
5.6.108. Síntesis de éster isopropílico del ácido 4-(3-piridin-4-il-imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il)-piperazin-1-carboxílico

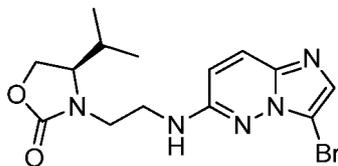
5 Este compuesto se preparó usando el enfoque descrito en el ejemplo 5.6.111 a partir del éster isopropílico del ácido 4-(3-bromo-imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il)-piperazin-1-carboxílico (101,1 mg, 0,3 mmol) y ácido piridin-4-borónico [1692-15-5] (39,9 mg, 0,3 mmol) para proporcionar 51,3 mg de diclorhidrato del éster isopropílico del ácido 4-(3-piridin-4-il-imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il)-piperazin-1-carboxílico en forma de un polvo de color amarillo, pf. 195-196 °C (desc.). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,23 (d, *J*=6,32 Hz, 6 H) 2,50 (s a, 2 H) 3,52 - 3,62 (m, 4 H) 3,62 - 3,70 (m, 3 H) 4,79 - 4,88 (m, 1 H) 7,58 (d, *J*=10,11 Hz, 1 H) 8,16 (d, *J*=10,10 Hz, 1 H) 8,73 - 8,84 (m, 3 H) 8,90 (d, *J*=6,06 Hz, 2 H). RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 21,97, 30,40, 42,61,45,32, 68,22, 114,29, 120,46, 122,56, 125,88, 135,61, 139,37, 141,63, 143,40, 154,26, 155,42. LRMS (IEN) *m/z* 367,3 [(M+H)]⁺, calculado para C₁₉H₂₂N₆O₂: 366,43.

5.6.109. Síntesis de 2-(((3-(hidroximetil)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il)amino)metil)pirrolidin-1-carboxilato de (*S*)-*terc*-butilo20 Parte A. (6-cloroimidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)metanol:

25 A una solución de 6-cloroimidazo[1,2-*b*]piridazin-3-carbaldehído (0,55 g, 3 mmol) en metanol (20 ml) se le añadió borohidruro sódico (0,15 g, 4 mmol) en unas porciones pequeñas a ta. Después de agitar a ta durante 30 min, la reacción se interrumpió con agua, y se extrajo con DCM para dar el producto en bruto (0,55 g, rendimiento del 100 %). Se purificaron 40 mg de producto en bruto por HPLC Prep para dar (6-cloroimidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)metanol en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 7,95 (d, *J*=9,35 Hz, 1 H), 7,79 (s, 1 H), 7,11 (d, *J* = 9,35 Hz, 1 H), 5,07 (s, 2 H); LRMS (IEN) *m/e* 184,0 [(M + H)]⁺, calculado para C₇H₇ClN₃O 184,6].

35 Parte B. 2-(((3-(hidroximetil)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il)amino)metil)pirrolidin-1-carboxilato de (*S*)-*terc*-butilo. El compuesto del título se preparó usando el enfoque descrito en el ejemplo 5.6.68. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ ppm 7,58 (d, *J*=9,60 Hz, 1 H), 7,40 (s, 1 H), 6,70 (d, *J* = 9,60 Hz, 1 H), 4,85 - 4,94 (m, 2 H), 4,54 (s a, 1 H), 4,14 - 4,20 (m, 1 H), 3,35 - 3,74 (m, 5 H), 1,99 - 2,08 (m, 1 H), 1,87-1,99 (m, 3 H), 1,47 (s a, 9 H); LRMS (IEN) *m/e* 348,3 [(M + H)]⁺, calculado para C₁₇H₂₆N₅O₃ 348,4].

40 5.6.110. Síntesis de (*R*)-3-{2-[3-(4-Aminometil-fenil)-imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-ilamino]-etil}-4-isopropil-oxazolidin-2-ona

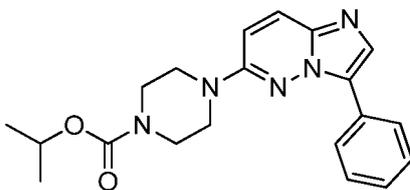
Parte A. (R)-3-[2-(3-Bromo-imidazo[1,2-b]piridazin-6-ilamino)-etil]-4-isopropil-oxazolidin-2-ona

5 Una mezcla de (R)-4-isopropil-oxazolidin-2-ona (1,3 g, 10 mmol) y NaH (480 mg, dispersión oleosa al 60 %, 12 mmol) en THF (50 ml) se agitó a ta durante 2 h. Después se enfrió a 0 °C. Una solución de bromoacetnitrilo (1,4 ml, 20 mmol) en THF (30 ml) se añadió lentamente a la mezcla de reacción. La mezcla resultante se agitó a ta durante una noche. La mezcla se trató con una cantidad pequeña de agua y después la mezcla se pasó a través de un lecho de sílice. El filtrado se concentró y el residuo se sometió a una columna corta para dar el producto en bruto. El proceso se repitió y ambos productos en bruto se combinaron y se purificaron adicionalmente mediante otra columna corta para dar el producto (3,3 g).

A una solución del producto anterior (3,3 g, 19 mmol) en THF (40 ml) a 0 °C se le añadió una solución de BH₃THF en THF (1 M, 200 ml). La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 30 min. Después a ta durante 4 h. Después, la mezcla se enfrió a 0 °C de nuevo y se trató con HCl frío (6 N, 20 ml) a pH ácido fuerte. El disolvente orgánico se retiró a presión reducida. El residuo se trató con NaOH (4 N, ~40 ml) a pH>10, después se extrajo con EtOAc (5 x 80 ml) y DCM (5 x 80 ml). Los extractos combinados de ambos disolventes se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. El EtOAc concentrado proporcionó 1,9 g del producto deseado (no puro) y 650 mg de producto puro se obtuvieron a partir del DCM concentrado.

20 Una mezcla del producto anterior (1,9 g, 11 mmol), 3-bromo-6-fluoro-imidazo[1,2-b]piridazina (650 mg, 3 mmol) y trietilamina (1,5 ml) en alcohol isopropílico (8 ml) se calentó en un microondas a 140 °C durante 20 min dos veces. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se sometió a ISCO (columna de 40 g), para dar el compuesto del título (345 mg). LRMS (IEN) m/z 368 and 370,2 [(M+H)]⁺, calculado para C₁₄H₁₈BrN₅O₂: 368,24.

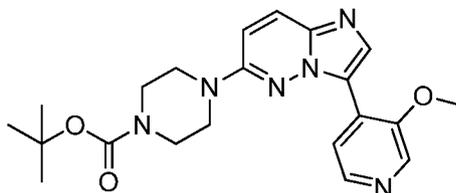
25 Parte B. (R)-3-[2-[3-(4-Aminometil-fenil)-imidazo[1,2-b]piridazin-6-ilamino]-etil]-4-isopropil-oxazolidin-2-ona. Una mezcla de (R)-3-[2-(3-bromo-imidazo[1,2-b]piridazin-6-ilamino)-etil]-4-isopropil-oxazolidin-2-ona (95 mg, 0,26 mmol), clorhidrato del ácido (4-aminometilfenil)borónico (63,7 mg, 0,34 mmol), K₂CO₃ (108 mg, 0,78 mmol) y diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (9,1 mg, 0,013 mmol) en MeCN/agua (3,2 ml/0,8 ml) se calentó en un microondas a 150 °C durante 15 min. La mezcla de reacción se diluyó con MeCN y se filtró. El filtrado se sometió a HPLC preparativa para dar el compuesto del título como sal HCOOH (86,3 mg). RMN ¹H (400 MHz, METANOL-*d*₄) ppm 0,84 (dd, *J*=6,95, 0,88 Hz, 6 H) 2,09 (td, *J*=6,95, 3,54 Hz, 1 H) 3,26 - 3,31 (m, 1 H) 3,59 - 3,71 (m, 2 H) 3,85 (dt, *J*=13,96, 6,79 Hz, 1 H) 3,95 (ddd, *J*=8,65, 5,24, 3,54 Hz, 1 H) 4,11- 4,19 (m, 4 H) 6,74 (d, *J*=9,60 Hz, 1 H) 7,58 (d, *J*=8,34 Hz, 2 H) 7,68 (d, *J*=9,85 Hz, 1 H) 7,81 (s, 1 H) 8,21 - 8,26 (m, 2 H) 8,52 (s, 1 H). LRMS (IEN) m/z 395,3 [(M+H)]⁺, calculado para C₂₁H₂₆N₆O₂: 394,48.

5.6.111. Síntesis de éster isopropílico del ácido 4-(3-fenil-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)-piperazin-1-carboxílico

40 A una mezcla de éster isopropílico del ácido 4-(3-bromo-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)-piperazin-1-carboxílico (330,0 mg, 0,9 mmol), ácido fenilborónico [98-80-8] (131,4 mg, 1,1 mmol), monohidrato tribásico de fosfato potásico [27176-10-9] (416,4 mg, 1,8 mmol) y complejo [1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno] dicloropaladio (II), con diclorometano [95464-05-4] (77,1 mg, 0,1 mmol) contenido en un matraz de fondo redondo de 50 ml se le añadió una solución de 30 % (v/v) de agua en 1,2-dimetoxietano (25 ml) y una barra agitadora magnética. El recipiente de reacción se equipó con un condensador de reflujo, se introdujo en un baño de aceite a temperatura ambiente, y el sistema se sometió a 10 ciclos de evacuación/atmósfera de N₂ mientras se agitaba rápidamente. La reacción rápidamente agitada, en atmósfera de N₂, se calentó a una temperatura de baño de aceite de 85 °C durante 17 h, después se enfrió y se repartió entre salmuera (pH ajustado a 10 con hidróxido sódico acuoso 3 N) y acetato de etilo. El extracto de fase separada se secó (MgSO₄) y se evaporó para proporcionar un aceite de color naranja que se purificó por RP-HPLC preparativa. El producto aislado se disolvió en metanol, se diluyó con ácido clorhídrico concentrado, se evaporó a sequedad, se volvió a disolver en metanol y se precipitó mediante la adición de éter dietílico. La filtración del precipitado produjo 154,6 mg de la sal monoclóhidrato del ácido 4-(3-fenil-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)-piperazin-1-carboxílico en forma de un polvo cristalino de color blanco, pf. 232-233 °C (desc.). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,22 (d, *J*=6,32 Hz, 6 H) 3,50 - 3,60 (m, 4 H) 3,60 - 3,70 (m, 4 H) 4,77 - 4,87 (m, 1 H) 7,50 (d, *J*=7,58 Hz, 1 H)

7,55 - 7,71 (m, 2 H) 7,77 (d, $J=10,11$ Hz, 1 H) 8,05 - 8,17 (m, 2 H) 8,25 (d, $J=10,11$ Hz, 1 H) 8,54 (s, 1 H). RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 21,95, 42,49, 44,98, 68,23, 116,22, 120,94, 122,22, 126,28, 127,18, 128,09, 128,83, 129,05, 132,74, 154,26, 155,80. LRMS (IEN) m/z 366,2 [(M+H)] $^+$, calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_2$: 395,44.

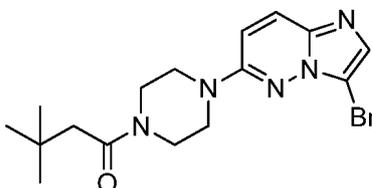
5 5.6.112. Síntesis de éster *terc*-butílico del ácido 4-[3-(3-metoxi-piridin-4-il)-imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]-piperazin-1-carboxílico



10 A una mezcla de éster *terc*-butílico del ácido 4-(3-bromo-imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il)-piperazin-1-carboxílico (524,4 mg, 1,4 mmol), hidrato del ácido 3-metoxipiridin-4-borónico [1072952-50-1] (253,1 mg, 1,7 mmol), monohidrato tribásico de fosfato potásico [27176-10-9] (632,2 mg, 2,8 mmol) y complejo [1,1'-bis(difenilfosfino) ferroceno] dicloropaladio (II), con diclorometano [95464-05-4] (117,6 mg, 0,1 mmol) contenido en un matraz de fondo redondo de 50 ml se le añadió una solución de 30 % (v/v) de agua en 1,2-dimetoxietano (25 ml) y una barra agitadora magnética. El recipiente de reacción se equipó con un condensador de reflujo, se introdujo en un baño de aceite a temperatura ambiente, y el sistema se sometió a 10 ciclos de evacuación/atmósfera de N_2 mientras se agitaba rápidamente. La reacción rápidamente agitada, en atmósfera de N_2 , se calentó a una temperatura de baño de aceite de 85 °C durante 17 h, después se enfrió y se repartió entre salmuera (pH ajustado a 10 con hidróxido sódico acuoso 3 N) y acetato de etilo. El extracto de fase separada se secó (CaSO_4) y se evaporó para proporcionar un aceite de color pardo que se purificó por RP-HPLC preparativa para obtener un polvo de color blanco, pf. 205-206 °C (desc.). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,43 (s, 9 H) 3,46 - 3,55 (m, 8 H) 4,02 (s, 3 H) 7,30 (d, $J=10,10$ Hz, 1 H) 8,00 (d, $J=9,85$ Hz, 1 H) 8,13 (s, 1 H) 8,35 (d, $J=5,05$ Hz, 1 H) 8,41 (d, $J=5,05$ Hz, 1 H) 8,51 (s, 1 H). RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 28,04, 45,53, 56,33, 79,10, 111,13, 120,39, 120,75, 124,25, 126,24, 134,48, 135,69, 137,20, 142,26, 151,08, 153,85, 154,60. LRMS (IEN) m/z 411,3 [(M+H)] $^+$, calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{O}_3$: 410,48.

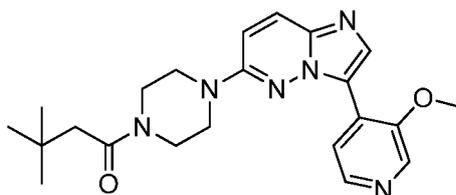
25

5.6.113. Síntesis de 1-(4-(3-Bromoimidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il)piperazin-1-il)-3,3-dimetilbutan-1-ona



30 A una suspensión en atmósfera de N_2 , a temperatura ambiente, agitada rápidamente de 3-bromo-6-piperazin-1-il-imidazo[1,2-*b*]piridazina (diclorhidrato) (400,5 mg, 1,1 mmol) y cloruro de 3,3-dimetilbutanoilo [7065-46-5] (0,2 ml, 1,4 mmol) en acetato de etilo (50 ml) se le añadió base de Hunig [7087-68-5] (0,8 ml, 4,6 mmol) y la reacción se dejó agitar durante una noche. Una vez completada, la reacción se lavó con salmuera, se secó (MgSO_4) y se cristalizó a partir de acetato de etilo enfriado/heptano para proporcionar 392,5 mg de polvo cristalino de color blanco, pf. 170-171 °C. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,02 (s, 9 H) 2,30 (s, 2 H) 3,57 (d, $J=7,06$ Hz, 4 H) 3,63 - 3,72 (m, 4 H) 7,26 (d, $J=9,92$ Hz, 1 H) 7,63 (s, 1 H) 7,91 (d, $J=9,92$ Hz, 1 H). RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 29,57, 30,81,40,12, 43,50, 45,26, 45,34, 99,17, 110,56, 125,96, 131,44, 136,42, 154,89, 169,49. LRMS (IEN) m/z 380,1/382,1[(M+H)] $^+$, calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{BrN}_5\text{O}$: 380,28.

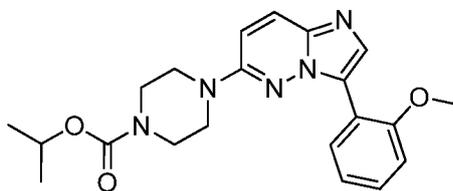
40 5.6.114. Síntesis de 1-(4-(3-(3-Metoxipiridin-4-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il)piperazin-1-il)-3,3-dimetilbutan-1-ona



45 A una mezcla de 1-(4-(3-bromoimidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il)piperazin-1-il)-3,3-dimetilbutan-1-ona (168,9 mg, 0,4 mmol), hidrato del ácido 3-metoxipiridin-4-borónico [1072952-50-1] (82,3 mg, 0,5 mmol), monohidrato tribásico de fosfato potásico [27176-10-9] (210,4 mg, 0,9 mmol) y complejo [1,1'-bis(difenilfosfino) ferroceno] dicloropaladio (II), con diclorometano [95464-05-4] (33,8 mg, 0,1 mmol) contenido en un matraz de fondo redondo de 25 ml se le añadió

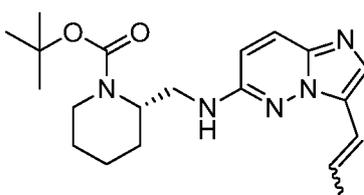
una solución de 30 % (v/v) de agua en 1,2-dimetoxietano (13 ml) y una barra agitadora magnética. El recipiente de reacción se equipó con un condensador de reflujo, se introdujo en un baño de aceite a temperatura ambiente, y el sistema se sometió a 10 ciclos de evacuación/atmósfera de N₂ mientras se agitaba rápidamente. La reacción rápidamente agitada, en atmósfera de N₂, se calentó a una temperatura de baño de aceite de 85 °C durante 17 h, después se enfrió y se repartió entre salmuera (pH ajustado a 10 con hidróxido sódico acuoso 3 N) y acetato de etilo. El extracto de fase separada se secó (MgSO₄) y se evaporó para proporcionar un aceite de color pardo que se purificó por RP-HPLC preparativa. El producto aislado se disolvió en metanol, se diluyó con ácido clorhídrico concentrado, se evaporó a sequedad, se volvió a disolver en metanol y se precipitó mediante la adición de éter dietílico. La filtración del precipitado produjo 59,7 mg de sal diclorhidrato de 1-(4-(3-(3-metoxipiridin-4-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il)piperazin-1-il)-3,3-dimetilbutan-1-ona en forma de un polvo amarillo claro, pf. 211-212 °C (desc.). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,00 - 1,04 (m, 9 H) 2,26 - 2,35 (m, 2 H) 3,57 - 3,66 (m, 4 H) 3,70 (s a, 4 H) 4,14 - 4,21 (m, 3 H) 7,68 (d, *J*=9,85 Hz, 1 H) 8,20 (dd, *J*=10,10, 2,02 Hz, 1 H) 8,65 (d, *J*=2,53 Hz, 2 H) 8,75 - 8,80 (m, 1 H) 9,04 - 9,10 (m, 1 H). RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 29,70, 30,94, 43,69, 45,00, 45,43, 45,70, 57,70, 115,22, 119,35, 121,79, 124,70, 126,64, 130,45, 134,42, 135,21, 136,68, 152,58, 155,32, 169,63. LRMS (IEN) *m/z* 409,2[(M+H)]⁺, calculado para C₂₂H₂₈N₆O₂: 408,50.

5.6.115. Síntesis de éster isopropílico del ácido 4-[3-(2-metoxi-fenil)-imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]-piperazin-1-carboxílico



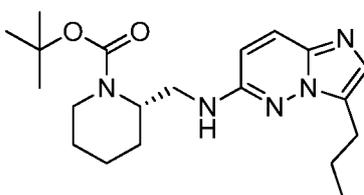
Preparado de manera similar al ejemplo 5.6.111 a partir de éster isopropílico del ácido 4-(3-bromo-imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il)-piperazin-1-carboxílico (310,0 mg, 0,8 mmol) y ácido 2-metoxifenilborónico [5720-06-9] (153,6 mg, 1,0 mmol) para proporcionar 172,7 mg de monohidrato del éster isopropílico del ácido 4-[3-(2-metoxi-fenil)-imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]-piperazin-1-carboxílico en forma de un polvo de color blanco, pf. 243-244 °C (desc.). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,09 - 1,24 (m, 7 H) 3,54 - 3,61 (m, 5 H) 3,82 - 3,87 (m, 4 H) 4,76 - 4,84 (m, 1 H) 7,15 (t, *J*=7,33 Hz, 1 H) 7,24 (d, *J*=8,08 Hz, 1 H) 7,49 - 7,56 (m, 1 H) 7,78 (d, *J*=10,11 Hz, 1 H) 7,90 (d, *J*=7,58 Hz, 1 H) 8,22 - 8,31 (m, 2 H). RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 21,92, 42,46, 44,82, 55,70, 68,21, 111,70, 114,19, 116,39, 120,27, 121,81, 122,20, 125,03, 130,44, 131,14, 131,75, 154,24, 155,62, 156,93. LRMS (IEN) *m/z* 396,2 [(M+H)]⁺, calculado para C₂₁H₂₅N₅O₃: 395,47.

5.6.116. Síntesis de 2-(((3-(prop-1-en-1-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il)amino)metil)piperidin-1-carboxilato de (S)-terc-butilo



El acoplamiento de Suzuki siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 5.6.19 proporcionó una mezcla de isómeros E y Z. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,35 (s a, 6 H) 1,42 (s a, 3 H) 1,61 - 1,74 (m, 3 H) 1,78 (s a, 3 H) 1,98 - 2,08 (m, 3 H) 2,40 (s a, 1 H) 3,11 (t, *J*=12,76 Hz, 1 H) 3,27 - 3,40 (m, 1 H) 4,13 (d, *J*=13,89 Hz, 1 H) 4,50 (s a, 1 H) 5,87 - 6,00 (m, 1 H) 6,75 - 6,94 (m, 2 H) 7,59 - 7,72 (m, 2 H); LRMS (IEN) *m/z* 372,0 [(M + H)]⁺, calculado para C₂₀H₂₉N₅O₂: 371,0

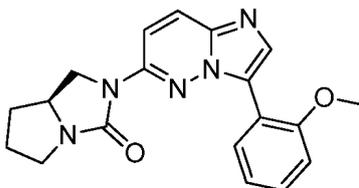
5.6.117. Síntesis de 2-(((3-propilimidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il)amino)metil)piperidin-1-carboxilato de (S)-terc-butilo



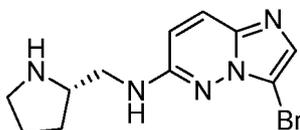
La reducción del doble enlace se realizó mediante agitación vigorosa de 0,135 mmol en 25 ml de MeOH con 0,2

equivalentes de paladio sobre carbono (Pd al 10 %/C) sobre hidrógeno a presión atmosférica durante 8 h. Después, se filtró, se concentró y se purificó en la HPLC PREP para obtener el producto deseado con un rendimiento del 58 %. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,04 (m, 3 H) 1,28 - 1,49 (m, 9 H) 1,63 (d, *J*=12,38 Hz, 1 H) 1,67 - 1,91 (m, 7 H) 2,82 - 2,95 (m, 4 H) 3,35 (s, 1 H) 4,01 (d, *J*=11,87 Hz, 1 H) 4,62 (d, *J*=7,33 Hz, 1 H) 6,40 (dd, *J*=9,60, 2,27 Hz, 1 H) 7,28 (d, *J*=2,78 Hz, 1 H) 7,70 (dd, *J*=9,47, 2,15 Hz, 1 H); LRMS (IEN) *m/z* 374,0 [(M + H)⁺, calculado para C₂₀H₃₁N₅O₂ 373,0].

5.6.118. **Síntesis de (S)-2-[3-(2-metoxi-fenil)-imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]-hexahidro-pirrol[1,2-*c*]imidazol-3-ona**

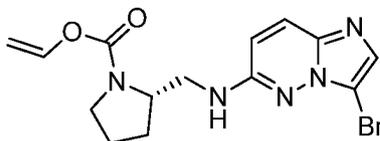


Parte A. (S)-3-bromo-*N*-(pirrolidin-2-ilmetil)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-amina:



A una solución de 2-(((3-bromoimidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il)amino)metil)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-*tert*-butilo (13,4 g, 33,8 mmol) en MeOH (100 ml) se enfrió a 0 °C y se le añadió gota a gota cloruro de acetilo (24 ml, 338 ml). La reacción se calentó a *ta* y se agitó durante una noche y se concentró para dar (S)-3-bromo-*N*-(pirrolidin-2-ilmetil)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-amina como sal de HCl (11 g, rendimiento del 100 %). LRMS (IEN) *m/e* 298,0 [(M + H)⁺, calculado para C₁₁H₁₅BrN₅ 298,2].

Parte B. Éster vinílico del ácido (S)-2-[3-(3-bromo-imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-ilamino)-metil]-pirrolidin-1-carboxílico

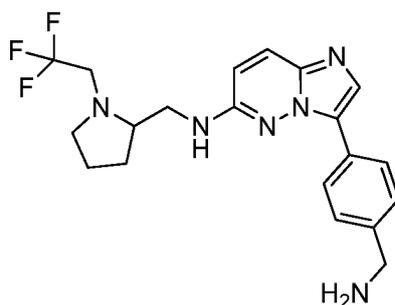


A una solución de éster *tert*-butílico del ácido (S)-2-[3-(3-bromo-imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-ilamino)-metil]-pirrolidin-1-carboxílico (450 mg, 1,14 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió TFA (4 ml). La mezcla resultante se mantuvo durante 0,5 h. La mezcla se concentró y el residuo se secó al vacío durante una noche.

El producto de lo anterior se disolvió en DCM (10 ml) y se añadió DIEA (993 ul, 5,7 mmol). La mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota cloroformiato de vinilo (145 ul, 1,17 mmol). La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 2 h, después a *ta* durante una noche. La mezcla se concentró y el residuo se sometió a ISCO (columna de 40 g) para dar el compuesto del título (251 mg). LRMS (IEN) *m/z* 366,1 y 368,1 [(M+H)⁺, calculado para C₁₄H₁₆BrN₅O₂: 366,22.

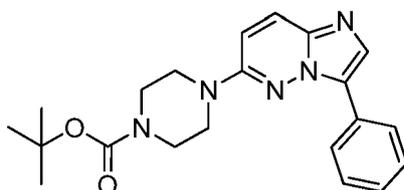
Parte C. (S)-2-[3-(2-Metoxi-fenil)-imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]-hexahidro-pirrol[1,2-*c*]imidazol-3-ona. Una mezcla de éster vinílico del ácido (S)-2-[3-(3-bromo-imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-ilamino)-metil]-pirrolidin-1-carboxílico (125 mg, 0,34 mmol), ácido (2-metoxifenil)borónico (67,2 mg, 0,44 mmol), K₂CO₃ (141 mg, 1,02 mmol) y diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (12 mg, 0,017 mmol) en MeCN/agua (3,2 ml/0,8 ml) se calentó en un microondas a 150 °C durante 15 min. La reacción se repitió a 140 °C. Después de la retirada del agua, las mezclas de reacción se combinaron y se diluyeron con MeCN y se filtraron. El filtrado se sometió a HPLC preparativa para dar el compuesto del título (S)-2-[3-(2-metoxifenil)-imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]-hexahidro-pirrol[1,2-*c*]imidazol-3-ona (76,5 mg). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,39 - 1,51 (m, 1 H) 1,89 - 2,02 (m, 1 H) 2,05 - 2,18 (m, 2 H) 3,18 - 3,26 (m, 1 H) 3,72 - 3,96 (m, 6 H) 4,09 - 4,16 (m, 1 H) 7,04 - 7,13 (m, 2 H) 7,35 - 7,42 (m, 1 H) 7,90 - 7,96 (m, 1 H) 8,03 - 8,10 (m, 2 H) 8,40 (dd, *J*=9,85, 2,78 Hz, 1 H). LRMS (IEN) *m/z* 350,2 [(M+H)⁺, calculado para C₁₉H₁₉N₅O₂: 349,4.

5.6.119. **Síntesis de 3-(4-(aminometil)fenil)-*N*-((1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-2-il)metil)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-amina:**

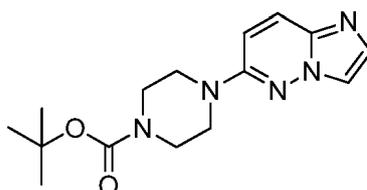


El compuesto del título se obtuvo usando el enfoque descrito en el ejemplo 5.6.68. RMN ^1H (400 MHz, METANOL- d_4) δ ppm 8,47 (s, 1 H), 8,15 - 8,19 (m, 2 H), 7,73 (s, 1 H), 7,59 (m, $J=9,70$ Hz, 1 H), 7,49 (d, $J = 8,60$ Hz, 2 H), 6,70 - 6,73 (m, 1 H), 4,09 (s, 2 H), 3,55 (dd $J = 13,45, 3,97$ Hz, 1 H), 3,35 - 3,44 (m, 1 H), 3,14 - 3,24 (m, 2 H), 2,96 - 3,10 (m, 2 H), 2,46 - 2,53 (m, 1 H), 1,91 - 2,00 (m, 1 H), 1,74 - 1,85 (m, 2 H), 1,62 - 1,70 (m, 1 H); LRMS (IEN) m/e 405,2 $[(M + H)^+]$, calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{N}_6$ 405,4].

5.6.120. Síntesis de éster *terc*-butílico del ácido 4-(3-fenil-imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il)-piperazin-1-carboxílico

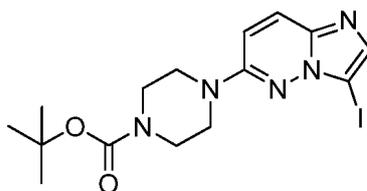


Parte A. Éster *terc*-butílico del ácido 4-imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il-piperazin-1-carboxílico



Una mezcla íntima de 6-cloro-imidazo[1,2-*b*]piridazina [6775-88-6] (4,1 g, 26,5 mmol) y piperazina [110-85-0] (11,4 g, 132,8 mmol) se calentó a 120 °C y se agitó como una masa fundida en atmósfera de N_2 durante 2 h. La reacción enfriada se repartió entre agua y acetato de etilo, el extracto se secó (MgSO_4) y se evaporó para producir 5,6 g de 6-piperazin-1-il-imidazo[1,2-*b*]piridazina que, sin purificación, se suspendió en acetato de etilo (250 ml). A esta mezcla de agua se le añadió base de Hunig [7087-68-5] (9,6 ml, 55,1 mmol) y pirocarbonato de di-*terc*-butilo [24424-99-5] (7,2 g, 33,2 mmol). La mezcla en atmósfera de N_2 se agitó durante una noche a temperatura ambiente, después se repartió entre salmuera y acetato de etilo. El extracto de fase separada se secó (CaSO_4), se evaporó y se cristalizó a partir de acetato de etilo/heptano para proporcionar un polvo cristalino de color blanco, pf. 122-123 °C. RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,43 (s, 9 H) 3,46 (s, 8 H) 7,16 (d, $J=10,11$ Hz, 1 H) 7,50 (s, 1 H) 7,81 - 7,94 (m, 2 H). RMN ^{13}C (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 28,03, 42,66, 45,42, 79,07, 110,58, 116,43, 125,91, 131,62, 135,77, 153,88, 154,71. LRMS (IEN) m/z 304,2 $[(M+H)^+]$, calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_2$: 303,37.

Parte B. Éster *terc*-butílico del ácido 4-(3-yodo-imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il)-piperazin-1-carboxílico

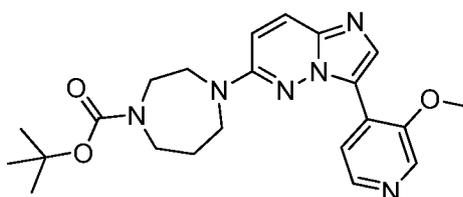


Una solución de éster *terc*-butílico del ácido 4-imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il-piperazin-1-carboxílico (3,6 g, 11,8 mmol) y *N*-yodosuccinimida [516-12-1] (3,1 g, 13,1 mmol) en DMF (120 ml) se agitó en atmósfera de N_2 a temperatura ambiente durante 2 h, después se repartió entre metabisulfito sódico acuoso al 5 % (p/v) y acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (CaSO_4), se evaporó y se cristalizó a partir de acetato de etilo/heptano para proporcionar un polvo cristalino de color blanco, pf. 203-204 °C (desc.). RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,43 (s, 9 H) 3,45 - 3,51 (m, 4 H) 3,51 - 3,58 (m, 4 H) 7,19 (d, $J=9,92$ Hz, 1 H) 7,61 (s, 1 H) 7,85 (d, $J=9,92$ Hz, 1 H). RMN ^{13}C

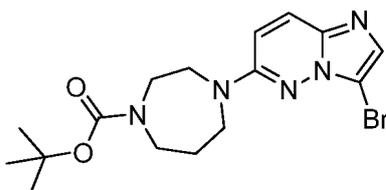
(100 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 27,89, 45,06, 70,52, 78,95, 110,55, 125,66, 137,28, 137,71, 153,73, 154,88. LRMS (IEN) m/z 430,0 (M+H) $^+$, calculado para C₁₅H₂₀N₅O₂: 429,26.

5 Parte C. Éster *terc*-butílico del ácido 4-(3-fenil-imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il)-piperazin-1-carboxílico. Se preparó éster *terc*-butílico del ácido 4-(3-fenil-imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il)-piperazin-1-carboxílico usando el enfoque descrito en el ejemplo 5.6.112 a partir de éster *terc*-butílico del ácido 4-(3-yodo-imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il)-piperazin-1-carboxílico (513,4 mg, 1,2 mmol) y ácido fenilborónico [98-80-6] (178,3 mg, 1,5 mmol) para obtener 220,2 mg de un polvo de color blanco, pf. 101-103 °C (desc.). RMN ¹H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,44 (s, 9 H) 3,52 (s a, 8 H) 7,22 (d, $J=9,85$ Hz, 1 H) 7,31 - 7,37 (m, 1 H) 7,46 - 7,54 (m, 2 H) 7,95 (d, $J=10,11$ Hz, 1 H) 8,00 (s, 1 H) 8,11 - 8,18 (m, 2 H).
10 RMN ¹³C (100 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 28,03, 42,73, 45,56, 79,08, 110,13, 125,75, 126,24, 126,93, 127,14, 128,61, 129,03, 131,07, 137,15, 153,85, 154,63. LRMS (IEN) m/z 411,3 [(M+H) $^+$], calculado para C₂₁H₂₅N₅O₂: 379,47.

15 5.6.121. **Síntesis de éster *terc*-butílico del ácido 4-[3-(3-metoxi-piridin-4-il)-imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]-[1,4]diazepano-1-carboxílico**

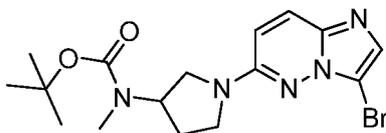


Parte A. 4-(3-Bromoimidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il)-1,4-diazepano-1-carboxilato de *terc*-butilo

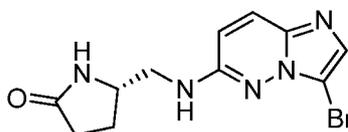
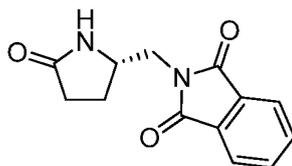


20 Una solución agitada de 3-bromo-6-fluoroimidazo[1,2-*b*]piridazina (1,6 g, 7,6 mmol), 1,4-diazepano-1-carboxilato de *terc*-butilo [112275-50-0] (4,4 ml, 22,6 mmol) y base de Hunig [7087-68-5] (5,3 ml, 30,4 mmol) en 2-propanol (25 ml) se calentó a 65 °C durante 3 días, después se repartió entre salmuera y acetato de etilo. El extracto se secó (CaSO₄) y se evaporó para proporcionar 5,9 g de líquido de color naranja transparente que se sometió a cromatografía ultrarrápida (gel de sílice eluyendo con metanol al 10 % (v/v)/acetato de etilo) y se cristalizó a partir de acetato de etilo/heptano para proporcionar 2,0 g de polvo de color blanco, pf. 101-102 °C. RMN ¹H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm (rotámeros presentes) 1,03 (s, 5 H) 1,17 (s, 4 H) 1,73 (s a, 1 H) 1,85 (s a, 1 H) 2,43 - 2,47 (m, 1 H) 3,20 - 3,29 (m, 3 H) 3,49 (d, $J=5,51$ Hz, 1 H) 3,55 - 3,66 (m, 3 H) 3,70 - 3,79 (m, 2 H) 7,05 (d, $J=9,92$ Hz, 1 H) 7,49 (d, $J=7,28$ Hz, 1 H) 7,78 (d, $J=9,70$ Hz, 1 H). RMN ¹³C (100 MHz, DMSO- d_6) δ ppm (rotámeros presentes) 24,50, 24,83, 27,45, 27,61, 44,10, 44,78, 44,83, 45,33, 47,58, 47,74, 48,01, 48,09, 78,11, 78,27, 98,80, 109,23, 109,61, 125,65, 125,77, 130,81, 130,89, 136,07, 153,01, 153,18, 153,90, 154,19. LRMS (IEN) m/z 396,1/398,1[(M+H) $^+$], calculado para C₁₆H₂₂BrN₅O₂: 396,29.

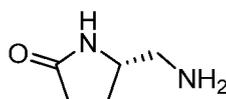
35 Parte B. Éster *terc*-butílico del ácido 4-[3-(3-metoxi-piridin-4-il)-imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]-[1,4]diazepano-1-carboxílico. A una mezcla de 4-(3-bromoimidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il)-1,4-diazepano-1-carboxilato de *terc*-butilo (329,9 mg, 0,8 mmol), monohidrato del ácido (3-metoxipiridin-4-il)borónico [1072952-50-1] (153,6 mg, 1,0 mmol), monohidrato tribásico de fosfato potásico [27176-10-9] (384,1 mg, 1,7 mmol) y complejo [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio (II), con diclorometano [95464-05-4] (69,2 mg, 0,1 mmol) contenido en un matraz de fondo redondo de 50 ml se le añadió una solución de 30 % (v/v) de agua en 1,2-dimetoxietano (25 ml) y una barra agitadora magnética. El recipiente de reacción se equipó con un condensador de reflujo, se introdujo en un baño de aceite a temperatura ambiente, y el sistema se sometió a 10 ciclos de evacuación/atmósfera de N₂ mientras se agitaba rápidamente. La reacción rápidamente agitada, en atmósfera de N₂, se calentó a una temperatura de baño de aceite de 85 °C durante 6 h, después se enfrió y se repartió entre salmuera (pH ajustado a 10 con hidróxido sodico acuoso 3 N) y acetato de etilo. El extracto de fase separada se secó (MgSO₄) y se evaporó para proporcionar un sólido de color pardo que se purificó por RP-HPLC preparativa para proporcionar éster *terc*-butílico del ácido 4-[3-(3-metoxi-piridin-4-il)-imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]-[1,4]diazepano-1-carboxílico como 79,5 mg de polvo de color blanquecino, pf. 115-116 °C. RMN ¹H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm (rotámeros presentes) 1,01 (s, 4 H) 1,20 (s, 4 H) 1,91 (s, 2 H) 2,51 (dt, $J=3,60, 1,86$ Hz, 2 H) 3,27 - 3,35 (m, 4 H) 3,57 (s a, 1 H) 3,64 (s, 1 H) 3,70 (s a, 2 H) 3,81 (d, $J=16,67$ Hz, 2 H) 4,02 (s, 3 H) 7,19 (d, $J=9,85$ Hz, 1 H) 7,93 (s, 1 H) 8,11 (d, $J=8,59$ Hz, 1 H) 8,32 (d, $J=5,05$ Hz, 1 H) 8,49 - 8,54 (m, 2 H). RMN ¹³C (100 MHz, DMSO- d_6) δ ppm (rotámeros presentes) 13,89, 22,03, 24,66, 24,75, 27,49, 27,74, 31,20, 44,27, 44,96, 45,60, 47,99, 48,26, 48,39, 56,31, 78,25, 78,41, 109,66, 109,87, 119,88, 120,03, 120,27, 124,50, 126,00, 126,08, 134,46, 135,39, 135,52, 136,92, 141,96, 150,98, 152,56, 152,65, 154,01, 154,34. LRMS (IEN) m/z 425,2[(M+H) $^+$], calculado para C₂₂H₂₈N₆O₃: 424,51.

5.6.122. Síntesis de éster *terc*-butílico del ácido [1-(3-bromo-imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il)-pirrolidin-3-il]-metil-carbámico

5 Una mezcla de éster *terc*-butílico del ácido metil-pirrolidin-3-il-carbámico (1,2 g, 6 mmol), 3-bromo-6-fluoro-imidazo[1,2-*b*]piridazina (648 mg, 3 mmol) y trietilamina (1,67 ml, 12 mmol) en alcohol isopropílico (3 ml) se calentó en un microondas a 140 °C durante 20 min. La mezcla de reacción se dejó en reposo durante una noche y el sólido de color blanco se recogió por filtración y se lavó con MeOH para dar el compuesto del título (750 mg). El filtrado se
10 concentró y el residuo se sometió a ISCO (columna de 40 g), para dar compuesto del título adicional (360 mg). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,45 - 1,52 (m, 9 H) 2,03 - 2,27 (m, 2 H) 2,83 (s, 3 H) 3,39 - 3,54 (m, 2 H) 3,69 - 3,77 (m, 2 H) 6,58 (d, *J*=9,92 Hz, 1 H) 7,49 (s, 1 H) 7,65 (d, *J*=9,70 Hz, 1 H). LRMS (IEN) *m/z* 396,1 y 398 [(*M*+*H*)]⁺, calculado para C₁₆H₂₂BrN₅O₂: 396,29.

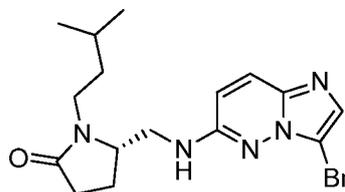
15 5.6.123. Síntesis de (S)-5-(((3-bromoimidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il)amino)metil)pirrolidin-2-ona20 Parte A. (S)-2-((5-oxopirrolidin-2-il)metil)isoindolin-1,3-diona

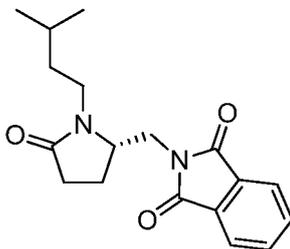
A (S)-5-(hidroximetil)pirrolidin-2-ona (2,00 g, 17,39 mmol) disuelta en 25 ml de THF se le añadió ftalimida (2,81 g, 19,13 mmol), trifetilfosfina (5,01 g, 19,13 mmol) y diisopropilazodi-carboxilato (3,33 g, 19,13 mmol). Esta mezcla se
25 agitó durante aproximadamente 16 h y después se diluyó con 200 ml de hexanos y 2 ml de DCM y después se enfrió a -30 °C. El producto precipitó y se filtró y se secó (4,11 g, 96 %, sólido de color blanco).

30 Parte B. (S)-5-(aminometil)pirrolidin-2-ona

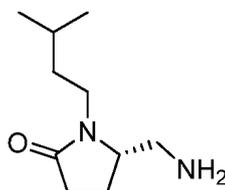
A 244 mg (1 mmol) de la (S)-2-((5-oxopirrolidin-2-il)metil)isoindolin-1,3-diona disuelta en 25 ml de EtOH se le añadió hidrazina (500 mg, 10 mmol) y esta mezcla se calentó a reflujo durante 4 h. Se enfrió a ta y el compuesto del título se retiró por cristalización y se filtró y se secó (114 mg, rendimiento del 100 %).

35 Parte C. (S)-5-(((3-bromoimidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il)amino)metil)pirrolidin-2-ona. La (S)-5-(aminometil)pirrolidin-2-ona se hizo reaccionar con 3-bromo-6-fluoroimidazo[1,2-*b*]piridazina en las condiciones de desplazamiento de amina descritas en el ejemplo 5.6.42, Parte A, para obtener el compuesto del título con un rendimiento del 62 %. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ ppm 1,90 - 2,04 (m, 1 H) 2,24 - 2,50 (m, 3 H) 3,46 - 3,56 (m, 2 H) 4,09 (quin, *J*=5,84 Hz, 1 H) 6,74 (d, *J*=9,70 Hz, 1 H) 7,43 (s, 1 H) 7,60 (d, *J*=9,70 Hz, 1 H); LRMS (IEN) *m/z* 310,0 doblete [(*M* + *H*)]⁺, calculado para C₁₁H₁₂BrN₅O 309,0].

45 5.6.124. Síntesis de (S)-5-(((3-Bromoimidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il)amino)metil)-1-isopentilpirrolidin-2-ona

Parte A. (S)-2-((1-isopentil-5-oxopirrolidin-2-il)metil)isoindolin-1,3-diona

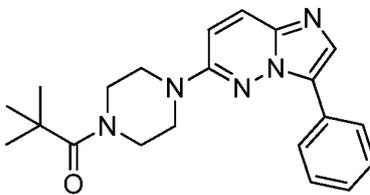
5 A 244 mg (1,000 mmol) de (S)-2-((5-oxopirrolidin-2-il)metil)isoindolin-1,3-diona disuelta en 4 ml de DMSO se le añadieron (227 mg, 1,500 mmol) de 1-bromo-3-metilbutano y NaH al 60 % (42 mg, 1,050 mmol). Después de 1 h de agitación a 70 °C, la mezcla de reacción se enfrió a ta y se diluyó con EtOAc y se inactivó con agua. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera y se secó sobre MgSO₄. Se concentró y se purificó sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 15-100 %/hexanos para obtener el 48 % del producto deseado.

Parte B. (S)-5-(aminometil)-1-isopentilpirrolidin-2-ona

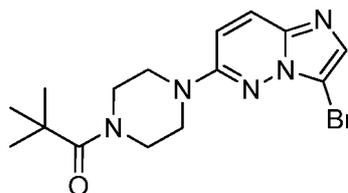
15 La (S)-2-((1-isopentil-5-oxopirrolidin-2-il)metil)isoindolin-1,3-diona se sometió al procedimiento de desprotección de ftalimida descrito en el ejemplo 5.6.123, Parte B, para obtener un rendimiento del 100 % del producto deseado.

20 Parte C. (S)-5-(((3-bromoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)metil)-1-isopentilpirrolidin-2-ona. La 3-bromo-6-fluoroimidazo[1,2-b]piridazina se hizo reaccionar con (S)-5-(aminometil)-1-isopentil-pirrolidin-2-ona en las condiciones de desplazamiento de amina descritas en el ejemplo 5.6.42, Parte A para proporcionar el 60 % del compuesto del título. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,95 (d, J=6,32 Hz, 6 H) 1,39 - 1,66 (m, 3 H) 1,95 - 2,08 (m, 1 H) 2,13 - 2,26 (m, 1 H) 2,31 - 2,53 (m, 2 H) 3,02 (ddd, J=13,89, 9,22, 4,93 Hz, 1 H) 3,48 (dt, J=14,15, 5,18 Hz, 1 H) 3,79 (ddd, J=13,77, 9,35, 6,95 Hz, 1 H) 3,91 (ddd, J=14,08, 7,01, 2,91 Hz, 1 H) 4,00 - 4,11 (m, 1 H) 5,42 (t, J=5,31 Hz, 1 H) 6,67 (d, J=9,60 Hz, 1 H) 7,52 (s, 1 H) 7,66 (d, J=9,85 Hz, 1 H); LRMS (IEN) m/z 380,0 doblete [(M + H)⁺, calculado para C₁₆H₂₂BrN₅O 379,0].

5.6.125. Síntesis de 2,2-Dimetil-1-[4-(3-fenil-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)-piperazin-1-il]-propan-1-ona



30 Parte A. 1-[4-(3-Bromo-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)-piperazin-1-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona



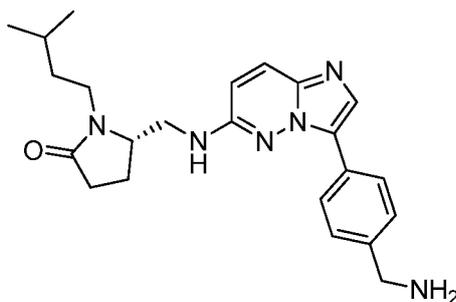
35 base de Hunig [7087-99-5] (1,8 ml, 10,3 mmol) se añadió a una suspensión agitada a temperatura ambiente de diclorhidrato de 3-bromo-6-piperazin-1-il-imidazo[1,2-b]piridazina (907,1 mg, 2,6 mmol) en acetato de etilo (50 ml). Después de 30 minutos, se añadió cloruro de pivaloilo [3282-30-2] (0,3 ml, 2,5 mmol) y la suspensión se agitó en atmósfera de N₂ durante 17 h, después se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄) y se diluyó con heptano. El enfriamiento de la solución agitada cristalizó un polvo blanco que se aisló por filtración, 618,5 mg. LRMS (IEN) m/z 366,0/368,0 [(M+H)⁺, calculado para C₁₅H₂₀BrN₅O: 366,26.

40

Parte B. 2,2-Dimetil-1-[4-(3-fenil-imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il)-piperazin-1-il]-propan-1-ona.

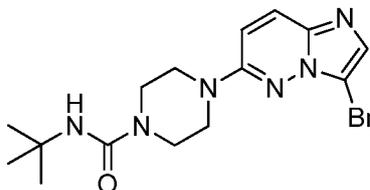
A una mezcla de 1-[4-(3-bromo-imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il)-piperazin-1-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona (526,7 mg, 1,4 mmol), ácido fenilborónico [98-80-8] (211,3 mg, 1,7 mmol), monohidrato tribásico de fosfato potásico [27176-10-9] (664,4 mg, 2,9 mmol) y complejo [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno] dicloropaladio (II), con diclorometano [95464-05-4] (123,2 mg, 0,2 mmol) contenido en un matraz de fondo redondo de 50 ml se le añadió una solución de 30 % (v/v) de agua en 1,2-dimetoxietano (25 ml) y una barra agitadora magnética. El recipiente de reacción se equipó con un condensador de reflujo, se introdujo en un baño de aceite a temperatura ambiente, y el sistema se sometió a 10 ciclos de evacuación/atmósfera de N₂ mientras se agitaba rápidamente. La reacción rápidamente agitada, en atmósfera de N₂, se calentó a una temperatura de baño de aceite de 85 °C durante 17 h, después se enfrió y se repartió entre salmuera (pH ajustado a 10 con hidróxido sódico acuoso 3 N) y acetato de etilo. El extracto de fase separada se secó (MgSO₄) y se evaporó para proporcionar un aceite de color naranja transparente que se purificó por RP-HPLC preparativa. El producto aislado se disolvió en metanol, se diluyó con ácido clorhídrico concentrado, se evaporó a sequedad, se volvió a disolver en metanol y se precipitó mediante la adición de éter dietílico. La filtración del precipitado produjo 85,8 mg de sal monohidrato 2,2-dimetil-1-[4-(3-fenil-imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il)-piperazin-1-il]-propan-1-ona en forma de un polvo amarillo claro, pf. 277-278 °C (desc.). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,24 (s, 9 H) 3,59 - 3,67 (m, 4 H) 3,71 - 3,79 (m, 4 H) 7,55 - 7,64 (m, 2 H) 8,06 - 8,15 (m, 2 H) 8,57 (s, 1 H). RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 28,00, 38,08, 43,85, 45,30, 116,00, 121,14, 122,29, 126,29, 127,20, 128,85, 129,04, 155,84, 175,34. LRMS (IEN) *m/z* 364,2[(M+H)]⁺, calculado para C₂₁H₂₅N₅O: 363,47.

5.6.126. Síntesis de (S)-5-(((3-(4-(aminometil)fenil)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il)amino)metil)-1-isopentilpirrolidin-2-ona

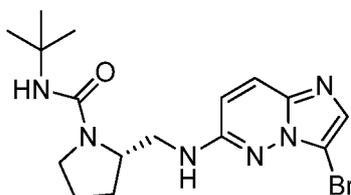


El acoplamiento de Suzuki siguiendo el procedimiento descrito en ejemplo 5.6.19 proporcionó el compuesto del título con un rendimiento del 71 %. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ ppm 0,78 - 0,90 (m, 6 H) 1,31 - 1,50 (m, 3 H) 1,93 - 2,06 (m, 1 H) 2,12 - 2,36 (m, 2 H) 2,39 - 2,52 (m, 1 H) 3,09 (ddd, *J*=13,83, 8,15, 5,56 Hz, 1 H) 3,56 - 3,75 (m, 3 H) 3,99 - 4,08 (m, 1 H) 4,19 (s, 2 H) 6,78 (d, *J*=9,85 Hz, 1 H) 7,58 (m, *J*=8,34 Hz, 2 H) 7,70 (d, *J*=9,85 Hz, 1 H) 7,80 (s, 1 H) 8,20 (m, *J*=8,34 Hz, 2 H); LRMS (IEN) *m/z* 407,0 [(M + H)]⁺, calculado para C₂₃H₃₀N₆O 406,0].

5.6.127. Síntesis de 4-(3-Bromoimidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il)-*N*-(*terc*-butil)piperazin-1-carboxamida

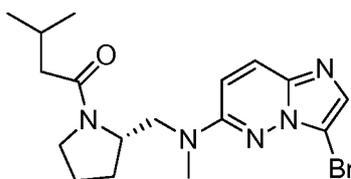


A una suspensión en atmósfera de N₂, a 0 °C, agitada rápidamente de diclorhidrato de 3-bromo-6-piperazin-1-il-imidazo[1,2-*b*]piridazina (934,9 mg, 2,6 mmol) y base de Hunig [7087-68-5] (1,8 ml, 10,6 mmol) en diclorometano (26 ml) se le añadió 2-isocianato-2-metilpropano [1609-86-5] (340 μl, 2,9 mmol). Se permitió que la suspensión se agitará y se calentará a temperatura ambiente durante 17 h y después se repartió entre salmuera y acetato de etilo. La fase orgánica se redujo en volumen para precipitar el producto como 442,1 mg de sólido de color amarillo. Una alícuota de 129,3 mg se purificó por RP-HPLC preparativa para producir 61,8 mg de 4-(3-bromoimidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il)-*N*-(*terc*-butil)piperazin-1-carboxamida en forma de un polvo de color blanco, pf. 199-200 °C. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,28 (s, 9 H) 2,51 (s, 1 H) 3,30 (s, 1 H) 3,39 - 3,46 (m, 4 H) 3,48 - 3,54 (m, 4 H) 7,26 (d, *J*=10,11 Hz, 1 H) 7,61 (s, 1 H) 7,88 (d, *J*=10,11 Hz, 1 H). RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 29,15,43,05, 45,27, 49,94, 99,27, 110,77, 126,00, 131,50, 136,54, 155,16, 156,93. LRMS (IEN) *m/z* 381,1/383,1 [(M+H)]⁺, calculado para C₁₅H₂₁BrN₆O: 381,28.

5.6.128. Síntesis de (S)-2-(((3-bromoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)metil)-N-(*terc*-butil)pirrolidin-1-carboxamida

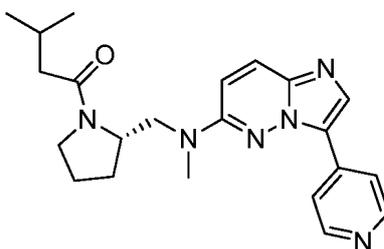
5 A una solución de (S)-3-bromo-N-(pirrolidin-2-ilmetil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina (400 mg, 1,2 mmol) y trietilamina (0,5 ml, 3,5 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió gota a gota t-butil isocianato (0,2 ml, 1,75 mmol). Después de agitar a ta durante 2 h, la mezcla de reacción se concentró y se purificó por cromatografía en columna ISCO (MeOH al 10 %/DCM) para dar (S)-2-(((3-bromoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)metil)-N-(*terc*-butil)pirrolidin-1-carboxamida (360 mg, rendimiento del 76 %). RMN ¹H (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ ppm 7,58 (d, *J*=9,60 Hz, 1 H), 7,42 (s, 1 H), 6,72 (d, *J* = 9,85 Hz, 1 H), 5,07 (s, 1 H), 4,26 (dd, *J* = 6,57, 1,77 Hz, 1 H), 3,35 - 3,48 (m, 4 H), 2,09 - 2,20 (m, 1 H), 1,90 - 2,05 (m, 3 H), 1,26 (s, 9 H); LRMS (IEN) m/e 395,2 [(M + H)⁺, calculado para C₁₆H₂₄BrN₆O 396,3].

15 5.6.129. Síntesis de (S)-1-(2-(((3-bromoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)(metil)amino)metil)pirrolidin-1-il)-3-metilbutan-1-ona:



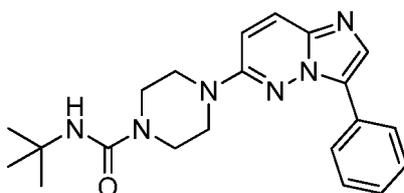
20 A una solución de (S)-1-(2-(((3-bromoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)metil)pirrolidin-1-il)-3-metilbutan-1-ona (380 mg, 1,0 mmol) en THF (10 ml) se le añadió hidruro sódico (120 mg, 3,0 mmol) a ta. Después de agitar durante 15 min, se añadió gota a gota yoduro de metilo. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se trató con solución de cloruro de amonio, se extrajo con acetato de etilo, se concentró y se purificó por cromatografía en columna ISCO (MeOH al 10 %/DCM) para dar un producto no puro. Se purificó adicionalmente por HPLC Prep (neutral) para dar (S)-1-(2-(((3-bromoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)(metil)amino)metil)pirrolidin-1-il)-3-metilbutan-1-ona en forma de un aceite. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ ppm 7,65 - 7,75 (m, 1 H), 7,44 - 7,52 (m, 1 H), 7,04-7,22 (m, 1 H), 4,45-4,61 (m, 1 H), 3,45-3,92 (m, 4 H), 3,19 - 3,23 (m, 3 H), 1,90-2,32 (m, 7 H), 0,78 - 0,92 (m, 6 H); LRMS (IEN) m/e 394,1 [(M + H)⁺, calculado para C₁₇H₂₅BrN₅O 395,3].

30 5.6.130. Síntesis de (S)-3-metil-1-(2-((metil(3-(piridin-4-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)metil)pirrolidin-1-il)butan-1-ona (con rotámeros menores):



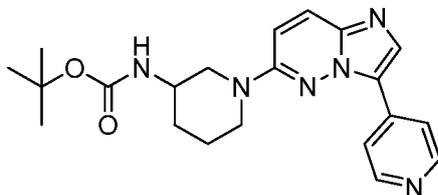
35 Este compuesto se preparó usando el enfoque descrito en el ejemplo 5.6.68. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ ppm 8,50 - 8,73 (m, 2 H), 8,16 - 8,31 (m, 2 H), 7,93 - 8,16 (m, 1 H), 7,65 - 7,93 (m, 1 H), 7,38 (d, *J* = 10,11 Hz, 1 H), 4,49 (c, *J* = 5,81 Hz, 1 H), 3,96 (dd, *J* = 14,78, 5,94 Hz, 1 H), 3,37 - 3,66 (m, 3 H), 3,25 (m, 3 H), 2,07 - 2,20 (m, 3 H), 1,88 - 2,06 (m, 4 H), 0,72 - 0,96 (m, 6 H); LRMS (IEN) m/e 393,2 [(M + H)⁺, calculado para C₂₂H₂₉N₆O 393,5].

40 5.6.131. Síntesis de N-(*terc*-Butil)-4-(3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)piperazin-1-carboxamida



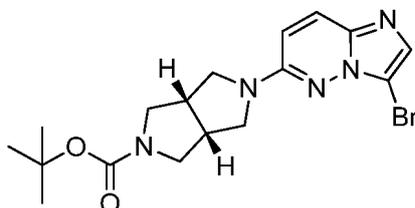
5 A una mezcla de 4-(3-bromoimidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il)-*N*-(*terc*-butil)piperazin-1-carboxamida (301,0 mg, 0,8 mmol), ácido fenilborónico [98-80-8] (117,8 mg, 1,0 mmol), monohidrato tribásico de fosfato potásico [27176-10-9] (366,4 mg, 1,6 mmol) y complejo [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno] dicloropaladio (II), con diclorometano [95464-05-4] (68,7 mg, 0,1 mmol) contenido en un matraz de fondo redondo de 50 ml se le añadió una solución de 30 % (v/v) de agua en 1,2-dimetoxietano (25 ml) y una barra agitadora magnética. El recipiente de reacción se equipó con un condensador de reflujo, se introdujo en un baño de aceite a temperatura ambiente, y el sistema se sometió a 10 ciclos de evacuación/atmósfera de N₂ mientras se agitaba rápidamente. La reacción rápidamente agitada, en atmósfera de N₂, se calentó a una temperatura de baño de aceite de 85 °C durante 17 h, después se enfrió y se repartió entre salmuera (pH ajustado a 10 con hidróxido sódico acuoso 3 N) y acetato de etilo. El extracto de fase separada se secó (MgSO₄) y se evaporó para proporcionar un aceite de color pardo que se purificó por RP-HPLC preparativa. El producto aislado se disolvió en metanol, se diluyó con ácido clorhídrico concentrado, se evaporó a sequedad, se volvió a disolver en metanol y se precipitó mediante la adición de éter dietílico. la filtración del precipitado produjo 39,3 mg de sal monoclóhidrato *N*-(*terc*-butil)-4-(3-fenilimidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il)piperazin-1-carboxamida en forma de un polvo de color blanco, pf. 210-211 °C (desc.). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1 28 (s, 8 H) 2,51 (s a, 2 H) 3,47 (s a, 4 H) 3,57 - 3,63 (m, 4 H) 7,49 (s, 1 H) 7,55 - 7,60 (m, 2 H) 7,76 (d, *J*=10,11 Hz, 1 H) 8,11 (d, *J*=7,58 Hz, 2 H) 8,21 (d, *J*=10,10 Hz, 1 H) 8,48 (s, 1 H). RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 29,15, 42,92, 45,19, 49,98, 116,08, 121,27, 122,26, 126,43, 127,18, 128,08, 128,78, 129,02, 132,90, 155,89, 156,83. LRMS (IEN) *m/z* 379,2[(*M*+*H*)⁺], calculado para C₂₁H₂₆N₆O: 378,48.

5.6.132. Síntesis de (1-(3-(piridin-4-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il)piperidin-3-il)carbamato de *terc*-butilo



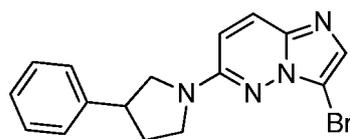
25 Este compuesto se preparó usando el enfoque descrito en el ejemplo 5.6.42. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,48 (s, 9 H) 1,57 - 1,64 (m, 1 H) 1,78 (ddt, *J*=13,34, 8,88, 4,44, 4,44 Hz, 1 H) 1,91 (ddd, *J*=13,56, 6,62, 3,20 Hz, 1 H) 1,96 - 2,06 (m, 1 H) 3,27 (dd, *J*=12,90, 7,61 Hz, 1 H) 3,43 (t, *J*=9,15 Hz, 1 H) 3,70 - 3,79 (m, 1 H) 3,99 (d, *J*=12,79 Hz, 1 H) 4,70 (s a, 1 H) 6,98 (d, *J*=9,92 Hz, 1 H) 7,80 (d, *J*=9,92 Hz, 1 H) 8,03 - 8,08 (m, 3 H) 8,66 - 8,73 (m, 2 H); LRMS (IEN) *m/z* 395,0 [(*M* + *H*)⁺], calculado para C₂₁H₂₆N₆O₂ 394,0].

5.6.133. Síntesis de 5-(3-bromoimidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il)hexahidropirrolol[3,4-*c*]pirrol-2(1H)-carboxilato de (3*aR*,6*aS*)-*terc*-butilo



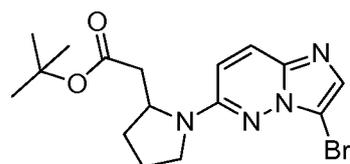
35 Este compuesto se preparó usando el enfoque descrito en el ejemplo 5.6.42, Parte A. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,49 (s, 9 H) 1,57 (s, 2 H) 3,06 (s a, 2 H) 3,39 (s a, 2 H) 3,50 (d, *J*=9,35 Hz, 2 H) 3,69 (s a, 2 H) 3,76 - 3,89 (m, 2 H) 6,60 (d, *J*=9,85 Hz, 1 H) 7,53 (s, 1 H) 7,68 (d, *J*=9,85 Hz, 1 H); LRMS (IEN) *m/z* 408,0 [(*M* + *H*)⁺ doblete, calculado para C₁₇H₂₂BrN₅O₂ 407,0].

5.6.134. Síntesis de 3-bromo-6-(3-fenilpirrolidin-1-il)imidazo[1,2-*b*]piridazina



Este compuesto se preparó usando el enfoque descrito en el ejemplo 5.6.42, Parte A. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,15 - 2,29 (m, 1 H) 2,44 - 2,55 (m, 1 H) 3,51 - 3,73 (m, 3 H) 3,80 - 3,89 (m, 1 H) 4,01 - 4,11 (m, 1 H) 6,65 (d, *J*=9,60 Hz, 1 H) 7,29 - 7,42 (m, 5 H) 7,52 (s, 1 H) 7,68 (d, *J*=9,60 Hz, 1 H); LRMS (IEN) *m/z* 343,0 [(M + H)⁺ doblete, calculado para C₁₆H₁₅BrN₄ 342,0].

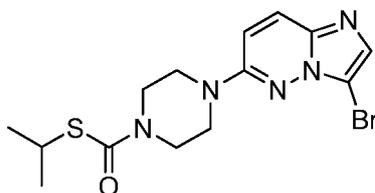
5.6.135. Síntesis de 2-(1-(3-bromoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)pirrolidin-2-il)acetato de *terc*-butilo



Este compuesto se preparó usando el enfoque descrito en el ejemplo 5.6.42, Parte A.

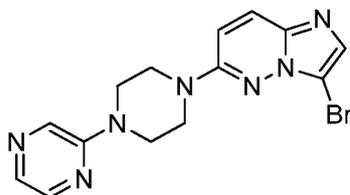
RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,46 - 1,51 (m, 10 H) 1,96 - 2,24 (m, 4 H) 2,31 (dd, *J*=14,99, 9,92 Hz, 1 H) 2,97 (dd, *J*=14,77, 3,09 Hz, 1 H) 3,42 - 3,53 (m, 1 H) 3,59 - 3,70 (m, 1 H) 4,48 (ddt, *J*=10,01, 7,25, 2,73, 2,73 Hz, 1 H) 6,66 (d, *J*=9,70 Hz, 1 H) 7,51 (s, 1 H) 7,67 (d, *J*=9,70 Hz, 1 H); LRMS (IEN) *m/z* 381,0 [(M + H)⁺ doblete, calculado para C₁₆H₂₁BrN₄O₂ 380,0].

5.6.136. Síntesis de 4-(3-bromoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)piperazin-1-carbotioato de *S*-isopropilo



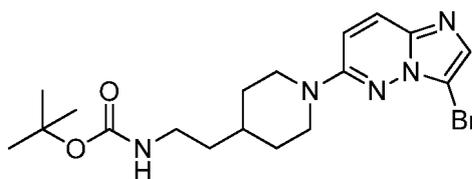
Se añadieron base de Hunig [7087-68-5] (0,4 ml, 2,4 mmol), después carbonocloridatioato de *S*-isopropilo [13889-93-5] (0,2 ml, 1,6 mmol) a una solución agitada a temperatura ambiente de 3-bromo-6-piperazin-1-il-imidazo[1,2-*b*]piridazina (450,0 mg, 1,6 mmol) en acetato de etilo (30 ml). Después, la suspensión formada rápidamente se agitó durante una noche, en atmósfera de N₂, después se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se evaporó y se cristalizó a partir de acetato de etilo/heptano para proporcionar 482,9 mg de polvo de color blanco, pf. 186-187 °C. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,30 (d, *J*=6,82 Hz, 6 H) 2,51 (dt, *J*=3,60, 1,86 Hz, 1 H) 3,49 - 3,59 (m, 1 H) 3,59 - 3,71 (m, 7 H) 7,58 (d, *J*=9,85 Hz, 1 H) 8,09 - 8,13 (m, 2 H). RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 23,22, 35,48, 44,71, 101,63, 110,84, 113,71, 114,69, 116,58, 119,46, 123,56, 126,04, 134,22, 155,61, 157,77, 158,15, 158,53, 158,90, 166,18. LRMS (IEN) *m/z* 384,0/386,0 [(M+H)⁺], calculado para C₁₄H₁₈BrN₅OS: 384,30.

5.6.137. Síntesis de 3-Bromo-6-(4-(pirazin-2-il)piperazin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazina



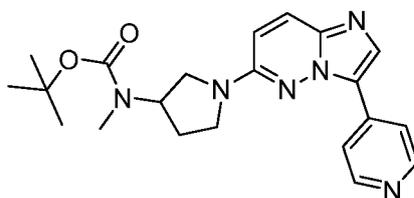
Este compuesto se preparó usando el enfoque descrito en el ejemplo 5.6.42, Parte A. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 3,70 - 3,87 (m, 8 H) 6,90 (d, *J*=10,11 Hz, 1 H) 7,58 (s, 1 H) 7,75 (d, *J*=9,85 Hz, 1 H) 7,94 (d, *J*=2,53 Hz, 1 H) 8,13 (dd, *J*=2,53, 1,52 Hz, 1 H) 8,23 (d, *J*=1,52 Hz, 1 H); LRMS (IEN) *m/z* 360,0 [(M + H)⁺ doblete, calculado para C₁₄H₁₄BrN₇ 359,0].

5.6.138. Síntesis de (2-(1-(3-bromoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)piperidin-4-il)etil)carbamato de *terc*-butilo



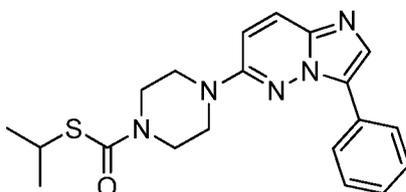
Este compuesto se preparó usando el enfoque descrito en el ejemplo 5.6.42, Parte A. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,19 - 1,40 (m, 2 H) 1,41- 1,53 (m, 11 H) 1,60 (dtd, J=10,71, 7,15, 7,15, 3,79 Hz, 1 H) 1,85 (d, J=12,38 Hz, 2 H) 2,88 - 3,01 (m, 2 H) 3,21 (c, J=6,57 Hz, 2 H) 4,21 (d, J=13,14 Hz, 2 H) 6,84 (d, J=9,85 Hz, 1 H) 7,52 (s, 1 H) 7,64 (d, J=9,85 Hz, 1 H); LRMS (IEN) m/424,0 [(M + H)⁺ doblete, calculado para C₁₈H₂₆BrN₅O₂ 423,0].

5.6.139. Síntesis de éster *terc*-butílico del ácido metil-[1-(3-piridin-4-il-imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il)-pirrolidin-3-il]-carbámico



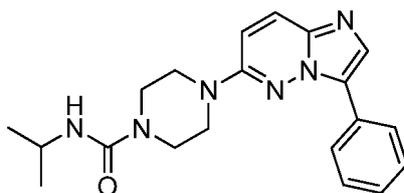
Una mezcla de éster *terc*-butílico del ácido [1-(3-bromo-imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il)-pirrolidin-3-il]-metil-carbámico (100 mg, 0,25 mmol), ácido 4-piridinilborónico (40 mg, 0,33 mmol), K₂CO₃ (104 mg, 0,75 mmol) y diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (8,8 mg, 0,013 mmol) en MeCN/agua (3,2 ml/0,8 ml) se calentó en un microondas a 150 °C durante 15 min. La capa de agua se retiró y la capa orgánica se diluyó con MeCN y se filtró. El filtrado se sometió a HPLC preparativa para dar el compuesto del título (25,3 mg). RMN ¹H (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ ppm 1,50 - 1,55 (m, 9 H) 2,22 - 2,32 (m, 2 H) 2,89 (s, 3 H) 3,46 - 3,57 (m, 2 H) 3,72 - 3,80 (m, 2 H) 4,91 (t, J=7,61 Hz, 1 H) 6,95 (d, J=9,92 Hz, 1 H) 7,77 (d, J=9,70 Hz, 1 H) 8,11 (s, 1 H) 8,23 - 8,27 (m, 2 H) 8,53 - 8,58 (m, 2 H). LRMS (IEN) m/z 395,2 [(M+H)⁺], calculado para C₂₁H₂₆N₆O₂: 394,48.

5.6.140. Síntesis de 4-(3-fenilimidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il)piperazin-1-carbotioato de S-isopropilo

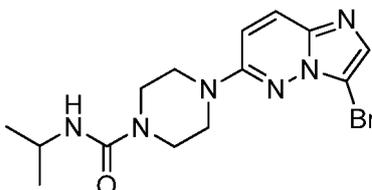


A una mezcla de 4-(3-bromoimidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il)piperazin-1-carbotioato de S-isopropilo (360,9 mg, 0,9 mmol), ácido fenilborónico [98-80-8] (137,5 mg, 1,1 mmol), monohidrato tribásico de fosfato potásico [27176-10-9] (438,1 mg, 1,9 mmol) y complejo [1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno] dicloropaladio (II), con diclorometano [95464-05-4] (78,4 mg, 0,1 mmol) contenido en un matraz de fondo redondo de 50 ml se le añadió una solución de 30 % (v/v) de agua en 1,2-dimetoxietano (25 ml) y una barra agitadora magnética. El recipiente de reacción se equipó con un condensador de reflujo, se introdujo en un baño de aceite a temperatura ambiente, y el sistema se sometió a 10 ciclos de evacuación/atmósfera de N₂ mientras se agitaba rápidamente. La reacción rápidamente agitada, en atmósfera de N₂, se calentó a una temperatura de baño de aceite de 85 °C durante 17 h, después se enfrió y se repartió entre salmuera (pH ajustado a 10 con hidróxido sódico acuoso 3 N) y acetato de etilo. El extracto de fase separada se secó (MgSO₄) y se evaporó para proporcionar un aceite de color pardo oscuro que se purificó por RP-HPLC preparativa. El producto aislado se disolvió en metanol, se diluyó con ácido clorhídrico concentrado, se evaporó a sequedad, se volvió a disolver en metanol y se precipitó mediante la adición de éter dietílico. La filtración del precipitado produjo 226,9 mg de sal monoclóhidrato 4-(3-fenilimidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il)piperazin-1-carbotioato de S-isopropilo en forma de un polvo de color blanco, pf. 276-277 °C (desc.). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,30 (d, J=6,82 Hz, 6 H) 2,49 - 2,52 (m, 2 H) 3,52 (dt, J=13,64, 6,82 Hz, 1 H) 3,60 - 3,71 (m, 7 H) 7,46 - 7,51 (m, 1 H) 7,55 - 7,60 (m, 2 H) 7,77 (d, J=10,11 Hz, 1 H) 8,09 - 8,13 (m, 2 H) 8,25 (d, J=10,10 Hz, 1 H) 8,54 (s, 1 H). RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 23,27, 35,50, 44,94, 116,00, 121,27, 122,33, 126,38, 127,14, 128,02, 128,82, 128,97, 132,91. LRMS (IEN) m/z 384,0/386,0[(M+H)⁺], calculado para C₂₆H₂₃N₅OS: 381,50.

5.6.141. Síntesis de N-Isopropil-4-(3-fenilimidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il)piperazin-1-carboxamida



Parte A. 4-(3-Bromoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)-N-isopropilpiperazin-1-carboxamida



5

Se añadió 2-isocianatopropano [1795-48-8] (120 μ l, 1,2 mmol), mediante una jeringa, a una solución agitada, temperatura ambiente, transparente, incolora de 3-bromo-6-piperazin-1-il-imidazo[1,2-*b*]piridazina (334,6 mg, 1,2 mmol) en diclorometano (20 ml). La solución se dejó proceder durante 17 h, después se evaporó a sequedad para proporcionar 481,5 mg de una espuma sólida de color amarillo claro. LRMS (IEN) m/z 367,0/369,0[(M+H)]⁺, calculado para C₁₄H₁₉BrN₆O: 367,25.

10

Parte B. N-Isopropil-4-(3-fenilimidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il)piperazin-1-carboxamida. A una mezcla de 4-(3-bromoimidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il)-N-isopropilpiperazin-1-carboxamida (481,5 mg, 1,3 mmol), ácido fenilborónico [98-80-8] (191,8 mg, 1,6 mmol), monohidrato tribásico de fosfato potásico [27176-10-9] (608,4 mg, 2,6 mmol) y complejo [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno] dicloropaladio (II), con diclorometano [95464-05-4] (111,4 mg, 0,1 mmol) contenido en un matraz de fondo redondo de 50 ml se le añadió una solución de 30 % (v/v) de agua en 1,2-dimetoxietano (25 ml) y una barra agitadora magnética. El recipiente de reacción se equipó con un condensador de reflujo, se introdujo en un baño de aceite a temperatura ambiente, y el sistema se sometió a 10 ciclos de evacuación/atmósfera de N₂ mientras se agitaba rápidamente. La reacción rápidamente agitada, en atmósfera de N₂, se calentó a una temperatura de baño de aceite de 85 °C durante 17 h, después se enfrió y se repartió entre salmuera (pH ajustado a 10 con hidróxido sódico acuoso 3 N) y acetato de etilo. El extracto de fase separada se secó (MgSO₄) y se evaporó para proporcionar un aceite de color pardo que se purificó por RP-HPLC preparativa. El producto aislado se disolvió en metanol, se diluyó con ácido clorhídrico concentrado, se evaporó a sequedad, se volvió a disolver en metanol y se precipitó mediante la adición de éter dietílico. La filtración del precipitado produjo 219,4 mg de sal monoclóhidrato N-isopropil-4-(3-fenilimidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il)piperazin-1-carboxamida en forma de un polvo de color blanco, pf. 217-218 °C (desc.). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,08 (d, *J*=6,57 Hz, 6 H) 2,51 (d, *J*=1,52 Hz, 2 H) 3,50 (d, *J*=5,05 Hz, 4 H) 3,56 - 3,63 (m, 4 H) 3,73 - 3,82 (m, 1 H) 7,49 (d, *J*=7,33 Hz, 1 H) 7,54 - 7,60 (m, 2 H) 7,80 (d, *J*=10,10 Hz, 1 H) 8,08 - 8,13 (m, 2 H) 8,22 (d, *J*=10,11 Hz, 1 H) 8,53 (s, 1 H). RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 22,88, 41,82, 42,69, 45,13, 116,22, 120,96, 122,08, 126,38, 127,20, 128,03, 128,76, 129,02, 132,77, 155,89, 156,69. LRMS (IEN) m/z 365,1[(M+H)]⁺, calculado para C₂₀H₂₄N₆O: 364,45. pm = 364,45.

15

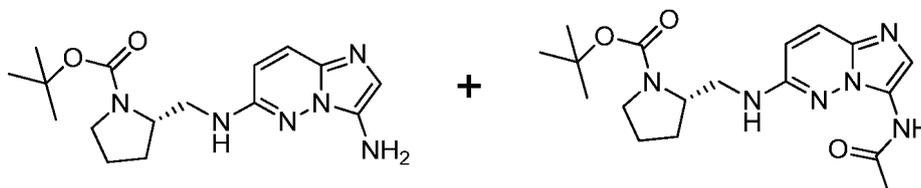
20

25

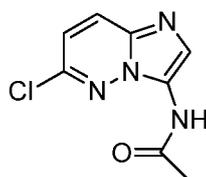
30

5.6.142. Síntesis de 2-(((3-aminoimidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il)amino)metil)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-terc-butilo y 2-(((3-acetamidoimidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il)amino)metil)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-terc-butilo

35



Parte A. N-(6-cloroimidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)acetamida:



40

A una solución de 6-cloroimidazo[1,2-*b*]piridazin-3-amina y trietilamina (0,8 ml, 6,0 mmol) en DCM (25 ml) se le añadió gota a gota cloruro de acetilo y se agitó a ta durante una noche. La mezcla se concentró y se purificó por

cromatografía de columna ISCO (MeOH al 10 %/DCM) para dar *N*-(6-cloroimidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)acetamida no muy pura (500 mg, rendimiento del 95 %). 60 mg de material no puro se purificaron adicionalmente por HPLC Prep (neutral) para dar *N*-(6-cloroimidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)acetamida puro. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ ppm 8,01 (d, *J*=9,35 Hz, 1 H), 7,94 (s, 1 H), 7,26 (d, *J* = 9,35 Hz, 1 H), 2,29 (s, 3 H); LRMS (IEN) *m/e* 210,9 [(M + H)⁺, calculado para C₈H₈ClN₄O 211,6].

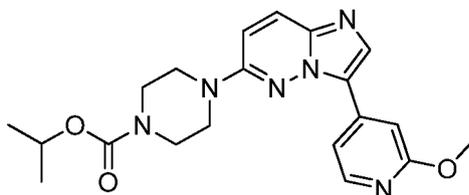
Parte B. (2-(((3-aminoimidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il)amino)metil)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-*terc*-butilo y 2-(((3-acetamidoimidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il)amino)metil)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-*terc*-butilo

10 Los compuestos del título se prepararon usando el enfoque descrito en el ejemplo 5.6.68.

2-(((3-aminoimidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il)amino)metil)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-*terc*-butilo: RMN ¹H (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ ppm 7,43-7,46 (m, 1 H), 6,80 - 6,87 (m, 1 H), 6,48-6,51 (m, 1 H), 4,19 (s a, 1 H), 3,40-3,79 (m, 4 H), 1,96 - 2,04 (m, 4 H), 1,41 - 1,50 (m, 9 H); LRMS (IEN) *m/e* 333,1 [(M + H)⁺, calculado para C₁₆H₂₅N₆O₂ 333,4].

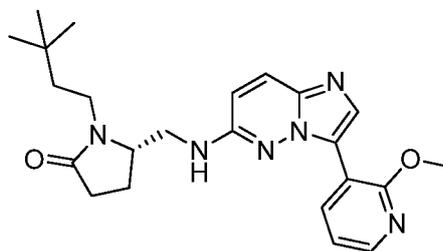
2-(((3-acetamidoimidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il)amino)metil)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-*terc*-butilo: RMN ¹H (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ ppm 7,51 - 7,67 (m, 2 H), 6,61 - 6,91 (m, 1 H), 2,89-4,30 (m, 6 H), 1,80-2,37 (m, 7 H), 1,45-1,49 (m, 9 H); LRMS (IEN) *m/e* 375,2 [(M + H)⁺, calculado para C₁₈H₂₇N₆O₃ 375,5].

20 **5.6.143. Síntesis de éster isopropílico del ácido 4-[3-(2-metoxi-piridin-4-il)-imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]-piperazin-1-carboxílico**



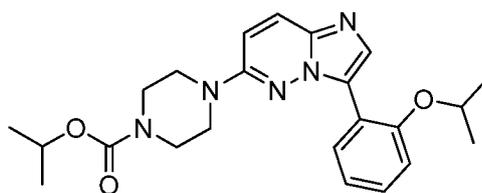
25 Este compuesto se preparó usando el enfoque descrito en el ejemplo 5.6.111 a partir del éster isopropílico del ácido 4-(3-bromo-imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il)-piperazin-1-carboxílico (452,7 mg, 1,2 mmol) y ácido 2-metoxipiridin-4-borónico [762262-09-9] (225,6 mg, 1,5 mmol) para proporcionar 229,7 mg de diclorhidrato del éster isopropílico del ácido 4-[3-(2-metoxi-piridin-4-il)-imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]-piperazin-1-carboxílico en forma de un polvo blanco, pf. 215-216 °C (desc.). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,22 (d, *J*=6,06 Hz, 6 H) 2,51 (s, 2 H) 3,53 - 3,60 (m, 4 H) 3,62 - 3,72 (m, 4 H) 3,94 (s, 2 H) 4,82 (sept, *J*=6,19 Hz, 1 H) 7,65 (s, 1 H) 7,75 - 7,83 (m, 2 H) 8,25 (d, *J*=10,11 Hz, 1 H) 8,33 (d, *J*=5,56 Hz, 1 H) 8,81 (s, 1 H). RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 21,95, 42,48, 45,02, 53,67, 68,26, 106,68, 114,00, 116,54, 122,59, 124,17, 125,11, 134,06, 137,16, 147,16, 154,28, 155,83, 163,92. LRMS (IEN) *m/z* 397,1 [(M+H)⁺, calculado para C₂₀H₂₄N₆O₃: 396,45].

35 **5.6.144. Síntesis de (S)-1-(3,3-dimetilbutil)-5-(((3-(2-metoxipiridin-3-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il)amino)metil)pirrolidin-2-ona**



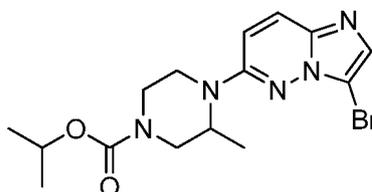
40 Este compuesto se preparó usando el enfoque descrito en el ejemplo 5.6.126. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 0,91 (s, 9 H) 1,35 (td, *J*=12,25, 5,56 Hz, 1 H) 1,48 (td, *J*=12,38, 4,55 Hz, 1 H) 1,90 - 2,05 (m, 1 H) 2,11 - 2,25 (m, 1 H) 2,30 - 2,53 (m, 2 H) 2,88 - 3,01 (m, 1 H) 3,49 (dt, *J*=14,21,4,01 Hz, 1 H) 3,67 - 3,81 (m, 2 H) 3,95 - 4,04 (m, 1 H) 4,07 (s, 3 H) 5,10 (s a, 1 H) 6,66 (d, *J*=9,60 Hz, 1 H) 7,04 (dd, *J*=7,45, 4,93 Hz, 1 H) 7,84 (d, *J*=9,60 Hz, 1 H) 8,06 (s, 1 H) 8,19 (dd, *J*=5,05, 1,77 Hz, 1 H) 8,61 (dd, *J*=7,58, 1,77 Hz, 1 H); LRMS (IEN) *m/e* 423,0 [(M + H)⁺, calculado para C₂₃H₃₀N₆O₂ 422,0].

5.6.145. Síntesis de éster isopropílico del ácido 4-[3-(2-isopropoxi-fenil)-imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]-piperazin-1-carboxílico

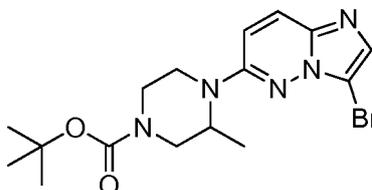


Este compuesto se preparó usando el enfoque descrito en el ejemplo 5.6.111 a partir del éster isopropílico del ácido 4-(3-bromoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)-piperazin-1-carboxílico (370,2 mg, 1,0 mmol) y ácido 2-isopropoxifenilborónico [138008-97-6] (217,4 mg, 1,2 mmol) para proporcionar 250,7 mg de monohidrato del éster isopropílico del ácido 4-[3-(2-isopropoxi-fenil)-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]-piperazin-1-carboxílico en forma de un polvo de color blanco, pf. 216-217 °C (desc.). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,22 (dd, *J*=18,95, 6,06 Hz, 11 H) 2,51 (dt, *J*=3,54, 1,77 Hz, 3 H) 3,47 - 3,53 (m, 4 H) 3,54 - 3,60 (m, 4 H) 4,69 - 4,83 (m, 2 H) 7,08 - 7,13 (m, 1 H) 7,22 (d, *J*=8,34 Hz, 1 H) 7,47 (td, *J*=7,89, 1,64 Hz, 1 H) 7,78 (d, *J*=10,11 Hz, 1 H) 7,95 (dd, *J*=7,71, 1,64 Hz, 1 H) 8,25 (t, *J*=5,05 Hz, 2 H). RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 21,70, 21,92, 42,50, 44,87, 68,20, 70,05, 113,38, 115,03, 116,05, 119,86, 121,98, 122,68, 124,87, 130,37, 130,78, 131,87, 154,25, 154,99, 155,54. LRMS (IEN) *m/z* 424,1 [(M+H)]⁺, calculado para C₂₃H₂₉N₅O₃: 423,52.

5.6.146. Síntesis de 4-(3-bromoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato de isopropilo

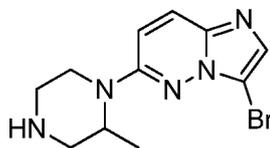


Parte A. 4-(3-bromoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo



Una suspensión agitada de 3-metilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo [120737-59-9] (987,7 mg, 4,9 mmol), 3-bromo-6-fluoroimidazo[1,2-*b*]piridazina (361,7 mg, 4,9 mmol) y base de Hunig [7087-68-5] (0,9 ml, 5,2 mmol) en 2-propanol (40 ml) se calentó a 65 °C, en atmósfera de N₂, durante 21 días. La suspensión de reacción enfriada se repartió entre salmuera y acetato de etilo y el extracto se secó (MgSO₄) y se evaporó para obtener 1,2 g de aceite de color pardo transparente. LRMS (IEN) *m/z* 215,9/217,9[(M+H)]⁺, calculado para C₁₆H₂₂BrN₅O₂: 396,29.

Parte B. Diclorhidrato de 3-bromo-6-(2-metilpiperazin-1-il)imidazo[1,2-*b*]piridazina



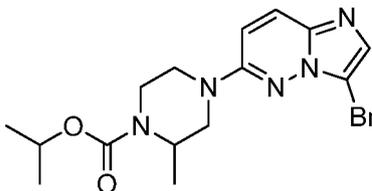
Se añadió ácido clorhídrico concentrado (3,0 ml) a una solución de 4-(3-bromoimidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,2 g, 3,1 mmol) en metanol (60 ml) y se dejó agitar a temperatura ambiente en atmósfera de N₂ durante 3 días. Después, la solución se evaporó a sequedad para proporcionar 1,1 g de un sólido de color pardo claro. LRMS (IEN) *m/z* 295,9/297,9 [(M+H)]⁺, calculado para C₁₁H₁₄BrN₅: 296,17.

Parte C. 4-(3-Bromoimidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato de isopropilo.

Se añadió base de Hunig [7087-68-5] (2,1 ml, 12,1 mmol) a temperatura ambiente, a una suspensión agitada de diclorhidrato de 3-bromo-6-(2-metilpiperazin-1-il)imidazo[1,2-*b*]piridazina (1,1 g, 3,0 mmol) en acetato de etilo (150 ml). La suspensión se agitó durante 1,5 h, después se añadió lentamente una solución 1,0 M de cloroforniato de isopropilo en tolueno (3,0 ml) y se dejó proceder la reacción durante 17 h, después se lavó con salmuera. La fase de acetato de etilo se secó (MgSO₄) y se evaporó. El producto se purificó por RP-HPLC preparativa para proporcionar 52,1 mg de 4-(3-bromoimidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato de isopropilo racémico en forma de

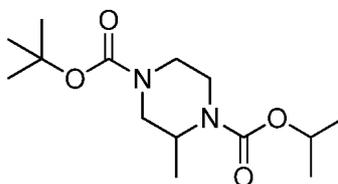
un sólido de color amarillo claro, pf. 52-54 °C. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,11 (d, *J*=6,57 Hz, 3 H) 1,15 - 1,25 (m, 6 H) 2,51 (dt, *J*=3,73, 1,80 Hz, 2 H) 3,15 (dd, *J*=12,88, 2,78 Hz, 2 H) 3,86 (d, *J*=13,39 Hz, 1 H) 3,98 (d, *J*=13,39 Hz, 2 H) 4,47 (s a, 1 H) 4,78 - 4,87 (m, 1 H) 7,23 (d, *J*=10,10 Hz, 1 H) 7,64 (s, 1 H) 7,91 (d, *J*=10,11 Hz, 1 H). RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 13,53, 21,90, 42,71,48,04, 68,05, 99,42, 110,59, 126,00, 131,15, 136,33, 154,41, 154,71. LRMS (IEN) *m/z* 382,0/384,0[(*M*+*H*)⁺], calculado para C₁₅H₂₀BrN₅O₂: 382,26.

5.6.147. Síntesis de 4-(3-bromoimidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de isopropilo



10

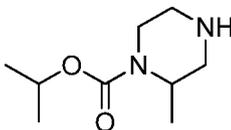
Parte A. 1-Isopropil 2-metilpiperazin-1,4-dicarboxilato de 4-*terc*-butilo



15 A una solución a 0 °C, agitada de 3-metilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo [120737-59-9] (3,0 g, 148,4 mmol) y base de Hunig [7087-65-5] (31,0 ml, 178,0 mmol) en acetato de etilo (300 ml) se le añadió una solución 1,0 M de cloroformiato de isopropilo en tolueno (150 ml). La reacción se dejó en agitación y se calentó a temperatura ambiente durante una noche en atmósfera de N₂. Después, la mezcla de reacción se lavó con salmuera, se secó (CaSO₄) y se evaporó para proporcionar 4,2 g de aceite de color amarillo transparente. LRMS (IEN) *m/z* 193,1[(*M*+*H*)⁺], calculado para C₁₄H₂₆N₂O₄: 286,37.

20

Parte B. Clorhidrato de 2-metilpiperazin-1-carboxilato de isopropilo



25

Se añadió ácido clorhídrico concentrado (6,0 ml) a una solución de 1-isopropil 2-metilpiperazin-1,4-dicarboxilato de 4-*terc*-butilo (4,2 g, 14,6 mmol) en metanol (250 ml) y se dejó agitar a temperatura ambiente en atmósfera de N₂ durante 3 días. Después, la solución se evaporó a sequedad y el aceite viscoso de color amarillo resultante se trituró en acetona para precipitar un polvo fino de color blanco que se aisló por filtración, en atmósfera de N₂, para proporcionar 2,0 g. LRMS (IEN) *m/z* 187,0[(*M*+*H*)⁺], calculado para C₉H₁₈N₂O₂: 186,26.

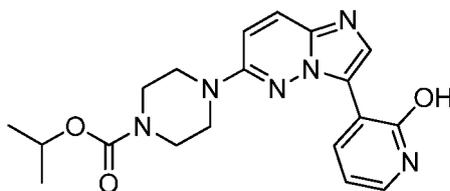
30

Parte C. 4-(3-Bromoimidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de isopropilo. Una suspensión agitada de clorhidrato de 2-metilpiperazin-1-carboxilato de isopropilo (1,8 g, 8,0 mmol), 3-bromo-6-fluoro-imidazo[1,2-*b*]piridazina (1,5 g, 6,6 mmol) y base de Hunig [7087-68-5] (5,5 ml, 31,6 mmol) en 2-propanol (40 ml) se calentó a reflujo, en atmósfera de N₂, durante 2 días. La suspensión de reacción enfriada se repartió entre salmuera y acetato de etilo y el extracto se secó (MgSO₄) y se evaporó para obtener 3,0 g de un sólido de color pardo claro. Una alícuota de 217 mg de esta muestra se purificó por RP-HPLC preparativas para proporcionar 76,4 mg de 4-(3-bromoimidazo [1,2-*b*]piridazin-6-il)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de isopropilo racémico en forma de un polvo amarillo claro, pf. 144-145 °C. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,13 - 1,24 (m, 10 H) 2,49 - 2,52 (m, 2 H) 3,19 - 3,32 (m, 2 H) 3,87 (d, *J*=13,39 Hz, 1 H) 4,02 (d, *J*=13,39 Hz, 1 H) 4,78 - 4,86 (m, 1 H) 7,22 (d, *J*=10,10 Hz, 1 H) 7,60 (s, 1 H) 7,89 (d, *J*=10,11 Hz, 1 H). RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 15,57, 21,93, 37,98, 44,82, 46,94, 48,94, 68,01, 99,25, 110,49, 126,08, 131,50, 136,47, 154,20, 155,35. LRMS (IEN) *m/z* 382,0/384,0[(*M*+*H*)⁺], calculado para C₁₅H₂₀BrN₅O₂: 382,26.

35

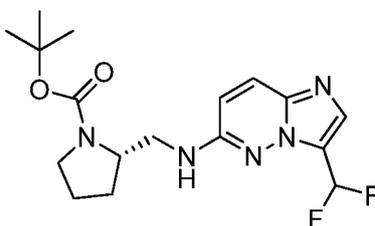
40

45 5.6.148. Síntesis de éster isopropílico del ácido 4-[3-(2-hidroxi-piridin-3-il)-imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]-piperazin-1-carboxílico

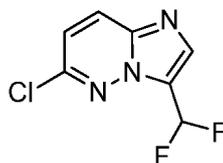


Se preparó a partir de éster isopropílico del ácido 4-[3-(2-metoxi-piridin-3-il)-imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]-piperazin-1-carboxílico mediante hidrólisis del ácido clorhídrico en metanol para proporcionar diclorhidrato del éster isopropílico del ácido 4-[3-(2-metoxi-piridin-3-il)-imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]-piperazin-1-carboxílico en forma de un polvo de color blanco, pf. 275-276 °C. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,15 (d, *J*=6,06 Hz, 5 H) 3,51 (s a, 7 H) 4,37 (s, 4 H) 4,67 - 4,79 (m, 1 H) 6,51 (t, *J*=6,82 Hz, 1 H) 7,45 - 7,57 (m, 2 H) 7,97 (d, *J*=10,10 Hz, 1 H) 8,41 (s, 1 H) 8,65 (dd, *J*=7,33, 1,77 Hz, 1 H). RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 21,58, 42,23, 44,60, 69,30, 106,47, 115,89, 116,31, 121,12, 122,00, 122,89, 131,50, 135,26, 139,85, 155,11, 155,49, 159,85. LRMS (IEN) *m/z* 383,1 [(*M*+*H*)⁺], calculado para C₁₉H₂₂N₆O₃: 382,43.

5.6.149. **Síntesis de 2-(((3-(difluorometil)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il)amino)metil)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-terc-butilo**



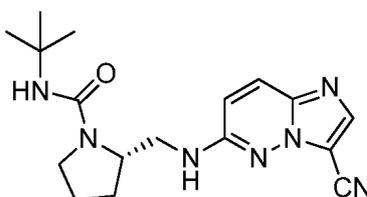
Parte A. 6-cloro-3-(difluorometil)imidazo[1,2-*b*]piridazina:



A una solución de 6-cloroimidazo[1,2-*b*]piridazin-3-carbaldehído (0,36 g, 2 mmol) en DCM (1 ml) se le añadió una solución de Deoxo-Fluor (0,67 ml, 3,6 mmol) en DCM (2 ml) y EtOH (0,023 ml, 0,5 mmol) a ta. Después de agitar a ta durante una noche, la solución se vertió en NaHCO₃ saturado y se extrajo con DCM (2x 20 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ISCO (EtOAc al 50 %/hexano) para dar 6-cloro-3-(difluorometil)imidazo[1,2-*b*]piridazina en forma de un sólido de color blanco (180 mg, rendimiento del 50 %). RMN ¹H (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ ppm 8,15 (d, *J*=9,60 Hz, 1 H), 8,03 - 8,06 (m, 1 H), 7,18 - 7,49 (m, 2 H); LRMS (IEN) *m/e* 203,9 [(*M* + *H*)⁺], calculado para C₇H₅ClF₂N₃ 204,6].

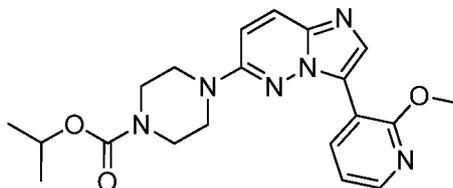
Parte B. 2-(((3-(difluorometil)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il)amino)metil)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-terc-butilo. Este compuesto se preparó usando el enfoque descrito en el ejemplo 5.6.68. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ ppm 7,62 - 7,67 (m, 2 H), 7,10-7,40 (m, 1 H), 6,81 (d, *J* = 9,60 Hz, 1 H), 4,15 (s a, 1 H), 3,37-3,41 (m, 4 H), 1,87 - 2,06 (m, 4 H), 1,44 (s a, 9 H); LRMS (IEN) *m/e* 368,0 [(*M* + *H*)⁺], calculado para C₁₇H₂₄F₂N₅O₂ 368,4].

5.6.150. **Síntesis de (S)-*N*-(terc-butil)-2-(((3-cianoimidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il)amino)metil)pirrolidin-1-carboxamida:**



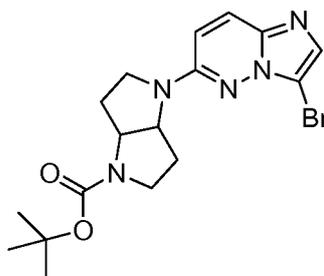
Este compuesto se preparó usando el enfoque descrito en el ejemplo 5.6.68. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ ppm 8,02 (s, 1 H), 7,73 (d, *J* = 9,85 Hz, 1 H), 6,91 (d, *J* = 9,85 Hz, 1 H), 5,15 (s, 1 H), 4,25 (m, 1 H), 3,35 - 3,50 (m, 3 H), 3,30 (m, 1 H), 1,92-2,17 (m, 4 H), 1,30 (s, 9 H); LRMS (IEN) *m/e* 342,3 [(*M* + *H*)⁺], calculado para C₁₇H₂₄N₇O 342,4].

5.6.151. Síntesis de éster isopropílico del ácido 4-[3-(2-metoxi-piridin-3-il)-imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]-piperazin-1-carboxílico



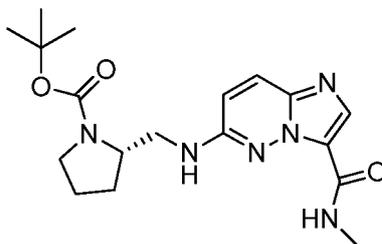
5 Este compuesto se preparó usando el enfoque descrito en el ejemplo 5.6.111 a partir del éster isopropílico del ácido 4-(3-bromo-imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il)-piperazin-1-carboxílico (309,2 mg, 0,8 mmol) y ácido 2-metoxipiridin-3-borónico [163105-90-6] (154,8 mg, 1,0 mmol) para proporcionar 94,0 mg de diclorhidrato del éster isopropílico del ácido 4-[3-(2-metoxi-piridin-3-il)-imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]-piperazin-1-carboxílico en forma de un polvo amarillo, pf. 179-181 °C (desc.). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,20 - 1,24 (m, 6 H) 2,51 (dt, *J*=3,54, 1,77 Hz, 2 H) 3,50 - 3,61 (m, 7 H) 3,62 - 3,68 (m, 1 H) 3,98 (s, 2 H) 4,78 - 4,86 (m, 1 H) 7,24 (dd, *J*=7,58, 5,05 Hz, 1 H) 7,69 (d, *J*=10,10 Hz, 1 H) 8,18 - 8,25 (m, 1 H) 8,28 - 8,35 (m, 2 H) 8,56 (dd, *J*=7,58, 1,77 Hz, 1 H). RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 21,93, 42,50, 45,01, 53,64, 68,20, 109,84, 115,44, 116,90, 122,75, 122,83, 125,22, 133,07, 138,18, 146,97, 154,26, 155,45, 159,81. LRMS (IEN) *m/z* 397,0 [(M+H)]⁺, calculado para C₂₆H₂₄N₆O₃: 396,45.

5.6.152. Síntesis de 4-(3-bromoimidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il)hexahidropirrol[3,2-*b*]pirrol-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo:

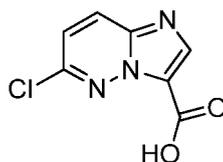


20 Este compuesto se preparó usando el enfoque descrito en el ejemplo 5.6.68. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ ppm 7,73 (d, *J*=9,85 Hz, 1 H), 7,44 - 7,50 (m, 1 H), 6,96 - 6,99 (m, 1 H), 4,49 - 4,66 (m, 2 H), 3,52 - 3,85 (m, 3 H), 3,21 - 3,39 (m, 2 H), 2,14 - 2,32 (m, 3 H), 1,46 - 1,57 (m, 9 H); LRMS (IEN) *m/e* 409,9 [(M + H)]⁺, calculado para C₁₇H₂₃BrN₅O 409,3].

5.6.153. Síntesis de 2-(((3-(metilcarbamoil)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il)amino)metil)pirrolidin-1-carboxilato de (*S*)-*tert*-butilo



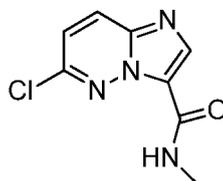
30 Parte A. Ácido 6-cloroimidazo[1,2-*b*]piridazin-3-carboxílico:



35 A una solución de 6-cloroimidazo[1,2-*b*]piridazin-3-carbaldehído (1,82 g, 10 mmol), en *t*-BuOH (90 ml) y 2-metil-2-buteno en THF (30 ml, 2,0 M) se le añadió una solución de clorito sódico (80 %, 9,0 g, 100 mmol) y NaH₂PO₄ (1 g, 8 mmol) en agua (45 ml). La mezcla se agitó a ta durante una noche, se concentró, se diluyó con agua, se acidificó a pH = 4, precipitó a sólido de color blanco, se filtró para dar ácido 6-cloroimidazo[1,2-*b*]piridazin-3-carboxílico en

forma de un sólido de color blanco (1,2 g, rendimiento del 67 %)). RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 8,29 (d, $J=9,60$ Hz, 1 H), 8,22 (s, 1 H), 7,50 (d, $J = 9,60$ Hz, 1 H); LRMS (IEN) m/e 198,1 $[(M + H)^+]$, calculado para $\text{C}_7\text{H}_5\text{ClN}_3\text{O}_2$ 198,6].

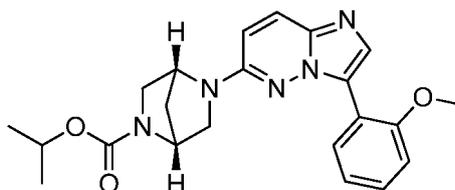
5 Parte B. 6-cloro-*N*-metilimidazo[1,2-*b*]piridazin-3-carboxamida:



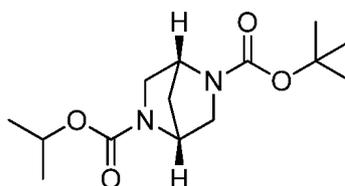
10 La reacción de acoplamiento de amida regular proporcionó el compuesto del título. RMN ^1H (400 MHz, $\text{METANOL-}d_4$) δ ppm 8,37 (d, $J=1,77$ Hz, 1 H), 8,24 (dd $J = 9,60, 2,02$ Hz, 1 H), 7,56 (dd $J = 9,47, 2,15$ Hz, 1 H), 3,08 (d, $J = 2,02$ Hz, 3 H); LRMS (IEN) m/e 211,0 $[(M + H)^+]$, calculado para $\text{C}_8\text{H}_8\text{ClN}_4\text{O}$ 211,6].

15 Parte C. 2-(((3-(Metilcarbamoil)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il)amino)metil)pirrolidin-1-carboxilato de (*S*)-*terc*-butilo. Este compuesto se preparó usando el enfoque descrito en el ejemplo 5.6.68. RMN ^1H (400 MHz, $\text{CLOROFORMO-}d$) δ ppm 8,66 (s a, 1 H), 8,19 (s, 1 H), 7,82 (d, $J = 9,60$ Hz, 1 H), 7,28 (s, 1 H), 7,22 (s a, 1 H), 6,72 (d, $J = 9,60$ Hz, 1 H), 4,29 (s a, 1 H), 3,32 - 3,51 (m, 5 H), 3,07 - 3,11 (m, 3 H), 2,11 - 2,21 (m, 1 H), 1,91- 2,02 (m, 2 H), 1,77 - 1,85 (m, 1 H), 1,46 - 1,52 (m, 9 H); LRMS (IEN) m/e 375,2 $[(M + H)^+]$, calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{N}_6\text{O}_3$ 375,4].

20 5.6.154. **Síntesis de 5-(3-(2-metoxifenil)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de isopropilo**

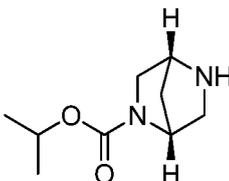


25 Parte A. 5-Isopropil 2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano-2,5-dicarboxilato de (1*S*,4*S*)-2-*terc*-butilo



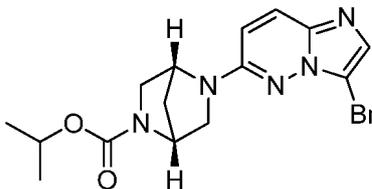
30 A una solución a temperatura ambiente, agitada de 2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de (1*S*,4*S*)-*terc*-butilo [113451-59-5] (1,0 g, 5,0 mmol) y base de Hunig [7087-68-5] (1,4 ml, 8,0 mmol) en acetato de etilo (120 ml) se le añadió lentamente una solución 1,0 M de cloroformiato de isopropilo en tolueno (5,1 ml) durante el transcurso de 10 minutos. La reacción se dejó en agitación durante una noche, después se lavó con salmuera, se secó (MgSO_4) y se evaporó para obtener 1,3 g de aceite de color amarillo. LRMS (IEN) m/z 285,1 $[(M+H)^+]$, calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4$: 284,35.

35 Parte B. 2,5-Diazabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de (1*S*,4*S*)-isopropilo



40 Se disolvió 5-isopropil 2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano-2,5-dicarboxilato de (1*S*,4*S*)-2-*terc*-butilo (1,3 g, 4,6 mmol) se disolvió en metanol (200 ml). Se añadió ácido clorhídrico concentrado (6 ml, 72 mmol) y la solución se agitó at 50 °C durante 2 h, después se evaporó a sequedad para proporcionar clorhidrato de 2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de (1*S*,4*S*)-isopropilo como 0,9 g de sólido de color blanco. LRMS (IEN) m/z 185,1 $[(M+H)^+]$, calculado para $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$: 184,24.

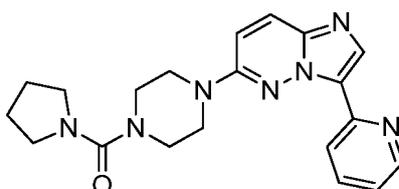
Parte C. 5-(3-Bromoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de isopropilo



5 Una solución de clorhidrato de 2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de (1S,4S)-isopropilo (0,9 g, 4,2 mmol), 3-bromo-6-fluoroimidazo[1,2-b]piridazina (1,0 g, 4,6 mmol) y base de Hunig [7087-68-5] (3,0 ml, 17,2 mmol) en 2-propanol (21 ml) se agitó a la temperatura de reflujo en atmósfera de N₂ durante 3 días, después se repartió entre salmuera y acetato de etilo. El extracto se secó (MgSO₄) y se evaporó para obtener 1,6 g de sólido de color amarillo. LRMS (IEN) *m/z* 380,0/382,0 [(M+H)]⁺, calculado para C₁₅H₁₈BrN₅O₂: 380,24.

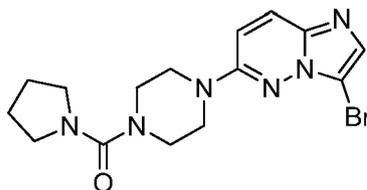
10 Parte D. 5-(3-(2-Metoxifenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de isopropilo. A una mezcla de 5-(3-bromoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de isopropilo (429,1 mg, 1,1 mmol), ácido 2-metoxifenilborónico [5720-06-9] (206,7 mg, 1,4 mmol), monohidrato tribásico de fosfato potásico [27176-10-9] (520,7 mg, 2,3 mmol) y complejo [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II), con diclorometano [95464-05-4] (93,4 mg, 0,1 mmol) contenido en un matraz de fondo redondo de 50 ml se le añadió una solución de agua al 30 % (v/v) en 1,2-dimetoxietano (25 ml) y una barra agitadora magnética. El recipiente de reacción se equipó con un condensador de reflujo, se introdujo en un baño de aceite a temperatura ambiente, y el sistema se sometió a 10 ciclos de evacuación/atmósfera de N₂ mientras se agitaba rápidamente. La reacción rápidamente agitada, en atmósfera de N₂, se calentó a una temperatura de baño de aceite de 85 °C durante 17 h, después se enfrió y se repartió entre salmuera (pH ajustado a 10 con hidróxido sódico acuoso 3 N) y acetato de etilo. El extracto de fase separada se secó (MgSO₄), se evaporó y se sometió a cromatografía ultrarrápida (gel de sílice eluído con metanol al 10 % (v/v)/acetato de etilo para proporcionar un aceite de color pardo que se purificó adicionalmente mediante RP-HPLC preparativa. El producto aislado se disolvió en metanol, se diluyó con ácido clorhídrico concentrado, se evaporó a sequedad, se volvió a disolver en metanol y se precipitó mediante la adición de éter dietílico. La filtración del precipitado el precipitado produjo 207,1 mg del producto de sal monoclóhidrato en forma de un polvo de color amarillo, pf. 173-174 °C. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,06 - 1,31 (m, 7 H) 1,91 - 2,06 (m, 2 H) 3,30 (s a, 1 H) 3,40 (s a, 2 H) 3,58 (d, *J*=9,60 Hz, 1 H) 3,84 (s, 3 H) 4,54 (d, *J*=9,60 Hz, 1 H) 4,67 - 4,79 (m, 1 H) 4,84 (s a, 1 H) 7,13 (s a, 1 H) 7,24 (d, *J*=8,08 Hz, 1 H) 7,51 (t, *J*=7,20 Hz, 2 H) 7,95 (s a, 1 H) 8,20 (d, *J*=10,11 Hz, 1 H) 8,27 (s, 1 H). RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 13,88, 21,94, 22,00, 28,29, 31,19, 36,44, 36,92, 52,49, 55,67, 56,08, 56,44, 56,95, 57,43, 67,74, 111,65, 114,33, 116,61, 120,16, 121,59, 121,87, 124,72, 130,33, 131,05, 131,70, 153,57, 153,74, 156,91. LRMS (IEN) *m/z* 408,3 [(M+H)]⁺, calculado para C₂₂H₂₅N₅O₃: 407,47

5.6.155. Síntesis de [4-(3-Piridin-2-il-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)-piperazin-1-il]-pirrolidin-1-il-metanona



35

Parte A. [4-(3-Bromo-pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)-piperazin-1-il]-pirrolidin-1-il-metanona



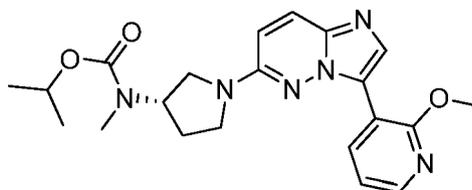
40

A una solución en atmósfera de N₂, a temperatura ambiente, agitada magnéticamente de diclorhidrato de 3-bromo-6-piperazin-1-il-imidazo[1,2-b]piridazina (3,1 g, 8,8 mmol) y base de Hunig [7087-68-5] (6,2 ml, 35,6 mmol) en acetato de etilo (200 ml) se le añadió cloruro de pirrolidin-1-carbonilo [1192-63-8] (1,2 ml, 10,9 mmol). Se dejó proceder la reacción durante una noche para dar como resultado una suspensión bien agitada. Una vez completada, la reacción se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄) y se diluyó con heptano para proporcionar un precipitado como un polvo fino de color amarillo clave, 2,6 g en dos cultivos. LRMS (IEN) *m/z* 379,0/381,0 [(M+H)]⁺, calculado para C₁₅H₁₉BrN₆O: 379,26.

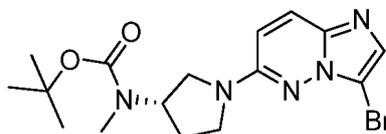
45

Parte B. [4-(3-Piridin-2-il-imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il)-piperazin-1-il]-pirrolidin-1-il-metanona. A una mezcla de [4-(3-bromo-pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-5-il)-piperazin-1-il]-pirrolidin-1-il-metanona (381,0 mg, 0,1 mmol), 2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina [874186-98-8] (512,7 mg, 2,5 mmol), cloruro de cobre [7758-89-6] (99,4 mg, 1,0 mmol), carbonato de cesio [534-17-8] (651,8 mg, 2,0 mmol) y complejo [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno] dicloropaladio (II), con diclorometano [95464-05-4] (82,1 mg, 0,1 mmol) contenida en un matraz de fondo redondo de 25 ml se le añadió DMF anhidra y una barra agitadora magnética. El recipiente de reacción se equipó con un condensador de reflujo, se introdujo en un baño de aceite a temperatura ambiente, y el sistema se sometió a 10 ciclos de evacuación/atmósfera de N₂ mientras se agitaba rápidamente. La reacción rápidamente agitada, en atmósfera de N₂, se calentó a una temperatura de baño de aceite de 100 °C durante 17 h, después se enfrió y se repartió entre salmuera y acetato de etilo. El extracto de fase separada se secó (MgSO₄) y se evaporó para proporcionar un aceite de color pardo que se purificó por RP-HPLC preparativa. El producto aislado se disolvió en metanol, se diluyó con ácido clorhídrico concentrado, se evaporó a sequedad, se volvió a disolver en metanol y se precipitó mediante la adición de éter dietílico. La filtración del precipitado produjo 83,2 mg de sal diclorhidrato de [4-(3-piridin-2-il-imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il)-piperazin-1-il]-pirrolidin-1-il-metanona en forma de un polvo amarillo claro, pf. 202-203 °C. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,73 - 1,84 (m, 4 H) 3,33 (t, *J*=6,44 Hz, 4 H) 3,36 - 3,43 (m, 4 H) 3,62 - 3,72 (m, 4 H) 7,45 - 7,52 (m, 1 H) 7,66 (d, *J*=10,11 Hz, 1 H) 8,08 (td, *J*=7,83, 1,77 Hz, 1 H) 8,18 (d, *J*=10,10 Hz, 1 H) 8,54 (s, 1 H) 8,60 (d, *J*=8,08 Hz, 1 H) 8,72 (d, *J*=4,55 Hz, 1 H). RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 25,04, 45,05, 45,27, 47,84, 114,83, 121,12, 123,43, 123,55, 126,59, 127,01, 134,87, 138,20, 145,21, 149,07, 155,74, 161,49. LRMS (IEN) *m/z* 378,2 [(M+H)⁺], calculado para C₂₀H₂₃N₇O: 377,45.

5.6.156. **Síntesis de éster isopropílico del ácido {(S)-1-[3-(2-metoxi-piridin-3-il)-imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]-pirrolidin-3-il}-metil-carbámico**



Parte A. Éster *tert*-butílico del ácido [(S)-1-(3-bromo-imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il)-pirrolidin-3-il]-metil-carbámico



Una mezcla de éster *tert*-butílico del ácido (S)-pirrolidin-3-il-carbámico (2,8 g, 15 mmol), 3-bromo-6-fluoro-imidazo[1,2-*b*]piridazina (2,16 g, 10 mmol) y trietilamina (5,58 ml, 40 mmol) en alcohol isopropílico (10 ml) se calentó en un microondas a 140 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se pasó a través de una columna corta para proporcionar el producto deseado (3,8 g). A una solución del producto anterior (3,8 g) en DMF (40 ml) a 0 °C se le añadió MeI (1,13 ml). La mezcla se agitó a 0 °C durante 5 min, se añadió en porciones NaH (800 mg, dispersión oleosa al 60 %, 20 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 5 min y a ta durante 30 min, después se trató con agua y se diluyó con EtOAc (250 ml). La mezcla se lavó con agua (100 ml) y salmuera (100 ml). La capa acuosa se volvió a extraer con EtOAc (2 x 50 ml). El EtOAc combinado se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El residuo se sometió a ISCO (columna de 120 g) para proporcionar el compuesto del título (3,1 g). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,43 (s, 9 H) 2,04 - 2,22 (m, 2 H) 2,78 (s, 3 H) 3,37 (dd, *J*=10,80, 7,28 Hz, 1 H) 3,46 (dt, *J*=10,36, 8,05 Hz, 1 H) 3,65 - 3,72 (m, 2 H) 4,87 (s a, 1 H) 6,53 (d, *J*=9,70 Hz, 1 H) 7,44 (s, 1 H) 7,64 (d, *J*=9,70 Hz 1 H). LRMS (IEN) *m/z* 396 y 398,1 [(M+H)⁺], calculado para C₁₆H₂₂BrN₅O₂: 396,29.

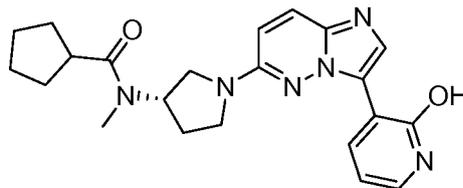
Parte B. Éster isopropílico del ácido [(S)-1-(3-bromo-imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il)-pirrolidin-3-il]-metil-carbámico. A una solución de éster *tert*-butílico del ácido [(S)-1-(3-bromo-imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il)-pirrolidin-3-il]-metil-carbámico (1,35 g, 3,4 mmol) en MeOH (80 ml) a 0 °C se le añadió AcCl (2,5 ml, 35 mmol). La mezcla resultante se agitó a ta durante una noche. La mezcla se concentró para proporcionar un sólido de color blanco como el producto (1,25 g).

El producto anterior (610 mg, 1,65 mmol) y DIEA (1,44 ml, 8,25 mmol) se suspendieron en THF (15 ml). A la suspensión se le añadió una solución de cloroformato de isopropilo en tolueno (1 M, 2 ml, 2 mmol). La mezcla resultante se agitó a ta durante 5 h. La mezcla se concentró y el residuo se sometió a ISCO (columna de 12 g) para dar el compuesto del título (350 mg). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,27 (d, *J*=6,32 Hz, 6 H) 2,09 - 2,28 (m, 2 H) 2,87 (s, 3 H) 3,39 - 3,56 (m, 2 H) 3,68 - 3,79 (m, 2 H) 4,96 (m, 2 H) 6,57 (d, *J*=9,85 Hz, 1 H) 7,49 (s, 1 H) 7,64 (d, *J*=9,85 Hz, 1 H). LRMS (IEN) *m/z* 382,1 y 384,1 [(M+H)⁺], calculado para C₁₅H₂₀BrN₅O₂: 382,26.

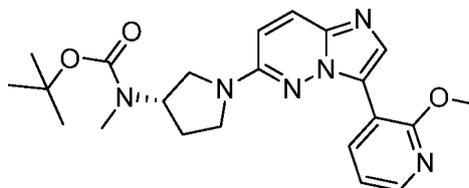
Parte C. Éster isopropílico del ácido {(S)-1-[3-(2-metoxi-piridin-3-il)-imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]-pirrolidin-3-il}-metil-carbámico. Una mezcla de éster isopropílico del ácido [(S)-1-(3-bromo-imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il)-pirrolidin-3-il]-

metil-carbámico (88 mg, 0,23 mmol), ácido 2-metoxipiridin-3-borónico (46 mg, 0,3 mmol), K_2CO_3 (95 mg, 0,69 mmol) y diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (8,4 mg, 0,012 mmol) en MeCN/agua (3,2 ml/0,8 ml) se calentó en un microondas a 150 °C durante 15 min. La capa de agua se retiró y la capa orgánica se diluyó con MeCN y se filtró. El filtrado se sometió a HPLC preparativa para dar el compuesto del título (82,5 mg). RMN 1H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,29 (d, $J=6,06$ Hz, 6 H) 2,13 - 2,32 (m, 2 H) 2,89 (s, 3 H) 3,43 (dd, $J=10,48, 6,95$ Hz, 1 H) 3,48 - 3,56 (m, 1 H) 3,69 - 3,76 (m, 2 H) 4,09 (s, 3 H) 4,99 (dt, $J=12,38, 6,19$ Hz, 2 H) 6,62 (d, $J=9,85$ Hz, 1 H) 7,04 (dd, $J=7,45, 4,93$ Hz, 1 H) 7,79 (d, $J=9,85$ Hz, 1 H) 8,13 - 8,19 (m, 2 H) 8,86 (dd, $J=7,71, 1,64$ Hz, 1 H). LRMS (IEN) m/z 411,2 [(M+H)]⁺, calculado para $C_{21}H_{26}N_6O_3$: 410,48.

- 10 5.6.157. Síntesis de {(S)-1-[3-(2-hidroxi-piridin-3-il)-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]-pirrolidin-3-il}-metil-amida del ácido ciclopentanocarboxílico



- 15 Parte A. Éster *tert*-butílico del ácido {(S)-1-[3-(2-metoxi-piridin-3-il)-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]-pirrolidin-3-il}-metil-carbámico

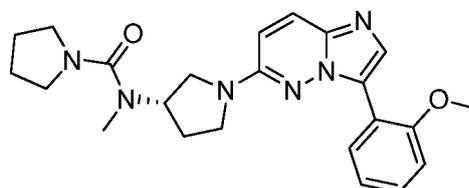


- 20 Una mezcla de éster *tert*-butílico del ácido [(S)-1-(3-bromo-imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il)-pirrolidin-3-il]-metil-carbámico (83 mg, 0,21 mmol), ácido 2-metoxipiridin-3-borónico (43 mg, 0,28 mmol), K_2CO_3 (87 mg, 0,63 mmol) y diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (7,4 mg, 0,011 mmol) en MeCN/agua (3,2 ml/0,8 ml) se calentó en un microondas a 150 °C durante 15 min. La capa de agua se retiró y la capa orgánica se diluyó con MeCN y se filtró. El filtrado se sometió a HPLC preparativa para dar el compuesto del título (69,3 mg). RMN 1H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ
- 25 ppm 1,50 (s, 9 H) 2,11 - 2,29 (m, 2 H) 2,84 (s, 3 H) 3,40 (dd, $J=10,48, 6,95$ Hz, 1 H) 3,46 - 3,53 (m, 1 H) 3,67 - 3,74 (m, 2 H) 4,08 (s, 3 H) 4,94 (s, 1 H) 6,61 (d, $J=9,60$ Hz, 1 H) 7,03 (dd, $J=7,58, 4,80$ Hz, 1 H) 7,77 (d, $J=9,85$ Hz, 1 H) 8,12 - 8,18 (m, 2 H) 8,86 (dd, $J=7,58, 1,77$ Hz, 1 H). LRMS (IEN) m/z 425,3 [(M+H)]⁺, calculado para $C_{22}H_{28}N_6O_3$: 424,51.

- 30 Parte B. {(S)-1-[3-(2-Hidroxi-piridin-3-il)-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]-pirrolidin-3-il}-metil-amida del ácido ciclopentanocarboxílico. A una solución de éster *tert*-butílico del ácido {(S)-1-[3-(2-metoxi-piridin-3-il)-imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]-pirrolidin-3-il}-metil-carbámico (540 mg, 1,27 mmol) en MeOH (40 ml) a 0 °C se le añadió AcCl (1,2 ml), 16,8 mmol). La mezcla resultante se agitó a ta durante una noche. La mezcla se concentró para proporcionar el producto.

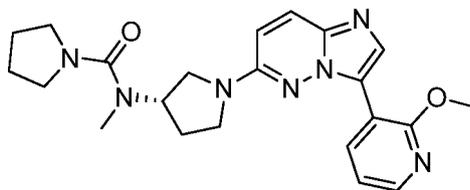
- 35 A una mezcla del producto anterior (80 mg, 0,2 mmol) y TEA (112 μ l, 0,8 mmol) en DCM (2 ml) se le añadió cloruro de ciclopentanocarbonilo a ta. La mezcla resultante se agitó a ta durante una noche. La mezcla se concentró y el residuo se sometió a HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título (49,9 mg). RMN 1H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,57 - 1,67 (m, 2 H) 1,74 - 1,93 (m, 6 H) 2,12 - 2,22 (m, 1 H) 2,27 - 2,35 (m, 1 H) 2,95 (t, $J=7,28$ Hz, 2 H) 3,04 (s, 2 H) 3,42 (dd, $J=10,14, 6,62$ Hz, 1 H) 3,52 - 3,62 (m, 1 H) 3,78 (t, $J=9,04$ Hz, 2 H) 5,50 (t, $J=7,28$ Hz, 1 H) 6,47 - 6,51 (m, 1 H) 6,63 (d, $J=9,70$ Hz, 1 H) 7,40 (d, $J=5,95$ Hz, 1 H) 7,83 (d, $J=9,48$ Hz, 1 H) 8,77 (s, 1 H) 9,12 (d, $J=6,62$ Hz, 1 H). LRMS (IEN) m/z 407,2 [(M+H)]⁺, calculado para $C_{22}H_{26}N_6O_2$: 406,49.

- 45 5.6.158. Síntesis de (S)-N-(1-(3-(2-metoxifenil)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il)pirrolidin-3-il)-N-metilpirrolidin-1-carboxamida



Este compuesto se preparó usando el enfoque descrito en el ejemplo 5.6.42. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,78 - 1,92 (m, 4 H) 2,13 (dc, *J*=12,63, 8,76 Hz, 1 H) 2,21 - 2,32 (m, 1 H) 2,81 (s, 3 H) 3,31 - 3,50 (m, 6 H) 3,67 - 3,82 (m, 2 H) 3,89 (s, 3 H) 4,64 (quin, *J*=7,83 Hz, 1 H) 6,59 (d, *J*=9,60 Hz, 1 H) 7,04 (d, *J*=8,34 Hz, 1 H) 7,09 (td, *J*=7,58, 1,01 Hz, 1 H) 7,33 (ddd, *J*=8,21,7,45, 1,77 Hz, 1 H) 7,74 (d, *J*=9,60 Hz, 1 H) 7,99 (s, 1 H) 8,30 (dd, *J*=7,71, 1,64 Hz, 1 H); LRMS (IEN) *m/z* 421,0 [(M + H)⁺, calculado para C₂₃H₂₈N₆O₂ 420,0].

5.6.159. Síntesis de (S)-N-(1-(3-(2-metoxipiridin-3-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)pirrolidin-3-il)-N-metil-pirrolidin-1-carboxamida



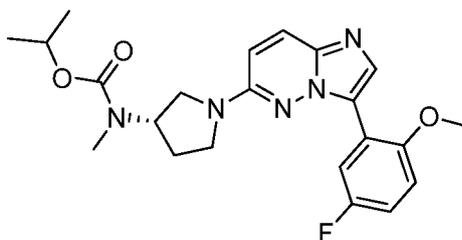
10

Este compuesto se preparó usando el enfoque descrito en el ejemplo 5.6.42. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,82 - 1,93 (m, 4 H) 2,12 - 2,25 (m, 1 H) 2,27 - 2,38 (m, 1 H) 2,85 (s, 3 H) 3,35 - 3,46 (m, 5 H) 3,47 - 3,56 (m, 1 H) 3,70 - 3,78 (m, 1 H) 3,83 (dd, *J*=10,36, 8,08 Hz, 1 H) 4,09 (s, 3 H) 4,61 - 4,74 (m, 1 H) 6,70 (d, *J*=9,85 Hz, 1 H) 7,05 (dd, *J*=7,58, 5,05 Hz, 1 H) 7,92 (d, *J*=9,85 Hz, 1 H) 8,12 - 8,20 (m, 2 H) 8,85 (dd, *J*=7,58, 1,77 Hz, 1 H); LRMS (IEN) *m/z* 422,0 [(M + H)⁺, calculado para C₂₂H₂₇N₇O₂ 421,0].

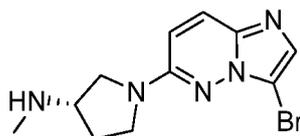
15

5.6.160. Síntesis de (1-(3-(5-fluoro-2-metoxifenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)pirrolidin-3-il)(metil)carbamato de (S)-isopropilo

20



Parte A. [(S)-1-(3-(2-Metoxi-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)-pirrolidin-3-il)-metil-amina



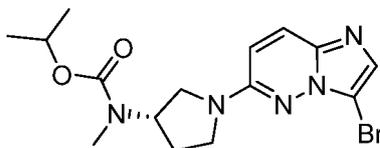
25

Éster *terc*-butilíco del ácido [(S)-1-(3-bromo-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)-pirrolidin-3-il]-carbámico (1,2 g, 3,1 mmol) recogido en 15 ml de DMF y enfriado a 0 °C en un baño de hielo. Se añadió yodometano (342 ul, 5,42 mmol) y se agitó 5 minutos. Después, se añadió lentamente hidruro sódico al 60 % en aceite (251 mg, 6,2 mmol). La reacción se agitó 5 minutos a 0 °C, después se retiró el baño de hielo y se agitó 30 minutos a temperatura ambiente. La reacción se detuvo con hielo, después se extrajo con acetato de etilo 2x. Las fracciones combinadas de acetato de etilo se secaron sobre sulfato de magnesio filtrado se reducen al vacío. Después, esta se recogió en 26 ml de DCM y se añadieron 4 ml TFA. Se agitó 1 hora hasta completarse mediante CL/EM. La reacción se lavó con NaOH 1 N, la capa de DCM se retiró seca sobre sulfato de magnesio filtrado, se redujo al vacío para conseguir 951 mg de producto en bruto llevada como tal a la parte B. LRMS (IEN) *m/z* 296/298 [(M+H)⁺, calculado para C₁₁H₁₄BrN₅: 296,17.

30

35

Parte B. Éster isopropílico del ácido [(S)-1-(3-bromo-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)-pirrolidin-3-il]-metil-carbámico



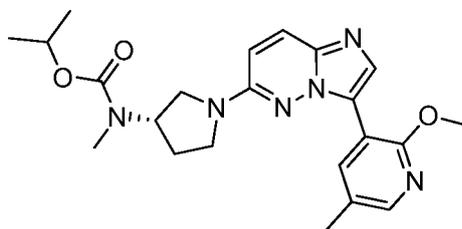
40

Se recogió [(S)-1-(3-bromo-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)-pirrolidin-3-il]-metil-amina (951 mg, 3,2 mmol) en DCM y se añadieron clorofornio de etilo (459 ul, 4,8 mmol) y trietilamina (895 ul, 6,4 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 1 hora. Después, la mezcla de reacción se lavó con

agua, después HCl 1 N. La capa de DCM se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se redujo al vacío para dar el producto en bruto (1,1 g) que se usó como tal en la parte C. LRMS (IEN) m/z 382/384 [(M+H)]⁺, calculado para C₁₅H₂₆BrN₅O₂: 382,26.

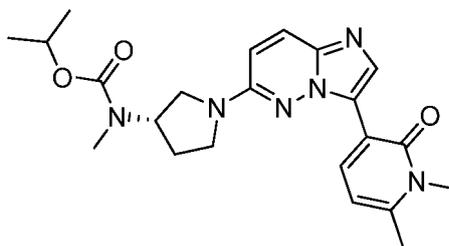
- 5 **Parte C. (1-(3-(5-Fluoro-2-metoxifenil)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il)pirrolidin-3-il)(metil)carbamato de (S)-isopropilo.** Se recogieron éster isopropílico del ácido [(S)-1-(3-bromo-imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il)-pirrolidin-3-il]-metil-carbámico (120 mg, 0,3 mmol), ácido 5-fluoro-2-metoxifenilborónico (107 mg, 0,6 mmol), carbonato potásico (65 mg, 0,45 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ diclorometano (26 mg, 0,03 mmol) en 2 ml de acetonitrilo y 1 ml de agua y se sometieron a microondas en un tubo cerrado herméticamente a 140 °C durante 15 minutos. Después la reacción se filtró a través de celite con acetonitrilo reducido al vacío, después se purificó en la prep. de fase neutral de Shimadzu y las fracciones del producto se liofilizaron para conseguir 52 mg de (1-(3-(5-fluoro-2-metoxifenil)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il)pirrolidin-3-il)(metil)carbamato de (S)-isopropilo. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,33 - 8,38 (m, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,91 (d, *J* = 9,85 Hz, 1H), 7,13 - 7,18 (m, 2H), 6,92 (d, *J* = 9,85 Hz, 1H), 4,76 - 4,86 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,63 - 3,70 (m, 2H), 3,36 - 3,50 (m, 2H), 2,80 (s, 3H), 2,10 - 2,22 (m, 2H), 1,21 (d, *J* = 6,32 Hz, 6H). (IEN) m/z 428 [(M+H)]⁺, calculado para C₂₂H₂₈FN₅O₃: 427,4.

5.6.161. **Síntesis de (1-(3-(2-metoxi-5-metilpiridin-3-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il)pirrolidin-3-il)(metil)carbamato de (S)-isopropilo**

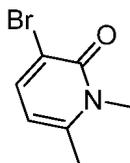


- 20 Se recogieron éster isopropílico del ácido [(S)-1-(3-bromo-imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il)-pirrolidin-3-il]-metil-carbámico (120 mg, 0,3 mmol), ácido 2-metoxi-5-metilpiridin-3-borónico (105 mg, 0,6 mmol), carbonato potásico (65 mg, 0,45 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ diclorometano (26 mg, 0,03 mmol) en 2 ml de acetonitrilo y 1 ml de agua y se sometieron a microondas en un tubo cerrado herméticamente a 140 °C durante 15 minutos. Después la reacción se filtró a través de celite con acetonitrilo reducido al vacío, después se purificó en la prep. de fase neutral de Shimadzu y las fracciones del producto se liofilizaron para proporcionar 65 mg de (1-(3-(2-metoxi-5-metilpiridin-3-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il)pirrolidin-3-il)(metil)carbamato de (S)-isopropilo. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,75 (d, *J* = 2,02 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,94 - 7,97 (m, 1H), 7,91 (d, *J* = 9,60 Hz, 1H), 6,92 (d, *J* = 9,85 Hz, 1H), 4,75 - 4,85 (m, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,64 - 3,70 (m, 2H), 3,38 - 3,51 (m, 2H), 2,81 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,11 - 2,23 (m, 2H), 1,21 (d, *J* = 6,32 Hz, 6H). (IEN) m/z 425 [(M+H)]⁺, calculado para C₂₂H₂₈N₆O₃: 424,5.

5.6.162. **Síntesis de éster isopropílico del ácido {(S)-1-[3-(1,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]-pirrolidin-3-il]-metil-carbámico**



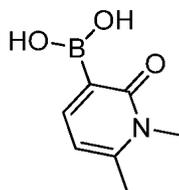
Parte A. 3-Bromo-1,6-dimetil-1H-piridin-2-ona



- 40 Se recogió 3-bromo-6-metilpiridin-2-ol (2 g, 10,6 mmol) en THF y se agitó. Se añadió en porciones hidruro sódico (al 60 % en aceite 510 mg, 12,7 mmol), después se agitó 30 minutos. Se añadió bromuro de litio (1,85 g, 21,2 mmol) y se agitó durante 1 hora. Después, se añadió yodometano (1,32 ml, 21,2 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con NaOH 1 N. La capa de DCM se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se secó al vacío para proporcionar 1,19 g del producto llevados a las siguientes

etapas como tal. LRMS (IEN) m/z 202/204 [(M+H)]⁺, calculado para C₇H₈BrNO: 202,05.

Parte B. Ácido 1,6-dimetil-1H-piridin-2-ona-3-borónico



5

3-Bromo-1,6-dimetil-1H-piridin-2-ona (1,19 g, 5,9 mmol) recogido en 10 ml de DMF en una atmósfera de nitrógeno. Se añadieron bis(pinacolato)diborano (2,24 g, 8,8 mmol), acetato potásico (1,73 g, 17,7 mmol) y PD(dppf)Cl₂ diclorometano (481 mg, 0,59 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 85 °C y se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de celite con acetonitrilo. Este se redujo al vacío y se recogió en NaOH 1 N y se lavó con DCM. Después, la capa acuosa se hizo ácida con HCl 1 N y se extrajo con DCM. La capa de DCM se secó sobre sulfato de magnesio filtrado y se redujo al vacío para producir 929 mg >90 % para su uso en la Parte C. LRMS (IEN) m/z 167 [(M+H)]⁺, calculado para C₇H₁₀BNO₃: 166,97.

10

15

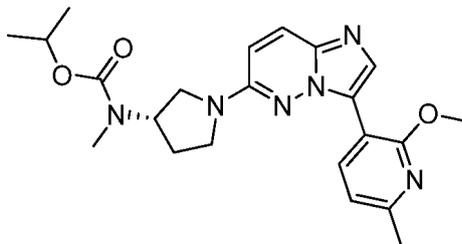
Parte C. Éster isopropílico del ácido {(S)-1-[3-(2-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]-pirrolidin-3-il}-metil-carbámico. Se recogieron éster isopropílico del ácido [(S)-1-(3-bromo-imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il)-pirrolidin-3-il]-metil-carbámico (120 mg, 0,3 mmol), ácido 1,6-dimetil-1H-piridin-2-ona-3-borónico (105 mg, 0,6 mmol), carbonato potásico (65 mg, 0,45 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ diclorometano (26 mg, 0,3 mmol) en 2 ml de acetonitrilo y 1 ml de agua y se sometieron a microondas en un tubo cerrado herméticamente a 140 °C durante 15 minutos. Después, la mezcla de reacción se filtró a través de celite con acetonitrilo, se redujo al vacío, se purificó en la prep, de fase neutral de Shimadzu y las fracciones del producto se liofilizaron para conseguir 43 mg éster isopropílico del ácido {(S)-1-[3-(1,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il]-pirrolidin-3-il}-metil-carbámico. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,91 (d, *J* = 7,58 Hz, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,88 (d, *J* = 9,60 Hz, 1H), 6,87 (d, *J* = 9,85 Hz, 1H), 6,36 (d, *J* = 8,08 Hz, 1H), 4,77 - 4,88 (m, 2H), 3,67 (dd, *J* = 7,58, 10,61 Hz, 2H), 3,39 - 3,51 (m, 2H), 3,31 (s, 2H), 2,82 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,10 - 2,22 (m, 2H), 1,22 (dd, *J* = 1,89, 6,19 Hz, 6H). (IEN) m/z 425 [(M+H)]⁺, calculado para C₂₂H₂₈N₆O₃: 424,51.

20

25

5.6.163. **Síntesis de (1-(3-(2-metoxi-6-metilpiridin-3-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il)pirrolidin-3-il)(metil)carbamato de (S)-isopropilo**

30



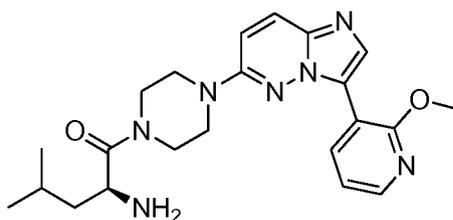
A 80 mg (0,217 mmol) de (1-(3-bromoimidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il)pirrolidin-3-il)(metil)carbamato de (S)-isopropilo en un vial de microondas, se le añadieron 54 mg (0,326 mmol) de ácido (2-metoxi-6-metilpiridin-3-il)borónico, 92 mg (0,435 mmol) de K₃PO₄, 18 mg (0,022 mmol) PdCl₂(dppf)₂, 3 ml de DME y después 1 ml de agua. La mezcla resultante se sometió a microondas a 140 °C durante 0,5 h. Se diluyó con EtOAc, se lavó con salmuera y la capa orgánica se secó sobre MgSO₄. Se concentró y se purificó en la HPLC PREP neutral para obtener 50,6 mg del producto deseado. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,30 (d, *J*=6,32 Hz, 6 H) 2,13 - 2,31 (m, 2 H) 2,53 (s, 3 H) 2,89 (s, 3 H) 3,43 (dd, *J*=10,61,7,07 Hz, 1 H) 3,49 - 3,56 (m, 1 H) 3,70 - 3,76 (m, 2 H) 4,06 (s, 3 H) 4,99 (m, 2 H) 6,61 (d, *J*=9,85 Hz, 1 H) 6,89 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 7,79 (d, *J*=9,85 Hz, 1 H) 8,12 (s, 1 H) 8,69 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H). LRMS (IEN) m/e 425 [(M + H)]⁺, calculado para C₂₂H₂₈N₆O₃ 424].

35

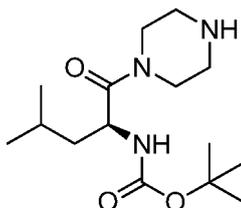
40

5.6.164. **Síntesis de (S)-2-amino-1-(4-(3-(2-metoxipiridin-3-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il)piperazin-1-il)-4-metilpentan-1-ona**

45



Parte A. (4-Metil-1-oxo-1-(piperazin-1-il)pentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo

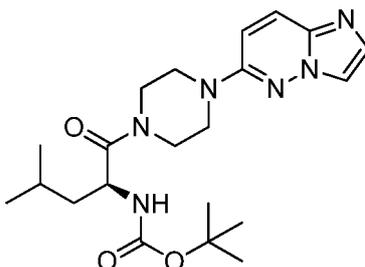


5

A 1,00 g (4,33 mmol) de ácido (S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-4-metilpentanoico se le añadieron 750 mg (8,66 mmol) de piperazina, 20 ml de DCM, 1,34 g (6,5 mmol) de DCC y 17,9 ml (12,99 mmol) de TEA. Esto se dejó en agitación durante una noche a temperatura ambiente. A la siguiente mañana, se diluyó con más DCM y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó en la ISCO usando una columna de 40 gramos y eluyendo con MeOH al 0-10 %/DCM para obtener el producto deseado con un rendimiento del en 79 %.

10

Parte B. (1-(4-(Imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)piperazin-1-il)-4-metil-1-oxopentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo

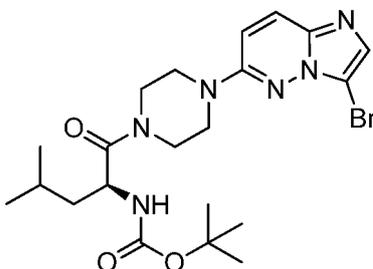


15

A 305 mg (2,23 mmol) de 6-fluoroimidazo[1,2-b]piridazina, se le añadieron 1,00 g (3,34 mmol) de (4-metil-1-oxo-1-(piperazin-1-il)pentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo, 10 ml de alcohol isopropílico y 0,93 ml (6,68 mmol) de TEA. Este se sometió a microondas a 150 °C durante 0,5 h. Se diluyó con EtOAc, se lavó con salmuera, y la capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y después se concentró. Se purificó en la ISCO con una columna de 40 gramos eluyendo con MeOH al 0-10 %/DCM para obtener el producto deseado con un rendimiento del 78 %.

20

Parte C. (1-(4-(3-Bromoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)piperazin-1-il)-4-metil-1-oxopentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo

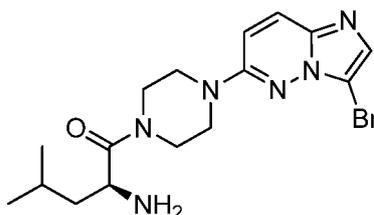


25

A 104 mg (0,25 mmol) de (1-(4-(imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)piperazin-1-il)-4-metil-1-oxopentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo disueltos en 5 ml de AcOH se les añadió bromo (48 mg, 0,3 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente. Después de 0,25 h, la reacción se realizó y se concentró mediante rotovap y después mediante una bomba de alto vacío para obtener 139 mg (rendimiento del 100 %) de sal del ácido mono-acético del producto deseado.

30

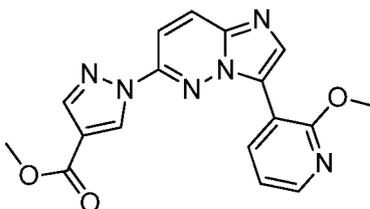
Parte D. (S)-2-Amino-1-[4-(3-bromo-pirazolol[1,5-a]pirimidin-5-il)-piperazin-1-il]-4-metil-pentan-1-ona



5 A 139 mg (0,25 mmol) la sal del ácido mono-acético de (1-(4-(3-bromoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)piperazin-1-il)-4-metil-1-oxopentan-2-il)carbamato de (S)-*terc*-butilo en 5 ml de DCM se les añadieron 2 ml de TFA, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Esta se concentró para obtener el 100 % del producto deseado (como sal di-TFA).

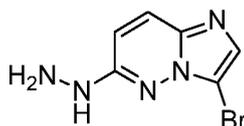
10 Parte E. (S)-2-amino-1-(4-(3-(2-metoxipiridin-3-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)piperazin-1-il)-4-metilpentan-1-ona. A 124 mg (0,20 mmol) de (S)-2-amino-1-(4-(3-bromoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)piperazin-1-il)-4-metil-pentan-1-ona (sal ácido di-TFA) en un vial apto para microondas se les añadieron 51 mg (0,33 mmol) del ácido (2-metoxipiridin-3-il)borónico, 110 mg (0,80 mmol) de K₂CO₃, 31 mg de PdCl₂(dppf)₂ 3 ml de MeCN y 1,5 ml de agua. Esto se sometió a microondas durante 0,5 h a 140 °C. Después se diluyó con EtOAc, se lavó con salmuera y la capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró. Se purificó mediante HPLC PREP neutral para obtener 51,6 mg (61 %) del producto deseado. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ ppm 0,98 - 1,10 (m, 6 H) 1,60 - 1,84 (m, 3 H) 3,48 - 3,60 (m, 2 H) 3,62 - 3,81 (m, 5 H) 3,94 - 4,02 (m, 1 H) 4,05 (s, 3 H) 4,48 (dd, *J*=9,47, 4,17 Hz, 1 H) 7,13 (dd, *J*=7,45, 4,93 Hz, 1 H) 7,27 (d, *J*=9,85 Hz, 1 H) 7,88 (d, *J*=9,85 Hz, 1 H) 8,01 (s, 1 H) 8,17 (dd, *J*=5,05, 1,77 Hz, 1 H) 8,51 (s, 2 H) 8,66 (dd, *J*=7,58, 1,77 Hz, 1 H).

5.6.165. Síntesis de 1-(3-(2-metoxipiridin-3-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de metilo



20

Parte A. 3-Bromo-6-hidrazinilimidazo[1,2-b]piridazina

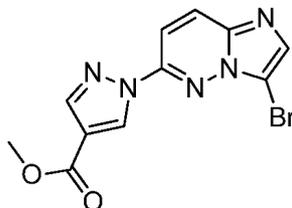


25

Una suspensión de 3-bromo-6-fluoroimidazo[1,2-b]piridazina (2,16 g, 10 mmol) en monohidrato de hidrazina (10 ml) se calentó a 70 °C durante 30 minutos. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y el compuesto del título (1,78 g) se recogió por filtración. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 4,27 (s a, 2 H) 6,78 (d, *J*=9,60 Hz, 1 H) 7,51 (s, 1 H) 7,73 (dd, *J*=9,60, 1,52 Hz, 1 H) 8,20 (s a, 1 H).

30

Parte B. 1-(3-Bromoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de metilo



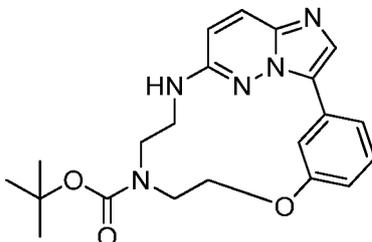
35 Una mezcla de 3-bromo-6-hidrazinilimidazo[1,2-b]piridazina (866 mg, 3,8 mmol) y 2-formil-3-oxopropanoato de metilo (500 mg, 3,8 mmol) en EtOH (20 ml) se calentó a 70 °C durante una noche. La mezcla se concentró y se trató con MeOH. El compuesto del título (410 mg) se recogió por filtración. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 3,94 (s, 3 H) 7,84 (s, 1 H) 8,01 (d, *J*=9,60 Hz, 1 H) 8,11 (d, *J*=9,60 Hz, 1 H) 8,19 (s, 1 H) 9,09 (s, 1 H).

40 Parte C. 1-(3-(2-Metoxipiridin-3-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de metilo. El compuesto del título se obtuvo usando condiciones típicas de acoplamiento de Suzuki con 1-(3-bromoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de metilo y un ácido borónico apropiado. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 3,92

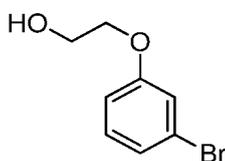
(s, 3 H) 4,08 (s, 3 H) 7,15 (dd, $J=7,58$, 5,05 Hz, 1 H) 7,98 (d, $J=9,60$ Hz, 1 H) 8,14 - 8,21 (m, 2 H) 8,26 - 8,33 (m, 2 H) 8,46 (dd, $J=7,58$, 2,02 Hz, 1 H) 8,83 (s, 1 H). LRMS (IEN) m/z 351,0 [(M+H)⁺], calculado para C₂₂H₂₉N₇O₂: 350,33.

5.6.166. Síntesis de macrociclo

5



Parte A. 2-(3-Bromo-fenoxi)-etanol

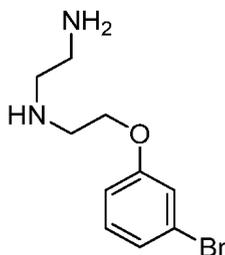


10

Se añadió 2-bromoetanol [540-51-2] (5,8 ml, 78,9 mmol) a una suspensión agitada a temperatura ambiente de 3-bromofenol [591-20-8] (9,0 g, 52,3 mmol) y carbonato potásico [584-08-7] (36,2 g, 262,1 mmol) en acetona (260 ml) contenida en un matraz de fondo redondo de 500 ml. El matraz de reacción se equipó con un condensador de reflujo y se calentó a reflujo durante una noche, se enfrió, se filtró y se evaporó para obtener 11,7 g de un aceite de color pardo claro transparente. La cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 50 % (v/v)/heptano) proporcionó 4,5 g de 2-(3-bromo-fenoxi)-etanol en forma de un aceite de color amarillo transparente. LRMS (IEN) m/z 217,0/219,0 [(M+H)⁺], calculado para C₈H₉O₂Br: 217,06.

15

20 Parte B. N1-(2-(3-bromofenoxi)etil)etano-1,2-diamina



20

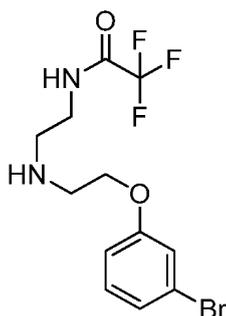
A una solución a temperatura ambiente, agitada magnéticamente de 2-(3-bromo-fenoxi)-etanol (3,6 g, 16,7 mmol) y *N*-metilmorfolina [109-02-4] (2,2 ml, 20,0 mmol) en acetato de etilo (200 ml) se le añadió cloruro de metanosulfonilo [124-63-0] (1,3 ml, 16,8 mmol). La reacción se agitó durante una noche, después se lavó con salmuera y el extracto de acetato de etilo de fase separada se secó (MgSO₄) y se añadió a una solución agitada a temperatura ambiente de etilendiamina [107-15-3] (33,3 ml, 497,0 mmol) en acetato de etilo (300 ml) de un embudo de adición ecualizador de presión en el transcurso de 15 minutos. El embudo de adición se reemplazó por un condensador y la reacción se calentó a reflujo durante 4 h, después se enfrió y se lavó con salmuera. La fase de acetato de etilo se secó (CaSO₄) y se evaporó para obtener N¹-(2-(3-bromofenoxi)etil)etano-1,2-diamina como 4,7 g de líquido de color amarillo transparente. LRMS (IEN) m/z 259,1/261,1 [(M+H)⁺], calculado para C₁₀H₁₅BrN₂O: 259,15.

25

30

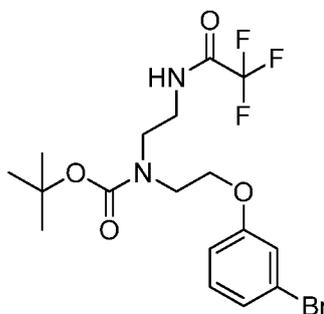
Parte C. N-{2-[2-(3-Bromo-fenoxi)-etilamino]-etil}-2,2,2-trifluoro-acetamida

35



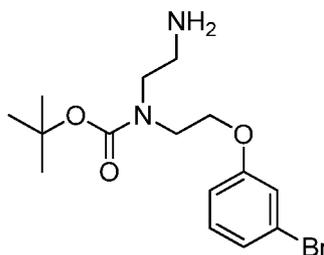
5 A una solución a 0 °C, agitada de N¹-(2-(3-bromofenoxi)etil)etano-1,2-diamina (4,7 g, 17,9 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (180 ml) se le añadió trifluoroacetato de etilo [383-63-1] (2,1 ml, 17,9 mmol). La solución resultante se dejó en agitación en atmósfera de N₂ durante 15 minutos, después se evaporó a sequedad para obtener N-{2-[2-(3-Bromo-fenoxi)-etilamino]-etil}-2,2,2-trifluoroacetamida como 6,3 g de sólido de color amarillo. LRMS (IEN) m/z 355,1/357,1 [(M+H)]⁺, calculado para C₁₂H₁₄BrF₃N₂O₂: 355,16.

10 Parte D. Éster *tert*-butílico del ácido [2-(3-bromo-fenoxi)-etil]-[2-(2,2,2-trifluoro-acetilamino)-etil]-carbámico



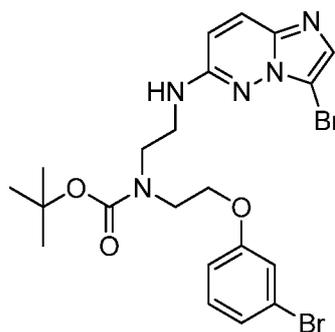
15 Se añadió pirocarbonato de di-*t*-butilo [24424-99-5] (4,7 g, 21,44 mmol) a una solución a temperatura ambiente de N-{2-[2-(3-Bromo-fenoxi)-etilamino]-etil}-2,2,2-trifluoro-acetamida (6,3 g, 17,6 mmol) y base de Hunig [7087-68-5] (3,1 ml, 17,8 mmol) en acetato de etilo (150 ml) y se dejó agitar en atmósfera de N₂ durante 1 h después se lavó con salmuera, se secó (CaSO₄), se evaporó y se sometió a cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 30 % (v/v)/heptano) para proporcionar 5,5 g de éster *tert*-butílico del ácido [2-(3-bromo-fenoxi)-etil]-[2-(2,2,2-trifluoro-acetilamino)-etil]-carbámico en forma de un aceite incoloro transparente. LRMS (IEN) m/z 399,1/401,1 [(M-*tert*-bu +H)]⁺, calculado para C₁₇H₂₂BrF₃N₂O₄: 455,28.

20 Parte E. Éster *tert*-butílico del ácido (2-amino-etil)-[2-(3-bromo-fenoxi)-etil]-carbámico



25 Se añadió carbonato potásico [584-08-7] (35,8 g, 259,2 mmol) a una solución de éster *tert*-butílico del ácido [2-(3-bromo-fenoxi)-etil]-[2-(2,2,2-trifluoro-acetilamino)-etil]-carbámico (4,7 g, 10,3 mmol) en metanol acuoso al 10 % (v/v) (200 ml) y se agitó a 50 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se filtró, el filtrado se evaporó a sequedad, se disolvió en acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó (CaSO₄) y se evaporó para producir 3,8 g de éster *tert*-butílico del ácido (2-amino-etil)-[2-(3-bromo-fenoxi)-etil]-carbámico en forma de un aceite de color amarillo transparente. LRMS (IEN) m/z 359,1/361,1 [(M+H)]⁺, calculado para C₁₅H₂₃BrN₂O₃: 359,27.

30 Parte F. Éster *tert*-butílico del ácido [2-(3-bromo-imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-ilamino)-etil]-[2-(3-bromo-fenoxi)-etil]-carbámico



Una mezcla agitada de 3-bromo-6-fluoro-imidazo[1,2-*b*]piridazina (1,9 g, 9,0 mmol), éster *terc*-butílico del ácido (2-aminoetil)-[2-(3-bromo-fenoxi)-etil]-carbámico (3,8 g, 10,6 mmol) y base de Hunig [7087-68-5] (3,1 ml, 17,8 mmol) en 2-propanol (45 ml) se calentó a 65 °C, en atmósfera de N₂, durante 17 h. La solución de reacción enfriada se repartió entre salmuera y acetato de etilo. El extracto se secó (CaSO₄) y se evaporó para proporcionar 5,1 g de un aceite de color pardo. Este aceite se sometió a cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 100 %), después, el producto cristalizó (acetato de etilo/heptano) para proporcionar éster *terc*-butílico del ácido [2-(3-bromo-imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-ilamino)-etil]-[2-(3-bromo-fenoxi)-etil]-carbámico como 2,7 g de polvo cristalino fino de color blanco, pf. 134-135 °C. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 1,27 (s a, 5 H) 1,33 (s a, 4 H) 2,51 (s, 1 H) 3,41 - 3,52 (m, 3 H) 3,55 (s a, 1 H) 3,63 (s a, 2 H) 4,14 (s a, 2 H) 6,69 (d, *J*=9,35 Hz, 1 H) 6,94 (dd, *J*=8,21,2,15 Hz, 1 H) 7,08 - 7,29 (m, 4 H) 7,48 (s, 1 H) 7,70 (d, *J*=9,60 Hz, 1 H). RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 27,85, 45,46, 45,77, 46,28, 66,04, 78,72, 99,00, 112,79, 113,89, 117,34, 122,05, 123,50, 125,47, 130,35, 131,10, 136,55, 153,98, 154,76, 159,27. LRMS (IEN) *m/z* 554,1/556,1/558,1[(M+H)]⁺, calculado para C₂₁H₂₅Br₂N₅O₃: 555,27.

Parte G. Macro ciclo. A una mezcla de éster *terc*-butílico del ácido [2-(3-bromo-imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-ilamino)-etil]-[2-(3-bromo-fenoxi)-etil]-carbámico (818,1 mg, 1,47 mmol), bis(pinacolato)diboro [73183-34-3] (1,9 g, 7,4 mmol), monohidrato tribásico de fosfato potásico [27176-10-9] (1,7 g, 7,3 mmol) y complejo [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno] dicloropaladio (II), con diclorometano [95464-05-4] (241,2 mg, 0,3 mmol) contenido en un matraz de fondo redondo de 250 ml se le añadió una solución de 30 % (v/v) de agua en 1,2-dimetoxietano (125 ml) y una barra agitadora magnética. El recipiente de reacción se equipó con un condensador de reflujo, se introdujo en un baño de aceite a temperatura ambiente, y el sistema se sometió a 10 ciclos de evacuación/atmósfera de N₂ mientras se agitaba rápidamente. La reacción rápidamente agitada, en atmósfera de N₂, se calentó a una temperatura de baño de aceite de 85 °C durante 17 h, después se enfrió y se repartió entre salmuera (pH ajustado a 10 con hidróxido sódico acuoso 3 N) y acetato de etilo. El extracto de fase separada se secó (CaSO₄) y se evaporó para proporcionar un aceite de color pardo que se purificó por RP-HPLC preparativa. Las fracciones cromatográficas se combinaron, se extrajeron con acetato de etilo, se secaron (CaSO₄) y se diluyeron con heptano para precipitar el producto de macro ciclo como 39,4 mg de polvo de color blanco, pf. 244-245 °C (desc.) RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,45 (s, 8 H) 3,37 (s a, 2 H) 3,49 - 3,67 (m, 4 H) 4,22 - 4,35 (m, 2 H) 6,68 (dd, *J*=9,60, 6,82 Hz, 1 H) 6,79 - 6,85 (m, 1 H) 7,30 - 7,48 (m, 3 H) 7,78 (d, *J*=9,60 Hz, 1 H) 7,92 (d, *J*=3,03 Hz, 1 H) 8,45 - 8,61 (m, 1 H). RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 27,96, 27,99, 38,49, 61,97, 79,22, 79,26, 108,11, 108,21, 111,93, 115,57, 117,89, 118,03, 126,01, 126,32, 129,84, 130,08, 130,51, 137,29, 152,90, 154,53, 156,75. LRMS (IEN) *m/z* 396,0 [(M +H)]⁺, calculado para C₂₁H₂₅N₅O₃: 395,47. HRMS (EM/EM) *m/z* 396,2021 [(M +H)]⁺, calculado para C₂₁H₂₆N₅O₃ 396,2036.

5.6.167. Ensayo de Placa en Filtro P81

Los compuestos se diluyeron en serie en una placa de Labcyte LDV (Labcyte, cat n.º LP-0200) utilizando un Mutiprobe (PerkinElmer) y Biomek FX (Beckman Coulter) de modo que la mayor concentración de compuesto era de 96 µM. Después, los compuestos se llevaron (75 nl por pocillo) a una placa de reacción de Greiner de 384 pocillos (Greiner, n.º 781076) utilizando un manipulador de líquidos ECHO 550 (Labcyte). Después, a cada pocillo de las columnas 1 y 13 se añadió un total de 12 µl de tampón de reacción (tampón IMAP que contenía Tween y DTT, de Molecular Devices) para los controles negativos y a los pocillos restantes se añadieron 12 µl de 2X AAK1 (proteína humana de longitud completa 0,2 nM, número de registro NP_055726.2 del NCBI). La enzima se preincubó después con el compuesto durante 10 minutos a TA. Las reacciones se iniciaron después de la adición de 12 µl de mezcla de sustrato Minitrak (PerkinElmer) que contenía 2X Mu2 (0,2 µM, proteína humana de longitud completa), 2x ATP frío (2 µM) y 1,3 µCi de ³²P-ATP caliente. Las reacciones continuaron durante una hora a TA. Mientras tanto, en un lavaplaques (Zoom ZW, de Titertek) se colocaron placas de filtro P81 Millipore de 384 pocillos (Millipore, catálogo n.º MZPHN0W10) y se humedecieron previamente con 50 µl de ácido fosfórico al 1 %. Las reacciones de cinasa se detuvieron después de la adición, a cada pocillo, de 24 µl de ácido fosfórico al 2 % y después se utilizó el Minitrak para transferir 40 µl de cada pocillo a las placas de filtro P81 Millipore de 384 pocillos previamente humedecidas. Las mezclas de reacción se incubaron durante 10 minutos a TA en las placas P81, seguido de un lavado de cinco veces con 100 µl/pocillo de ácido fosfórico al 1 % utilizando el lavafiltros Zoom. La parte inferior de cada placa de filtro se selló, seguido de la adición de Microscint 40, 20 µl en cada pocillo, sellando la parte superior de las placas con la tapa de Flashplate, y después esperando una hora hasta efectuar la lectura en un TopCount (PerkinElmer).

5.6.168. Ensayo basado en células HEK281

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

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

Para preparar el análisis de transferencia Western, los sedimentos celulares se resuspendieron en tampón de muestra 40 µl 1X LDS-PAGE (Invitrogen, cat. n.º NP0008) + 2X cóctel inhibidor de fosfatasa Halt y proteasa (Thermo Scientific, cat. n.º 1861284), seguido de homogeneización con ultrasonidos cada uno de ellos con un homogeneizador por ultrasonidos de micropunta configurado a 5 °C durante 8-10 segundos. Cinco µl de agente reductor de muestra NuPage 10X (con DTT 50 mM) se aplicaron a cada muestra seguido de desnaturalización térmica a 70 °C durante 10 minutos en una máquina de PCR. Para la transferencia de fosfo-mu2, se cargó un total de 10 µl por muestra en cada carril de un gel Criterion Tris-Glicina al 4-20 % (Biorad, cat. n.º 345-0034) en 26 pocillos y para la transferencia de mu2, 10 µl por carril, en un gel NuPAGE Bis-Tris al 4-12 % (+tampón MES) (Invitrogen, cat. n.º WG1403BX10) en 26 pocillos. Para los controles, en el último pocillo de cada gel, se cargaron 2 ng de fosfo-mu2 o 20 ng de proteínas mu2/Flag. Después de la SDS-PAGE, las muestras en cada gel se transfirieron a la membrana de PVDF utilizando una inmunotransferencia (*iBlot*) y las membranas se bloquearon durante una hora en TBST + leche al 5 %, seguido de lavado 3X durante 5-10 minutos con TBST. Los geles Criterion se exploraron con anti-fosfo-mu2 de conejo (1: 5000; un anticuerpo policlonal de conejo producido por New England Peptide y purificado por afinidad en Lexicon) en TBST + BSA al 5 %, mientras que, los geles NuPAGE se exploraron con anti-Flag de ratón (1: 500; Sigma, cat. n.º F1804) en TBST + leche al 5 %, y estos anticuerpos primarios se incubaron durante una noche a 4 °C en un oscilador.

El cuarto día, las transferencias Western se lavaron 3X durante 5-10 minutos con TBST, se exploraron con anti-conejo-HRP (1: 2000; BioRad, cat. n.º 170-6515) o anti-ratón-HRP (1:2000; Biorad, cat. n.º 170-6516) en TBST + leche al 5 % durante 1 hora a TA, se lavaron 3 veces durante 10 minutos con TBST, y se revelaron con el reactivo ECL (GE Healthcare, cat. n.º RPN2132) en un Versadoc. Finalmente, la cámara se configuró para tomar una foto cada 30 segundos durante 10 minutos y se guardó la mejor imagen de cada transferencia sin señal saturada (cuando la señal está saturada, las bandas se resaltarán en rojo). Se realizó un análisis de volumen en cada banda para obtener valores de densidad. Se calculó el porcentaje de inhibición de cada muestra normalizando primero a niveles de expresión de Mu2 totales y después comparando con controles de 0 % y 100 %. Después los valores de CI₅₀ se calcularon con el programa informático de ajuste de Excel.

60 5.6.169. Datos *In Vitro*

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

Tabla 1

Compuesto	PM	CBA Cl ₅₀	Cl ₅₀ de P81
2-(((3-(4-(pirrolidin-2-il)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)metil) pirrolidin-1-carboxilato de (2S)-etilo	434,5	**	--
2-(((3-(4-(pirrolidin-2-il)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)metil) pirrolidin-1-carboxilato de (2S)-metilo	420,5	**	--
2-(((3-(piridin-4-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)metil) pirrolidin-1-carboxilato de (2S)-tetrahidrofurano-3-ilo	408,5	--	***
2-(((3-bromoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)metil) pirrolidin-1-carboxilato de (2S)-tetrahidrofurano-3-ilo	410,3	--	***
(4-(3-(2-metoxifenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)piperazin-1-il)(pirrolidin-1-il)metanona	406,5	**	***
(4-(3-(2-metoxifenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)piperazin-1-il)(piperidin-1-il)metanona	420,5	**	***
(4-(3-(2-metoxipiridin-3-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)piperazin-1-il)(pirrolidin-1-il)metanona	407,5	**	***
(4-(3-(2-metoxipiridin-3-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)piperazin-1-il)(piperidin-1-il)metanona	421,5	**	***
(4-(3-(3-metoxipiridin-4-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)piperazin-1-il)(pirrolidin-1-il)metanona	407,5	**	***
(4-(3-(piridin-2-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)piperazin-1-il)(pirrolidin-1-il)metanona	377,4	**	***
(4-(3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)piperazin-1-il)(piperidin-1-il)metanona	390,5	**	***
(4-(3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)piperazin-1-il)(pirrolidin-1-il)metanona	376,5	*	***
(4-(6-((2-(ciclopentiloxi)etil)amino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)fenil)metanol	352,4	--	***
(4-aminopiperidin-1-il)(4-(6-(butilamino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)fenil)metanona	392,5	*	--
metil(2-(((3-(4-(pirrolidin-2-il)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)etil)carbamato de (R)-isopropilo	422,5	**	--
(R)-N-butil-3-(4-(pirrolidin-2-il)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina	335,4	*	--
(S)-1-(2-(((3-(2,4-dimetiltiazol-5-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)metil)pirrolidin-1-il)-3-metilbutan-1-ona	412,6	***	***
(S)-1-(2-(((3-(2-clorofenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)metil)pirrolidin-1-il)-3-metilbutan-1-ona	411,9	--	--
(S)-1-(2-(((3-(2-fluoropiridin-4-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)metil)pirrolidin-1-il)-3-metilbutan-1-ona	396,5	--	***
(S)-1-(2-(((3-(2-metoxifenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)metil)pirrolidin-1-il)-3-metilbutan-1-ona	407,5	***	--
(S)-1-(2-(((3-(2-metoxifenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)metil)pirrolidin-1-il)etanona	365,4	**	--
(S)-1-(2-(((3-(3-clorofenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)metil)pirrolidin-1-il)-3-metilbutan-1-ona	411,9	***	***
(S)-1-(2-(((3-(3-fluorofenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)metil)pirrolidin-1-il)-3-metilbutan-1-ona	395,5	***	***
(S)-1-(2-(((3-(3-metoxifenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)metil)pirrolidin-1-il)-3-metilbutan-1-ona	407,5	**	***
(S)-1-(2-(((3-(3-metoxipiridin-4-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)metil)pirrolidin-1-il)etanona	366,4	**	--
(S)-1-(2-(((3-(3-metoxipiridin-4-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)metil)pirrolidin-1-il)-3-metilbutan-1-ona	408,5	***	--
(S)-1-(2-(((3-(4-(aminometil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)metil)pirrolidin-1-il)-3-metilbutan-1-ona	406,5	***	--
(S)-1-(2-(((3-(4-(aminometil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)metil)pirrolidin-1-il)-2,2-dimetilpropan-1-ona	406,5	**	***

Compuesto	PM	CBA CI ₅₀	CI ₅₀ de P81
(S)-1-(2-(((3-(4-(aminometil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)metil)pirrolidin-1-il)butan-1-ona	392,5	***	***
(S)-1-(2-(((3-(4-(aminometil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)metil)pirrolidin-1-il)-3,3-dimetilbutan-1-ona	420,6	**	***
(S)-1-(2-(((3-(4-fluorofenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)metil)pirrolidin-1-il)-3-metilbutan-1-ona	395,5	**	***
(S)-1-(2-(((3-(4-metoxifenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)metil)pirrolidin-1-il)-3-metilbutan-1-ona	407,5	*	***
(S)-1-(2-(((3-(ciclopent-1-en-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)metil)pirrolidin-1-il)-3-metilbutan-1-ona	367,5	--	***
(S)-1-(2-(((3-(piridin-4-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)metil)pirrolidin-1-il)butan-1-ona	364,4	--	***
(S)-1-(2-(((3-bromoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)metil)pirrolidin-1-il)-3-metilbutan-1-ona	380,3	**	--
(S)-1-(3,3-dimetilbutil)-5-(((3-(2-metoxifenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)metil)pirrolidin-2-ona	421,5	*	***
(S)-1-(3,3-dimetilbutil)-5-(((3-(2-metoxipiridin-3-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)metil)pirrolidin-2-ona	422,5	***	***
(S)-1-(3,3-dimetilbutil)-5-(((3-(piridin-4-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)metil)pirrolidin-2-ona	392,5	--	***
(S)-1-(3,3-dimetilbutil)-5-(((3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)metil)pirrolidin-2-ona	391,5	*	***
2-(((3-bromoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)metil)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-1-metilciclopentilo	422,3	*	***
(S)-2-(((3-bromoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)metil)-N-(terc-butil)pirrolidin-1-carboxamida	395,3	**	***
(1-(3-(2-metoxipiridin-3-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)pirrolidin-3-il)(metil)carbamato de (S)-2,2,2-trifluoroetilo	450,4	**	***
(S)-2-amino-N-(4-(6-(butilamino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)encil)-4-metilpentanamida	408,5	**	--
(S)-2-ciclopropil-N-(1-(3-(2-hidroxipiridin-3-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)pirrolidin-3-il)-N-metilacetamida	392,5	--	***
(1-(3-(2-metoxipiridin-3-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)pirrolidin-3-il)(metil)carbamato de (S)-2-metoxietilo	426,5	--	**
(S)-3-(4-(aminometil)fenil)-N-((tetrahidrofurano-2-il)metil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina	323,4	**	--
(S)-3-(6-(((1-(3-metilbutanoil)pirrolidin-2-il)metil)amino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)benzonitrilo	402,5	**	***
(S)-3,3,3-trifluoro-1-(2-(((3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)metil)pirrolidin-1-il)propan-1-ona	403,4	***	***
(S)-3,3,3-trifluoro-N-(1-(3-(2-hidroxipiridin-3-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)pirrolidin-3-il)-N-metilpropanamida	420,4	--	***
(S)-3,3-dimetil-1-(2-(((3-(piridin-4-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)metil)pirrolidin-1-il)butan-1-ona	392,5	**	***
(S)-3-metil-1-(2-(((3-(2-metilpiridin-4-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)metil)pirrolidin-1-il)butan-1-ona	392,5	**	***
(S)-3-metil-1-(2-(((3-(m-tolil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)metil)pirrolidin-1-il)butan-1-ona	391,5	*	***
(S)-3-metil-1-(2-(((3-(piridin-4-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)metil)pirrolidin-1-il)butan-1-ona	378,5	**	--
(S)-3-metil-1-(2-(((3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)metil)pirrolidin-1-il)butan-1-ona	377,5	**	***
(S)-4-(6-(((1-(3-metilbutanoil)pirrolidin-2-il)metil)amino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)benzonitrilo	402,5	***	***

Compuesto	PM	CBA Cl ₅₀	Cl ₅₀ de P81
(S)-5-(((3-(4-(aminometil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)metil)-1-isopentilpirrolidin-2-ona	406,5	**	***
(S)-5-(((3-(4-(aminometil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)metil)-1-(3,3-dimetilbutil)pirrolidin-2-ona	420,6	**	***
(S)-5-(((3-bromoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)metil)-1-(3,3-dimetilbutil)pirrolidin-2-ona	394,3	**	***
2-(((3-(2-metoxifenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)metil) pirrolidin-1-carboxilato de (S)-ciclobutilo	421,5	**	***
2-(((3-(piridin-4-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)metil)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-ciclobutilo	392,5	***	***
2-(((3-bromoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)metil)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-ciclobutilo	394,3	**	***
2-(((3-(4-(aminometil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino) metil)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-ciclopentilo	434,5	***	***
2-(((3-(piridin-4-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)metil)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-ciclopentilo	406,5	***	***
2-(((3-bromoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)metil)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-ciclopentilo	408,3	***	***
2-(((3-cianoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)metil)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-ciclopentilo	354,4	--	***
2-(((3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)metil)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-ciclopentilo	405,5	**	***
2-(((3-(piridin-4-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)metil)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-ciclopropilmetilo	392,5	--	***
metil 2-(((3-bromoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)metil) pirrolidin-1-carboxilato de (S)-ciclopropilo	394,3	--	***
(1-(3-(2-metoxipiridin-3-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)pirrolidin-3-il)(metil)carbamato de (S)-etilo	396,4	**	***
2-(((3-(2-metoxifenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)metil)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-etilo	395,5	**	--
2-(((3-(3-metoxipiridin-4-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)metil) pirrolidin-1-carboxilato de (S)-etilo	396,4	**	--
2-(((3-(4-(aminometil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)metil) pirrolidin-1-carboxilato (S)-etilo	394,5	***	--
2-(((3-(piridin-4-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)metil)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-etilo	366,4	**	--
2-(((3-bromoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)metil)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-etilo	368,2	**	--
(1-(3-(2-(difluorometoxi)piridin-3-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il) pirrolidin-3-il)(metil)carbamato de (S)-isopropilo	446,5	--	***
(1-(3-(2-metoxi-6-metilpiridin-3-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il) pirrolidin-3-il)(metil)carbamato de (S)-isopropilo	424,5	***	***
(1-(3-(2-metoxipiridin-3-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)pirrolidin-3-il)(metil)carbamato de (S)-isopropilo	410,5	***	***
(1-(3-(3,6-dimetoxipiridazin-4-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)pirrolidin-3-il)(metil)carbamato de (S)-isopropilo	441,5	**	***
(1-(3-bromoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)pirrolidin-3-il)(metil)carbamato de (S)-isopropilo	382,3	--	***
2-(((3-(2-metoxifenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)metil) pirrolidin-1-carboxilato de (S)-isopropilo	409,5	***	--
2-(((3-(3-metoxipiridin-4-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)metil) pirrolidin-1-carboxilato de (S)-(S)-isopropilo	410,5	***	--
2-(((3-(4-(aminometil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)metil) pirrolidin-1-carboxilato de (S)-isopropilo	408,5	***	--

Compuesto	PM	CBA Cl ₅₀	Cl ₅₀ de P81
2-(((3-(prop-1-en-2-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)metil) pirrolidin-1-carboxilato de (S)-isopropilo	343,4	**	--
2-(((3-bromoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)metil)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-isopropilo	382,3	*	--
2-(((3-cianoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)metil)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-isopropilo	328,4	*	***
2-(((3-ciclopropilimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)metil)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-isopropilo	343,4	*	--
2-(((3-vinilimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)metil)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-isopropilo	329,4	***	--
metil(1-(3-(piridin-3-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)pirrolidin-3-il) carbamato de (S)-isopropilo	380,4	**	***
metil(1-(3-(piridin-4-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)pirrolidin-3-il) carbamato de (S)-isopropilo	380,4	--	**
metil (2-((3-(4-(pirrolid in-2-il)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)etil)carbamato de (S)-isopropilo	422,5	**	--
2-(((3-(2-metoxifenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)metil) pirrolidin-1-carboxilato de (S)-metilo	381,4	**	--
2-(((3-(3-metoxipiridin-4-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)metil) pirrolidin-1-carboxilato de (S)-metilo	382,4	**	--
2-(((3-(4-(aminometil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)metil) pirrolidin-1-carboxilato de (S)-metilo	380,4	**	--
2-(((3-bromoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)metil)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-metilo	354,2	*	--
(S)-N-(1-(3-(2-hidroxipiridin-3-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)pirrolidin-3-il)-N-metilciclopentanocarboxamida	406,5	--	**
(S)-N-(1-(3-(2-hidroxipiridin-3-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)pirrolidin-3-il)-2-metoxi-N-metilacetamida	382,4	--	*
(S)-N-(1-(3-(2-hidroxipiridin-3-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)pirrolidin-3-il)-N,3-dimetilbutanamida	394,5	--	**
(S)-N-(1-(3-(2-hidroxipiridin-3-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)pirrolidin-3-il)-N,3,3-trimetilbutanamida	408,5	*	**
(S)-N-(1-(3-(2-hidroxipiridin-3-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)pirrolidin-3-il)-N-metilbutiramida	380,4	--	**
(S)-N-(1-(3-(2-metoxifenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)pirrolidin-3-il)-N-metilpirrolidin-1-carboxamida	420,5	**	***
(S)-N-(1-(3-(2-metoxipiridin-3-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)pirrolidin-3-il)-N-metilpirrolidin-1-carboxamida	421,5	**	***
(S)-N-(1-(3-(2-metoxipiridin-3-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)pirrolidin-3-il)-N-metilbutiramida	394,5	--	**
(S)-N-(1-(3-bromoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)pirrolidin-3-il)-N-metilbutiramida	366,3	--	*
(S)-N-(1-(3-bromoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)pirrolidin-3-il)-N-metilpirrolidin-1-carboxamida	393,3	--	**
(S)-N-(terc-butil)-2-(((3-(2-metoxifenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)metil)pirrolidin-1-carboxamida	422,5	**	***
(S)-N-(terc-butil)-2-(((3-(piridin-4-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)metil)pirrolidin-1-carboxamida	393,5	**	***
(S)-N-(terc-butil)-2-(((3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)metil)pirrolidin-1-carboxamida	392,5	**	***
(S)-N-butil-3-(4-(pirrolidin-2-il)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina	335,4	**	--
(S)-N-ciclopentil-2-(((3-(2-metoxifenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)metil)pirrolidin-1-carboxamida	434,5	*	***
2-(((3-(4-(aminometil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)metil) pirrolidin-1-carboxilato de (S)-neopentilo	436,5	***	***

Compuesto	PM	CBA CI ₅₀	CI ₅₀ de P81
2-(((3-(piridin-4-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)metil)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-neopentilo	408,5	**	***
2-(((3-bromoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)metil)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-neopentilo	410,3	**	--
(S)-N-metil-N-(1-(3-(piridin-2-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)pirrolidin-3-il)pirrolidin-1-carboxamida	391,5	--	**
(S)-N-metil-N-(1-(3-(piridin-3-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)pirrolidin-3-il)butiramida	364,4	--	*
(S)-N-metil-N-(1-(3-(piridin-4-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)pirrolidin-3-il)pirrolidin-1-carboxamida	391,5	--	**
(S)-N-metil-N-(1-(3-(piridin-4-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)pirrolidin-3-il)butiramida	364,4	--	**
(S)-N-neopentil-2-(((3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)metil)pirrolidin-1-carboxamida	406,5	**	***
2-(((3-bromoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)metil)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-propilo	382,3	--	***
(1-(3-(2-metoxifenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)pirrolidin-3-il)(metil)carbamato de (S)-terc-butilo	423,5	**	***
(1-(3-(2-metoxipiridin-3-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)pirrolidin-3-il)(metil)carbamato de (S)-terc-butilo	424,5	**	***
(1-(3-bromoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)pirrolidin-3-il)(metil)carbamato de (S)-terc-butilo	396,3	*	***
2-(((3-(2-metoxifenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)metil)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-terc-butilo	423,5	***	--
2-(((3-(3-metoxipiridin-4-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)metil)piperidin-1-carboxilato de (S)-terc-butilo	438,5	**	--
2-(((3-(4-(aminometil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)metil)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-terc-butilo	422,5	***	***
2-(((3-(4-(aminometil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)metil)piperidin-1-carboxilato de (S)-terc-butilo	436,5	***	--
2-(((3-(4-carbamoilfenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)metil)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-terc-butilo	436,5	***	***
2-(((3-(difluorometil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)metil)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-terc-butilo	367,4	*	***
2-(((3-(metilcarbamoil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)metil)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-terc-butilo	374,4	**	***
2-(((3-(piridin-4-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)metil)piperidin-1-carboxilato de (S)-terc-butilo	408,5	**	--
2-(((3-(trifluorometil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)metil)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-terc-butilo	385,4	**	--
2-(((3-bromoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)metil)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-terc-(S)-terc-butilo	396,3	**	--
2-(((3-bromoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)metil)azetidín-1-carboxilato de (S)-terc-butilo	382,3	**	***
2-(((3-cloroimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)metil)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-terc-butilo	351,8	**	--
2-(((3-etilimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)metil)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-terc-butilo	345,4	**	--
2-(((3-yodoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)metil)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-terc-butilo	443,3	***	--
2-(((3-metilimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)metil)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-terc-butilo	331,4	**	***
2-(((3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)metil)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-terc-butilo	393,5	***	***

Compuesto	PM	CBA CI ₅₀	CI ₅₀ de P81
2-(2-((3-(4-(aminometil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)etil)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-terc-butilo	436,5	**	--
3-(((3-(3-metoxipiridin-4-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)metil)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-terc-butilo	424,5	*	--
3-(((3-(4-(aminometil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)metil)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-terc-butilo	422,5	**	--
3-(((3-bromoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)metil)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-terc-(S)-terc-butilo	396,3	*	--
metil(1-(3-(piridin-3-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)pirrolidin-3-il) carbamato de (S)-terc-butilo	394,5	--	***
metil(1-(3-(piridin-4-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)pirrolidin-3-il) carbamato de (S)-terc-butilo	394,5	*	***
2-(((3-(2-metoxifenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)metil)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-vinilo	393,4	**	***
1-(2-((3-(4-(aminometil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)etil)-3-(terc-butil)imidazolidin-2-ona	407,5	**	--
1-(4-(3-(3-metoxipiridin-4-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)piperazin-1-il)-3,3-dimetilbutan-1-ona	408,5	**	--
1-(5-(6-((2-(metil(fenil)amino)etil)amino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)tiofen-2-il)etanona	391,5	**	--
1-(5-(6-((3-(metilamino)propil)amino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)tiofen-2-il)etanona	329,4	*	--
1-(5-(6-((3-metoxipropil)amino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)tiofen-2-il)etanona	330,4	*	--
1-(5-(6-(butil(metil)amino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)tiofen-2-il)etanona	328,4	**	--
1-(5-(6-(isobutilamino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)tiofen-2-il)etanona	314,4	*	--
1-(5-(6-(propilamino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)tiofen-2-il)etanona	300,4	*	--
1-(terc-butil)-3-(2-((3-(3-metoxipiridin-4-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)etil)imidazolidin-2-ona	409,5	**	--
2,2-dimetil-1-(4-(3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)piperazin-1-il)propan-1-ona	363,5	--	**
isopropil(2-((3-(3-metoxipiridin-4-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)etil)carbamato de 2-fluoroetilo	416,4	*	--
3-(2,4-dimetiltiazol-5-il)-N-(2-isobutoxi)etil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina	345,5	*	--
3-(2-aminopiridin-4-il)-N-(3-(terc-butoxi)propil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina	340,4	*	--
3-(2-aminopiridin-4-il)-N-butylimidazo[1,2-b]piridazin-6-amina	282,3	*	--
3-(2-metoxipiridin-3-il)-N-((tetrahidrofurano-3-il)metil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina	325,4	*	--
3-(3-metoxipiridin-4-il)-N-(4,4,4-trifluorobutil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina	351,3	***	--
3-(4-(((2-metoxietil)amino)metil)fenil)-N-pentylimidazo[1,2-b]piridazin-6-amina	367,5	*	--
3-(4-((2-(dimetilamino)etoxi)metil)fenil)-N-(3,3-dimetilbutil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina	395,5	**	--
3-(4-((2-aminoetoxi)metil)fenil)-N-(3,3-dimetilbutil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina	367,5	**	--
3-(4-(1H-tetrazol-5-il)fenil)-N-butylimidazo[1,2-b]piridazin-6-amina	334,4	*	--
3-(4-(2-aminoetoxi)fenil)-N-butylimidazo[1,2-b]piridazin-6-amina	325,4	**	--
3-(4-(3-aminopropoxi)fenil)-N-(3,3-dimetilbutil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina	367,5	**	--
3-(4-(3-aminopropoxi)fenil)-N-(3-fenilpropil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina	401,5	**	--
3-(4-(aminometil)-3-fluorofenil)-N-butylimidazo[1,2-b]piridazin-6-amina	313,4	*	--
3-(4-(aminometil)fenil)-N-((1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-2-il)metil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina	404,4	**	***
3-(4-(aminometil)fenil)-N-((tetrahidrofurano-3-il)metil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina	323,4	*	--
3-(4-(aminometil)fenil)-N-(1-oxaspiro[4,4]nonan-3-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina	363,5	**	--

ES 2 676 826 T3

Compuesto	PM	CBA CI ₅₀	CI ₅₀ de P81
3-(4-(aminometil)fenil)-N-(2-(ciclopentiloxi)etil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina	351,4	**	--
3-(4-(aminometil)fenil)-N-(2-(neopentiloxi)etil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina	353,5	**	--
3-(4-(aminometil)fenil)-N-(2-(terc-butoxi)etil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina	339,4	**	--
3-(4-(aminometil)fenil)-N-(2-(trifluorometoxi)fenetil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina	427,4	***	--
3-(4-(aminometil)fenil)-N-(2-ciclohexilet)imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina	349,5	**	--
3-(4-(aminometil)fenil)-N-(2-ciclopropilet)imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina	307,4	*	--
3-(4-(aminometil)fenil)-N-(2-etoxifenetil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina	387,5	**	--
3-(4-(aminometil)fenil)-N-(2-fluorofenetil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina	361,4	**	--
3-(4-(aminometil)fenil)-N-(2-isobutoxietil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina	339,4	**	--
3-(4-(aminometil)fenil)-N-(2-isopropoxietil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina	325,4	**	--
3-(4-(aminometil)fenil)-N-(2-metoxifenetil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina	373,5	***	--
3-(4-(aminometil)fenil)-N-(2-metilbutil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina	309,4	*	--
3-(4-(aminometil)fenil)-N-(2-fenoxietil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina	359,4	*	--
3-(4-(aminometil)fenil)-N-(3-(2-fluorofenil)propil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina	375,4	**	--
3-(4-(aminometil)fenil)-N-(3-(3-fluorofenil)propil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina	375,4	**	--
3-(4-(aminometil)fenil)-N-(3-(4-fluorofenil)propil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina	375,4	**	--
3-(4-(aminometil)fenil)-N-(3-(ciclopentiloxi)propil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina	365,5	**	--
3-(4-(aminometil)fenil)-N-(3-(terc-butoxi)propil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina	353,5	**	--
3-(4-(aminometil)fenil)-N-(3-(trifluorometil)fenetil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina	411,4	**	--
3-(4-(aminometil)fenil)-N-(3,3-dimetilbutil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina	323,4	**	--
3-(4-(aminometil)fenil)-N-(3-fluorofenetil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina	361,4	**	--
3-(4-(aminometil)fenil)-N-(3-fluoropropil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina	299,3	*	--
3-(4-(aminometil)fenil)-N-(3-metoxifenetil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina	373,5	**	--
3-(4-(aminometil)fenil)-N-(3-fenilpropil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina	357,5	**	--
3-(4-(aminometil)fenil)-N-(4-fluorobutil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina	313,4	**	--
3-(4-(aminometil)fenil)-N-(4-fluorofenetil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina	361,4	*	--
3-(4-(aminometil)fenil)-N-(4-metoxifenetil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina	373,5	**	--
3-(4-(aminometil)fenil)-N-(4-fenilbutil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina	371,5	**	--
3-(4-(aminometil)fenil)-N-(5-fluoropentil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina	327,4	*	--
3-(4-(aminometil)fenil)-N-(ciclobutilmetil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina	307,4	*	--
3-(4-(aminometil)fenil)-N-(ciclohexilmetil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina	335,4	*	--
3-(4-(aminometil)fenil)-N-(ciclopentilmetil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina	321,4	*	--
3-(4-(aminometil)fenil)-N-(ciclopropilmetil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina	293,4	*	--
3-(4-(aminometil)fenil)-N-butil-7-metilimidazo[1,2-b]piridazin-6-amina	309,4	**	--
3-(4-(aminometil)fenil)-N-butilimidazo[1,2-b]piridazin-6-amina	295,4	*	--
3-(4-(aminometil)fenil)-N-butil-N-metilimidazo[1,2-b]piridazin-6-amina	309,4	*	--
3-(4-(aminometil)fenil)-N-ciclohexilimidazo[1,2-b]piridazin-6-amina	321,4	*	--
3-(4-(aminometil)fenil)-N-isobutilimidazo[1,2-b]piridazin-6-amina	295,4	*	--
3-(4-(aminometil)fenil)-N-isopentilimidazo[1,2-b]piridazin-6-amina	309,4	*	--
3-(4-(aminometil)fenil)-N-neopentilimidazo[1,2-b]piridazin-6-amina	309,4	**	--
3-(4-(aminometil)fenil)-N-pentilimidazo[1,2-b]piridazin-6-amina	309,4	*	--
3-(4-(aminometil)fenil)-N-fenetilimidazo[1,2-b]piridazin-6-amina	343,4	*	--
3-(4-(aminometil)fenil)-N-propilimidazo[1,2-b]piridazin-6-amina	281,4	*	--
3-(6-((2-(ciclopentiloxi)etil)amino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)fenol	338,4	*	***
3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-N-(2-(ciclopentiloxi)etil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina	366,4	*	**

Compuesto	PM	CBA CI ₅₀	CI ₅₀ de P81
3,3-dimetil-1-(4-(3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)piperazin-1-il)butan-1-ona	377,5	**	***
4-((3-(4-(aminometil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)-2-metilbutan-2-ol	325,4	**	--
4-(3-bromoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)-N-(terc-butil)piperazin-1-carboxamida	381,3	**	***
4-(6-((2-(N,3,3-trimetilbutanamido)etil)amino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)benzamida	408,5	**	--
4-(6-((2-(terc-butoxi)etil)amino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)benzamida	353,4	**	--
4-(6-((2-(terc-butoxi)etil)amino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-N-(2-(dietilamino)etil)benzamida	452,6	**	--
4-(6-((2-(terc-butoxi)etil)amino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-N-metilbenzamida	367,4	**	--
4-(6-((2-(trifluorometoxi)fenetil)amino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)benzamida	441,4	***	--
4-(6-((2-etoxifenetil)amino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-N-metilbenzamida	415,5	***	--
4-(6-((2-isobutoxi)etil)amino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-N-(2-(pirrolidin-1-il)etil)benzamida	450,6	**	--
4-(6-((2-isopropoxi)etil)amino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-N-(2-(pirrolidin-1-il)etil)benzamida	436,5	**	--
4-(6-((2-metoxifenetil)amino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)benzamida	387,4	***	--
4-(6-((3-(trifluorometil)fenetil)amino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)benzamida	425,4	**	--
4-(6-((3-metoxifenetil)amino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)benzamida	387,4	**	--
4-(6-(butilamino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-2-fluoro-N-(2-(metilamino)etil)benzamida	384,5	**	--
4-(6-(butilamino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)benzamida	309,4	**	--
4-(6-(butilamino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-N-(2-(dietilamino)etil)benzamida	408,5	***	--
4-(6-(butilamino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-N-(2-(dimetilamino)etil)benzamida	380,5	**	--
4-(6-(butilamino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-N-(2-(metilamino)etil)benzamida	366,5	**	--
4-(6-(butilamino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-N-(2-(pirrolidin-1-il)etil)benzamida	406,5	**	--
5-(6-((2-(ciclopentilo)etil)amino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)tiofeno-2-carbonitrilo	353,4	**	***
5-(6-(butilamino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)tiofeno-2-carboxamida	315,4	*	--
5-(6-(propilamino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)tiofeno-2-carbaldehído	286,4	*	--
6-(butilamino)-N-(1H-pirazol-4-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-carboxamida	299,3	*	--
6-(butilamino)-N-(4-((2-(dimetilamino)etil)carbamoil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-3-carboxamida	423,5	**	--
(2-((3-(4-carbamoil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)etil)(isopropil)carbamato de ciclopentilo	450,5	**	--
(2-((3-(3-metoxipiridin-4-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)etil)(metil)carbamato de etilo	370,4	***	--
(2-((3-(4-(isopentilcarbamoil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)etil)(metil)carbamato de etilo	452,5	**	--
(2-((3-(4-(terc-butilcarbamoil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)etil)(metil)carbamato de etilo	438,5	**	--
(2-((3-(4-carbamoil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)etil)(metil)carbamato de etilo	382,4	**	--
(2-((3-(4-carbamoil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)etil)(isopropil)carbamato de etilo	410,5	**	--
(3-((3-(5-acetil)tiófen-2-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)propil)(metil)carbamato de etilo	401,5	*	--
4-((3-(4-(aminometil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)butanoato de etilo	353,4	**	--
4-((3-(5-acetil)tiófen-2-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)butanoato de etilo	372,4	**	--
4-(3-(metilcarbamoil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)piperazin-1-carboxilato de etilo	332,4	--	**
4-(3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)piperazin-1-carboxilato de etilo	351,4	**	***
isopropil(2-((3-(3-metoxipiridin-4-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)etil)carbamato de etilo	398,5	***	--

Compuesto	PM	CBA Cl ₅₀	Cl ₅₀ de P81
metil(2-((3-(4-(metilcarbamoil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)etil) carbamato de etilo	396,4	**	--
metil(2-((3-(5-(metilcarbamoil)tiofen-2-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)etil) carbamato de etilo	402,5	**	--
(2-((3-(4-carbamoilfenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)etil)(metil) carbamato de isobutilo	410,5	**	--
isopropil(2-((3-(3-metoxipiridin-4-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)etil) carbamato de isobutilo	426,5	**	--
metil(2-((3-(4-(metilcarbamoil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)etil) carbamato de isobutilo	424,5	**	--
(2-((3-(1H-pirazol-4-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)etil)(metil) carbamato de isopropilo	343,4	**	--
(2-((3-(2,4-dimetiltiazol-5-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)etil)(metil) carbamato de isopropilo	388,5	**	--
(2-((3-(2-aminopiridin-4-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)etil)(metil) carbamato de isopropilo	369,4	**	--
(2-((3-(2-fluorofenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)etil)(metil) carbamato de isopropilo	371,4	**	--
(2-((3-(2-metoxifenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)etil)(metil) carbamato de isopropilo	383,4	**	--
(2-((3-(3-metoxipiridin-4-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)etil)(metil) carbamato de isopropilo	384,4	**	--
(2-((3-(3-metoxipiridin-4-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)etil) carbamato de isopropilo	370,4	**	--
(2-((3-(4,5-difluoro-2-metoxifenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)etil)(isopropil) carbamato de isopropilo	447,5	**	--
(2-((3-(4-carbamoilfenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)etil)(isopropil) carbamato de isopropilo	424,5	**	--
(2-((3-(4-carbamoilfenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)etil)(metil) carbamato de isopropilo	396,4	***	--
(2-((3-(4-fluoro-2-metoxifenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)etil)(metil) carbamato de isopropilo	401,4	**	--
(2-((3-(5-fluoro-2-metoxifenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)etil)(metil) carbamato de isopropilo	401,4	***	--
(2-((3-(5-fluoro-2-metoxifenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)etil)(isopropil) carbamato de isopropilo	429,5	**	--
(3-((3-(4-(aminometil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)propil)(metil) carbamato de isopropilo	396,5	**	--
(3-((3-(5-acetiltiofen-2-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)propil)(metil) carbamato de isopropilo	415,5	**	--
4-(3-(2-(difluorometoxi)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)piperazin-1-carboxilato de isopropilo	431,4	**	***
4-(3-(2-(difluorometoxi)piridin-3-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)piperazin-1-carboxilato de isopropilo	432,4	**	***
4-(3-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-4-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il) piperazin-1-carboxilato de isopropilo	445,4	*	***
4-(3-(2,3-dihidrobenzofuran-7-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)piperazin-1-carboxilato de isopropilo	407,5	**	--
4-(3-(2,3-dimetoxifenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)piperazin-1-carboxilato de isopropilo	425,5	**	***
4-(3-(2,5-dimetoxifenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)piperazin-1-carboxilato de isopropilo	425,5	**	***
4-(3-(2-etoxifenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)piperazin-1-carboxilato de isopropilo	409,5	**	***

Compuesto	PM	CBA CI ₅₀	CI ₅₀ de P81
4-(3-(2-fluoro-3-metoxifenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)piperazin-1-carboxilato de isopropilo	413,4	**	***
4-(3-(2-fluorofenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)piperazin-1-carboxilato de isopropilo	383,4	**	***
4-(3-(2-metoxifenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)piperazin-1-carboxilato de isopropilo	395,5	***	***
4-(3-(2-metoxipiridin-3-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)piperazin-1-carboxilato de isopropilo	396,4	***	***
4-(3-(2-metoxipiridin-4-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)piperazin-1-carboxilato de isopropilo	396,4	**	***
4-(3-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)piperazin-1-carboxilato de isopropilo	382,4	**	***
4-(3-(3-clorofenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)piperazin-1-carboxilato de isopropilo	399,9	*	***
4-(3-(3-metoxifenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)piperazin-1-carboxilato de isopropilo	395,5	**	***
4-(3-(3-metoxipiridin-4-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)piperazin-1-carboxilato de isopropilo	396,4	***	--
4-(3-(benzo[d][1,3]dioxol-4-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)piperazin-1-carboxilato de isopropilo	409,4	**	--
4-(3-(metilcarbamoil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)piperazin-1-carboxilato de isopropilo	346,4	--	**
4-(3-(piridin-4-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)piperazin-1-carboxilato de isopropilo	366,4	**	--
4-(3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)piperazin-1-carboxilato de isopropilo	365,4	**	--
etil(2-((3-(3-metoxipiridin-4-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)etil) carbamato de isopropilo	398,5	**	--
etil(2-((3-(4-(metilcarbamoil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)etil)carbamato de isopropilo	424,5	**	--
isopropil(2-((3-(2-metoxifenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)etil) carbamato de isopropilo	411,5	**	--
isopropil(2-((3-(3-metoxipiridin-4-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)etil)carbamato de isopropilo	412,5	***	--
isopropil(2-((3-(4-(metilcarbamoil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)etil)carbamato de isopropilo	438,5	**	--
isopropil(2-((3-(piridin-4-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)etil) carbamato de isopropilo	382,5	**	--
isopropil(2-((3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)etil)carbamato de isopropilo	381,5	**	--
metil(2-((3-(4-(metilcarbamoil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)etil)carbamato de isopropilo	410,5	**	--
metil(2-((3-(4-(pirrolidin-2-il)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)etil) carbamato de isopropilo	422,5	***	--
metil(2-((3-(tiazol-4-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)etil)carbamato de isopropilo	360,4	**	--
isopropil(2-((3-(3-metoxipiridin-4-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)etil) carbamato de metilo	384,4	***	--
N-((1R,2S)-2-aminociclohexil)-4-(6-(butilamino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)benzamida	406,5	**	--
N-(2-((3-(4-cianofenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)etil)-N,3,3-trimetilbutanamida	390,5	**	--
N-(2-((3-(4-cianofenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)etil)-N-metilpivalamida	376,5	**	--
N-(2-(ciclopentilo)etil)-3-(1H-pirazol-3-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina	312,4	*	**
N-(2-(ciclopentilo)etil)-3-(2-fluoropiridin-3-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina	341,4	*	***
N-(2-(ciclopentilo)etil)-3-(2-metoxipiridin-3-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina	353,4	**	--

ES 2 676 826 T3

Compuesto	PM	CBA CI ₅₀	CI ₅₀ de P81
N-(2-(ciclopentiloxi)etil)-3-(3-fluoropiridin-4-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina	341,4	**	--
N-(2-(ciclopentiloxi)etil)-3-(3-metoxifenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina	352,4	--	**
N-(2-(ciclopentiloxi)etil)-3-(3-metoxipiridin-4-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina	353,4	*	--
N-(2-(ciclopentiloxi)etil)-3-(4-(pirrolidin-2-il)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina	391,5	**	--
N-(2-(ciclopentiloxi)etil)-3-(4-metiltiofen-2-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina	342,5	--	**
N-(2-(ciclopentiloxi)etil)-3-(5-metoxipiridin-3-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina	353,4	**	***
N-(2-(ciclopentiloxi)etil)-3-(5-metiltiofen-2-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina	342,5	--	**
N-(2-(ciclopentiloxi)etil)-3-(piridin-2-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina	323,4	**	***
N-(2-(ciclopentiloxi)etil)-3-(tiofen-2-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina	328,4	--	***
N-(2-(ciclopentiloxi)etil)-3-(tiofen-3-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina	328,4	--	**
N-(2-(dietilamino)etil)-4-(6-((2-isobutoxietil)amino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)benzamida	452,6	**	--
N-(2-(dietilamino)etil)-4-(6-((isopropoxietil)amino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)benzamida	438,6	**	--
N-(2-(metilamino)etil)-4-(6-((3-(N-metilpivalamido)propil)amino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)benzamida	465,6	*	--
N-(2-(terc-butoxi)etil)-3-(3-metoxipiridin-4-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina	341,4	**	--
N-(2-(terc-butoxi)etil)-3-(4-(pirrolidin-2-il)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina	379,5	**	--
N-(2-aminoetil)-4-(6-((3-(terc-butoxi)propil)amino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)benzamida	410,5	*	--
N-(2-aminoetil)-4-(6-((3,3-dimetilbutil)amino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)benzamida	380,5	*	--
N-(2-aminoetil)-4-(6-((3-fenilpropil)amino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)benzamida	414,5	*	--
N-(2-aminoetil)-4-(6-(butilamino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-2-metoxibenzamida	382,5	*	--
N-(2-aminoetil)-4-(6-(butilamino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-2-fluorobenzamida	370,4	**	--
N-(2-aminoetil)-4-(6-(butilamino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-3-fluorobenzamida	370,4	*	--
N-(2-aminoetil)-4-(6-(butilamino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)benzamida	352,4	*	--
N-(2-aminopropil)-4-(6-(butilamino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)benzamida	366,5	*	--
N-(2-etoxifenil)-3-(3-metoxipiridin-4-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina	389,5	**	--
N-(2-isobutoxietil)-3-(2-metoxifenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina	340,4	*	--
N-(2-isobutoxietil)-3-(3-metoxipiridin-4-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina	341,4	**	--
N-(2-isobutoxietil)-3-(piridin-4-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina	311,4	*	--
N-(2-isopropoxietil)-3-(1H-pirazol-3-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina	286,3	*	--
N-(2-isopropoxietil)-3-(3-metoxipiridin-4-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina	327,4	***	--
N-(2-isopropoxietil)-3-(4-(pirrolidin-2-il)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina	365,5	**	--
N-(2-isopropoxietil)-3-(isotiazol-5-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina	303,4	**	--
N-(2-isopropoxietil)-3-(tiazol-4-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina	303,4	*	--
N-(3-((3-(4-(aminometil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)propil)-N-metilpivalamida	394,5	*	--
N-(3-(6-((2-(ciclopentiloxi)etil)amino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)fenil)acetamida	379,5	**	**
N-(3-(terc-butoxi)propil)-3-(3-metoxipiridin-4-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina	355,4	*	--
N-(3,3-dimetilbutil)-3-(4-((2-(metilamino)etoxi)metil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina	381,5	**	--
N-(3,3-dimetilbutil)-3-(4-(pirrolidin-2-il)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina	363,5	*	--
N-(3-aminopropil)-4-(6-(butilamino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)benzamida	366,5	*	--
N-(3-fluoropropil)-3-(4-(pirrolidin-2-il)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina	339,4	**	--
N-(3-fenilpropil)-3-(4-(pirrolidin-2-il)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina	397,5	*	--
N-(4-(2-aminoetoxi)fenil)-6-(butilamino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-carboxamida	368,4	*	--
N-(4-(aminometil)fenil)-6-(butilamino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-carboxamida	338,4	*	--

Compuesto	PM	CBA Cl ₅₀	Cl ₅₀ de P81
N-(ciclopentilmetil)-3-(3-metoxipiridin-4-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina	323,4	**	--
N-(terc-butil)-4-(3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)piperazin-1-carboxamida	378,5	**	***
N,N-dimetil-3-(6-(4-(pirrolidin-1-carbonil)piperazin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)benzamida	447,5	**	***
N1-(3-(4-(aminometil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)-N2-metil-N2-feniletano-1,2-diamina	372,5	**	--
N1-(3-(4-(aminometil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)-N3-metil-N3-fenilpropano-1,3-diamina	386,5	**	--
N1-(3-(5-(aminometil)tiofen-2-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)-N3-metil-N3-fenilpropano-1,3-diamina	392,5	*	--
N1-(4-(6-((3,3-dimetilbutil)amino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)bencil)etano-1,2-diamina	366,5	*	--
N1-(4-(6-(butilamino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)bencil)etano-1,2-diamina	338,4	*	--
N1-(4-(6-(butilamino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)bencil)propano-1,3-diamina	352,5	*	--
N-butil-3-(1H-pirazol-3-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina	256,3	**	--
N-butil-3-(2,4-dimetiltiazol-5-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina	301,4	**	--
N-butil-3-(3-metoxipiridin-4-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina	297,4	**	--
N-butil-3-(4-(((tetrahidrofurano-2-il)metil)amino)metil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina	379,5	*	--
N-butil-3-(4-(((2-metoxietil)amino)metil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina	353,5	*	--
N-butil-3-(4-(((ciclopropilmetil)amino)metil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina	349,5	*	--
N-butil-3-(4-(((isopropilamino)metil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina	337,5	*	--
N-butil-3-(4-(((propilamino)metil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina	337,5	*	--
N-butil-3-(4-(((terc-butilamino)metil)-2-fluorofenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina	369,5	*	--
N-butil-3-(4-(((terc-butilamino)metil)-3-fluorofenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina	369,5	**	--
N-butil-3-(4-(pirrolidin-2-il)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina	335,4	*	--
N-butil-3-(isoindolin-5-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina	307,4	*	--
N-butil-3-(isoquinolin-6-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina	317,4	**	--
N-ciclohexil-3-(3-metoxipiridin-4-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina	323,4		***
N-isopentil-3-(3-metoxipiridin-4-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina	311,4	**	--
N-isopropil-4-(3-(2-metoxifenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)-N-metilpiperazin-1-carboxamida	408,5	**	***
N-isopropil-4-(3-(2-metoxifenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)piperazin-1-carboxamida	394,5	*	***
N-isopropil-4-(3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)piperazin-1-carboxamida	364,4	**	***
N-metil-4-(6-((2-(trifluorometoxi)fenetil)amino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)benzamida	455,4	***	--
N-pentil-3-(4-(pirrolidin-2-il)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina	349,5	*	--
piperidin-1-il(4-(3-(piridin-2-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)piperazin-1-il)metanona	391,5	**	***
isopropil(2-((3-(3-metoxipiridin-4-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)etil) carbamato de propilo	412,5	*	--
4-(3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)piperazin-1-carboxamato de S-isopropilo	381,5	*	***
(1-(3-(2-metoxifenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)pirrolidin-3-il)(metil)carbamato de terc-butilo	423,5	*	***
(1-(3-(2-metoxipiridin-3-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)pirrolidin-3-il)(metil)carbamato de terc-butilo	424,5	**	***
(1-(3-(2-metoxipiridin-3-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)azetid-3-il)(metil)carbamato de terc-butilo	410,5	-	*
(2-((3-(2-aminopiridin-4-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)etil)(metil)carbamato de terc-butilo	383,4	***	--

Compuesto	PM	CBA CI ₅₀	CI ₅₀ de P81
(2-((3-(2-fluorofenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)etil)(metil)carbamato de terc-butilo	385,4	**	--
(2-((3-(2-fluoropiridin-4-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)etil)(metil)carbamato de terc-butilo	386,4	**	--
(2-((3-(2-metoxifenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)etil)(metil)carbamato de terc-butilo	397,5	**	--
(2-((3-(3-carbamoilfenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)etil)(metil)carbamato de terc-terc-butilo	410,5	**	--
(2-((3-(3-metoxifenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)etil)(metil)carbamato de terc-butilo	397,5	**	--
(2-((3-(3-metoxipiridin-4-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)etil)(metil)carbamato de terc-butilo	398,5	*	--
(2-((3-(4-(aminometil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)etil) carbamato de terc-butilo	382,5	**	--
(2-((3-(4-(cianometil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)etil) (metil)carbamato de terc-butilo	406,5	**	--
(2-((3-(4-carbamoilfenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)etil)(metil)carbamato de terc-butilo	410,5	**	***
(2-((3-(4-carbamoilfenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)etil)(isopropil)carbamato de terc-butilo	438,5	***	--
(2-((3-(4-cianofenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)etil)(metil)carbamato de terc-butilo	392,5	**	--
(2-((3-(5-acetiltiofen-2-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)etil)(metil)carbamato de terc-butilo	415,5	***	--
(3-((3-(4-(aminometil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)propil) (metil)carbamato de terc-butilo	410,5	**	--
(3-((3-(5-acetiltiofen-2-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)propil)(metil)carbamato de terc-butilo	429,5	**	--
2-(2-((3-(4-(aminometil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)etil) pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo	436,5	***	--
2-(2-((3-(4-carbamoilfenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)etil) pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo	450,5	**	--
4-(3-(3-metoxipiridin-4-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo	410,5	***	--
4-(3-cloroimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo	337,8	**	--
4-(3-yodoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo	429,3	**	***
4-(3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo	379,5	**	***
isopropil(2-((3-(3-metoxipiridin-4-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)etil) carbamato de terc-butilo	426,5	**	--
metil(1-(3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)pirrolidin-3-il)carbamato de terc-butilo	393,5	**	**
metil(2-((3-(4-(metilcarbamoil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)etil)carbamato de terc-butilo	424,5	**	--
metil(2-((3-(4-(pirrolidin-2-il)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)etil)carbamato de terc-butilo	436,5	***	--
metil(2-((3-(piridin-4-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)etil)carbamato de terc-butilo	368,4	**	--
metil(2-((3-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)etil)carbamato de terc-butilo	367,4	**	--
4-(3-(5-fluoro-2-metoxi-4-metilfenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il) piperazin-1-carboxilato de isopropilo	427,5	***	***
2-((3-(2-metoxipiridin-3-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)metil) pirrolidin-1-carboxilato de (S)-isopropilo	410,5	***	***
2-((3-(2-metoxipiridin-3-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)(metil)amino)metil)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-isopropilo	424,5	***	***

Compuesto	PM	CBA Cl ₅₀	Cl ₅₀ de P81
2-(((3-(2-hidroxipiridin-3-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)oxi)metil) pirrolidin-1-carboxilato de (S)-isopropilo	397,4	--	**
2-(((3-(2-metoxipiridin-3-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)oxi)metil) pirrolidin-1-carboxilato de (S)-isopropilo	411,5	--	**
(S)-6-(3-(2-metoxietoxi)pirrolidin-1-il)-3-(2-metoxipiridin-3-il)imidazo[1,2-b]piridazina	369,4	--	*
(S)-3-(2-metoxi-6-metilpiridin-3-il)-6-(3-(2-metoxietoxi)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazina	383,4	--	**
(S)-3-(2-metoxi-5-metilpiridin-3-il)-6-(3-(2-metoxietoxi)pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazina	383,4	--	*
(S)-1-(3-(2-metoxipiridin-3-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)pirrolidin-3-ol	311,3	--	*
(1-(3-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)pirrolidin-3-il)(metil)carbamato de (S)-etilo	414,4	**	***
(1-(3-(2-metoxi-6-metilpiridin-3-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)pirrolidin-3-il)(metil)carbamato de (S)-etilo	410,5	**	-
(1-(3-(5-fluoro-2-metoxifenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)pirrolidin-3-il)(metil)carbamato de (S)-etilo	413,4	**	***
(1-(3-(2,6-dimetoxipiridin-3-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)pirrolidin-3-il)(metil)carbamato de (S)-etilo	426,5	--	-
(1-(3-(2-metoxi-5-metilpiridin-3-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)pirrolidin-3-il)(metil)carbamato de (S)-etilo	410,5	**	***
(1-(3-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)pirrolidin-3-il)(metil)carbamato de (S)-isopropilo	428,5	**	***
(1-(3-(2,6-dimetoxipiridin-3-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)pirrolidin-3-il)(metil)carbamato de (S)-isopropilo	440,5	**	***
(1-(3-(5-fluoro-2-metoxifenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)pirrolidin-3-il)(metil)carbamato de (S)-isopropilo	427,5	***	***
(1-(3-(2-metoxi-5-metilpiridin-3-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)pirrolidin-3-il)(metil)carbamato de (S)-isopropilo	424,5	**	***
4-(3-acetilimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)piperazin-1-carboxilato de isopropilo	331,4	--	**
(1-(3-(1,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)pirrolidin-3-il)(metil)carbamato de (S)-isopropilo	424,5	--	**
(1-(3-(2-(tri-deuterometoxi)piridin-3-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)pirrolidin-3-il)(metil)carbamato de (S)-isopropilo	413,4	***	***
(1-(3-(2-(trideuterometoxi)piridin-3-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)pirrolidin-3-il)(metil)carbamato de (S)-etilo	399,4	**	***
4-(3-(4-(aminometil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)piperazin-1-carboxilato de isopropilo	394,5	***	***
(S)-2-amino-1-(4-(imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)piperazin-1-il)-4-metilpentan-1-ona	316,4	--	*
(S)-2-amino-1-(4-(3-bromoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)piperazin-1-il)-4-metilpentan-1-ona	395,3	--	***
(S)-2-amino-1-(4-(3-(2-metoxipiridin-3-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)piperazin-1-il)-4-metilpentan-1-ona	423,5	***	***
(S)-2-amino-1-(4-(3-cloroimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)piperazin-1-il)-4-metilpentan-1-ona	350,8	--	**
(S)-2-amino-3-metil-1-(4-(3-metilimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)piperazin-1-il)butan-1-ona	316,4	--	***
(S)-2-amino-4-metil-1-(4-(3-metilimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)piperazin-1-il)pentan-1-ona	330,4	--	**
(1-(3-(4-(aminometil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)pirrolidin-3-il)(metil)carbamato de (S)-isopropilo	408,5	***	***
4-(3-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)piperazin-1-carboxilato de isopropilo	414,4	***	***

Compuesto	PM	CBA CI ₅₀	CI ₅₀ de P81
4-(3-(2-metoxi-6-metilpiridin-3-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)piperazin-1-carboxilato de isopropilo	410,5	***	***
4-(3-(5-fluoro-2-metoxifenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)piperazin-1-carboxilato de isopropilo	413,4	***	***
(S)-1-(4-(3-acetilimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)piperazin-1-il)-2-amino-3-metilbutan-1-ona	344,4	**	***
1-(6-(4-(1-aminociclopentanocarbonil)piperazin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)etanona	356,4	--	**
4-(3-(2-etoxipiridin-3-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)piperazin-1-carboxilato de isopropilo	410,5	***	***
1-(3-bromoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de metilo	322,1	--	**
1-(3-(2-metoxipiridin-3-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de metilo	350,3	--	***
4-(3-(2-metoxipiridin-3-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)piperazin-1-carboxilato de 2-metoxietilo	412,4	**	***

5.6.170. **Efectos farmacológicos**

5 Los estudios de ratones knock-out AAK1 mostraron que la alteración del gen AAK1 afecta la respuesta al dolor medida usando la prueba de la pata de formol. Véase el ejemplo 5.6.1, anterior. La misma prueba se usó para confirmar que la administración de un inhibidor de AAK1 también puede afectar la respuesta al dolor.

10 Los ratones se evaluaron para nocicepción con analizadores de nocicepción automáticos (comprados en el laboratorio Ozaki de la Universidad de California, San Diego). Se colocó una banda de metal alrededor de la pata trasera izquierda de cada ratón con superpegamento 30 minutos antes de la prueba. Después del minuto 30 del periodo de aclimatación, se inyectaron por vía subcutánea 20 µl de formalina al 5 % en la superficie dorsal de la pata trasera izquierda. Los ratones se alojaron individualmente en cámaras cilíndricas durante 45 minutos. Se preparó una solución de formalina al 5 % fresca diluyendo formaldehído (Formalde-fresco al 20 %, Fisher Scientific, Fair Lawn, NJ) con agua destilada. Los compuestos de investigación se administraron 30 minutos antes de la inyección de formalina.

15 Un software informático registró retrocesos por minuto, estrecheces totales para la Fase I (fase aguda = primeros 8 minutos) y estrecheces totales para la Fase II (fase tónica entre 20 y 40 minutos) a través de un campo electromagnético. Véase Yaks TL, Ozaki G, McCumber D, Rathbun M, Svensson C, Malkmus S, Yaks MC. Un sistema automático de detección de estremecimiento para usar en el bioensayo nociceptivo con formalina. J Appl Physiol., 2001; 90:2386-402.

25 Se probaron diversos compuestos de la invención a diferentes dosis. Gabapentina y pregabalina se usaron como controles positivos. Los resultados se muestran a continuación en la Tabla 2, en donde "*" significa un efecto igual o mayor al 50 por ciento del de la gabapentina a 200 mpk, "**" significa un efecto igual o mayor al 100 por ciento del de la gabapentina a 200 mpk, "sc" significa administración subcutánea, "ip" significa administración intraperitoneal y "po" significa administración oral.

Tabla 2

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

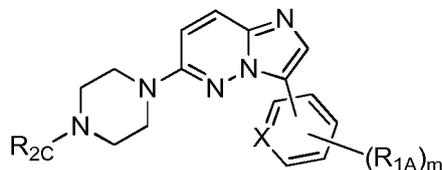
Compuesto	Dosis (mpk)	Efecto
2-(((3-bromoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)metil)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-terc-butilo	30 sc	**
2-(((3-bromoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)metil)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-terc-(S)-terc-butilo	60 sc	**
3-(4-(1H-tetrazol-5-il)fenil)-N-butylimidazo[1,2-b]piridazin-6-amina	60 ip	**
3-(4-(aminometil)fenil)-N-(2-(ciclopentiloxi)etil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina	60 sc	**
3-(4-(aminometil)fenil)-N-(2-(ciclopentiloxi)etil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina	100 sc	**
3-(4-(aminometil)fenil)-N-(2-(terc-butoxi)etil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina	60 sc	**
3-(4-(aminometil)fenil)-N-(3-(terc-butoxi)propil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina	60 sc	**
3-(4-(aminometil)fenil)-N-(3-fenilpropil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-amina	30 ip	**
4-(3-(2-metoxifenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)piperazin-1-carboxilato de isopropilo	30 sc	**
4-(3-(2-metoxifenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)piperazin-1-carboxilato de isopropilo	60 sc	**
N-(2-aminoetil)-4-(6-(butilamino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)benzamida	30 ip	**
(2-((3-(4-carbamoilfenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)etil)(metil)carbamato de terc-butilo	100 po	**
(2-((3-(4-carbamoilfenil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)etil)(metil)carbamato de terc-butilo	60 sc	**

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

Todas las publicaciones (por ejemplo, patentes y solicitudes de patente) citadas anteriormente se incorporan aquí como referencia en su totalidad.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

X es CH o N;

10 cada R_{1A} es independientemente $-OR_{1C}$, $-N(R_{1C})_2$, $-C(O)R_{1C}$, $-C(O)OR_{1C}$, $-C(O)N(R_{1C})_2$, $-N(R_{1C})C(O)OR_{1C}$, ciano, halo o hidrocarbilo C_{1-12} opcionalmente sustituido o heterocarbilo de 2-12 miembros, cuya sustitución opcional es con uno o más R_{1B} ;

cada R_{1B} es independientemente $-OR_{1C}$, $-N(R_{1C})_2$, $-C(O)R_{1C}$, $-C(O)OR_{1C}$, $-C(O)N(R_{1C})_2$, $-N(R_{1C})C(O)OR_{1C}$, ciano o halo;

15 cada R_{1C} es independientemente hidrógeno o hidrocarbilo C_{1-12} opcionalmente sustituido o heterocarbilo de 2-12 miembros, cuya sustitución opcional es con uno o más de ciano, halo o hidroxilo;

R_{2C} es $-C(O)R_{2D}$;

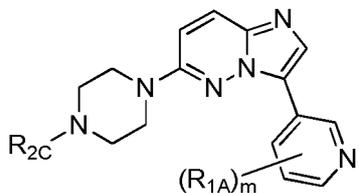
R_{2D} es heterocarbilo de 2-12 miembros que comprende al menos un átomo de nitrógeno; y

m es 0-3;

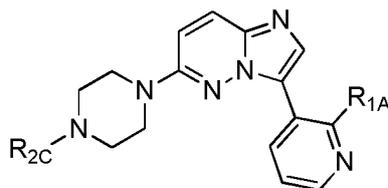
20

con la condición de que cuando X es CH, m es 1 y R_{1A} es cloro, R_{2D} no es t-butilo.

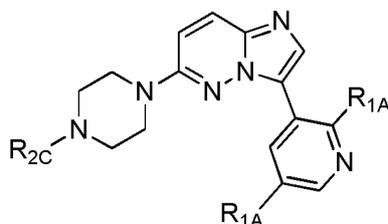
2. El compuesto de la reivindicación 1, que es de la fórmula:



3. El compuesto de la reivindicación 2, que es de la fórmula:



4. El compuesto de la reivindicación 2, que es de la fórmula:



5. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde al menos un R_{1A} es halo.

6. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde al menos un R_{1A} es $-OR_{1C}$.

7. El compuesto de la reivindicación 6, en donde R_{1C} es hidrocarbilo C_{1-12} opcionalmente sustituido (por ejemplo, hidrocarbilo C_{1-6} , hidrocarbilo C_{1-4}).

40

8. El compuesto de la reivindicación 7, en donde R_{1C} es metilo.

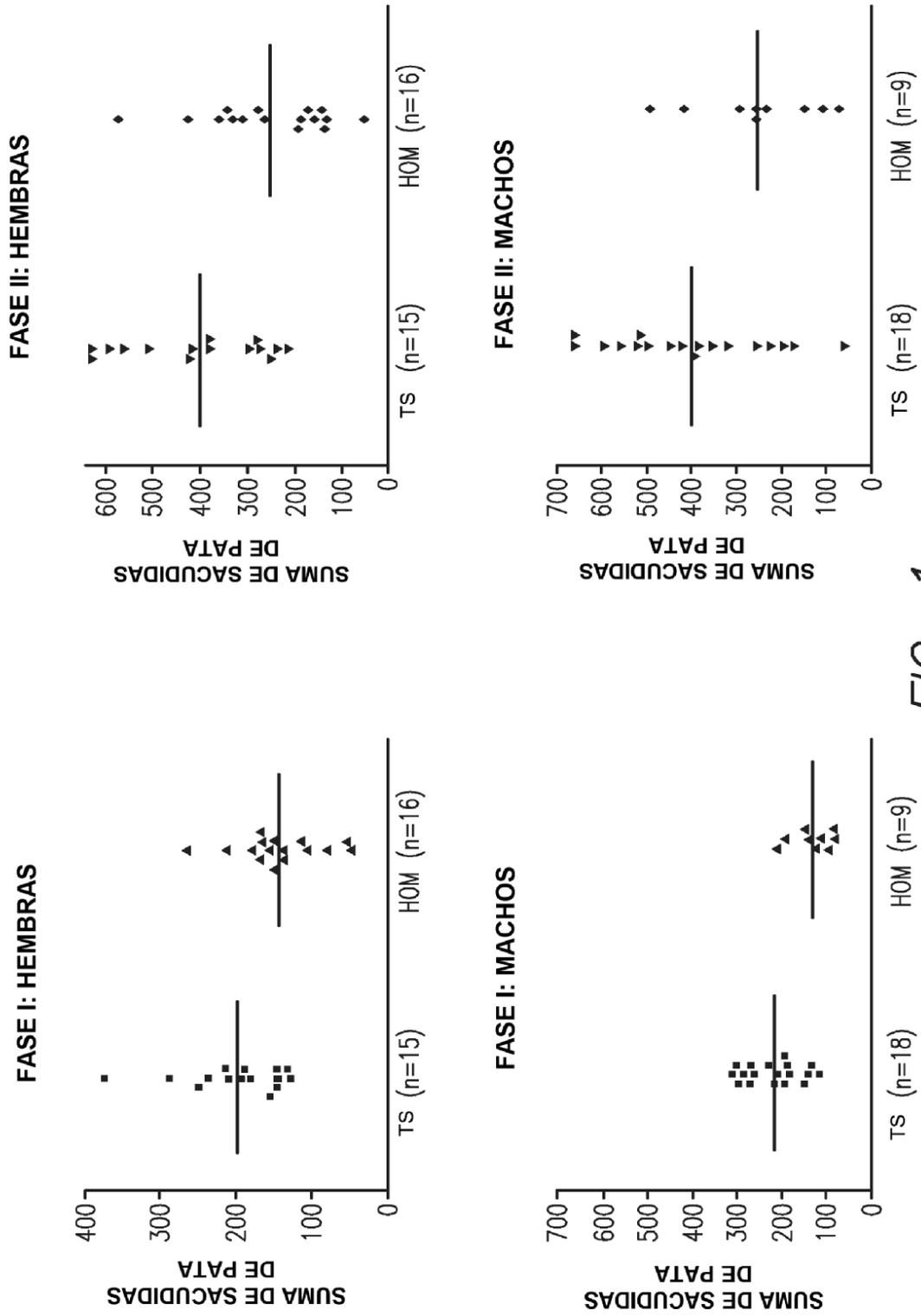


FIG. 1