

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 765 510**

51 Int. Cl.:

<b>C07D 487/04</b>	(2006.01)	<b>A61P 11/00</b>	(2006.01)
<b>C07D 519/00</b>	(2006.01)		
<b>A61K 31/5025</b>	(2006.01)		
<b>A61K 31/505</b>	(2006.01)		
<b>A61K 31/519</b>	(2006.01)		
<b>A61K 31/52</b>	(2006.01)		
<b>A61P 35/00</b>	(2006.01)		
<b>A61P 37/00</b>	(2006.01)		
<b>A61P 29/00</b>	(2006.01)		
<b>A61P 19/02</b>	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **23.09.2015 PCT/CN2015/090367**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **31.03.2016 WO16045591**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.09.2015 E 15843649 (3)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.11.2019 EP 3197898**

54 Título: **Nuevos compuestos de imidazopiridazina y su uso**

30 Prioridad:

**24.09.2014 CN 201410494483**

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

**09.06.2020**

73 Titular/es:

**HUTCHISON MEDIPHARMA LIMITED (100.0%)  
Building 4, 720 Cailun Road Hi-tech Park  
Shanghai 201203, CN**

72 Inventor/es:

**SU, WEI-GUO;  
DAI, GUANGXIU;  
ZHANG, WEIHAN y  
DENG, WEI**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

ES 2 765 510 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

Nuevos compuestos de imidazopiridazina y su uso

Se describen nuevos compuestos de imidazopiridazina, composiciones farmacéuticas de los mismos, y métodos para preparar los mismos, y uso de los mismos.

- 5 Se cree que la anomalía en la ruta de señalización mediada por PI<sub>3</sub>K (fosfatidilinositol-3-cinasa) desempeña papeles críticos en la aparición y desarrollo de una variedad de tumores malignos.

10 Las PI<sub>3</sub>Ks son una familia de cinasas lipídicas que fosforilan el grupo 3'-hidroxi de PtdIns (fosfatidilinositol) y fosfoinositidas (derivados fosforilados de PtdIns). Estas enzimas se agrupan en 3 categorías: clase I, clase II y clase III, en base a su preferencia por el sustrato y estructura. Entre estas 3 categorías, la clase I se ha estudiado ampliamente. Las PI<sub>3</sub>Ks de clase I incluyen dos subclases denominadas clase IA y clase IB. Hay tres genes que codifican isoformas catalíticas de la clase IA. Cada uno codifica un producto proteico de aprox. 110 kDa, denominado p110 $\alpha$ , p110 $\beta$  y p110 $\delta$ . Estos productos proteicos forman heterodímeros estables, es decir, PI<sub>3</sub>K $\alpha$ , PI<sub>3</sub>K $\beta$  y PI<sub>3</sub>K $\delta$ , teniendo las subunidades reguladoras de la clase IA al menos cinco isoformas (p85 $\alpha$ , p55 $\alpha$ , p50 $\alpha$ , p85 $\beta$  y p55 $\gamma$ ). Hay una única enzima de clase IB, p110 $\gamma$ , que se asocia con una única subunidad reguladora denominada p101. Junto, este dímero se denomina algunas veces PI<sub>3</sub>K $\gamma$ .

15 Las cuatro isoformas de PI<sub>3</sub>K catalíticas de la clase I muestran *in vivo* un patrón de expresión característico. p110 $\alpha$  y p110 $\beta$  se expresan ampliamente, mientras que p110 $\gamma$  y p110 $\delta$  se encuentran predominantemente en leucocitos (Sundstrom T.J. et al, Org. Biomol. Chem., 2009, 7, 840-850).

20 La subunidad catalítica p110 $\delta$  de PI<sub>3</sub>K de clase IA puede desempeñar papeles esenciales en el desarrollo y activación de células B inmunes. Los ratones con deficiencia de p110 $\delta$  mostraron un bloqueo parcial en el desarrollo temprano de células B en la transición pro-B a pre-B, una reducción notable en el número de células B esplénicas maduras, y una ausencia casi completa del subconjunto B1 de células B maduras. Las pocas células B que se pueden aislar de bazo de ratones con deficiencia de p110 $\delta$  no proliferan tras el agrupamiento del BCR (receptor de células B) con anti-IgM. La proliferación también se puede ver alterada en respuesta a los mitógenos de células B policlonales, lipopolisacárido y anti-CD40. Los ratones que carecen de p110 $\delta$  tampoco pueden montar respuestas de anticuerpos efectivas frente a antígenos TI-2 (tipo II independiente de T) (Okkenhaug K, Science. 2002, 297:1031-4).

25 La desregulación y sobreactivación de la ruta de PI<sub>3</sub>K/AKT se ha encontrado en células cancerosas. Este papel de especificidad de la p110 $\delta$  en el desarrollo de células B puede hacerla una diana farmacéutica prometedora para trastornos linfoproliferativos de células B, tales como CLL (leucemia linfocítica crónica) y NHL (linfoma no de Hodgkin).

30 PI<sub>3</sub>K $\delta$  está implicada internamente en funciones del sistema inmune de mamíferos, tal como la transducción de señales de célula T, célula B, mastocito, célula dendrítica, neutrófilo, célula NK, y fagocito mononuclear. Un gran número de experimentos que usan animales con PI<sub>3</sub>K $\delta$  inhibida o con deficiencia de PI<sub>3</sub>K $\delta$  demostró que PI<sub>3</sub>K $\delta$  puede desempeñar un papel importante en enfermedades autoinmunes, tal como enfermedades respiratorias y artritis reumatoide, por ejemplo inflamación alérgica de las vías respiratorias [Nashed BF, et al. Eur J Immunol. 2007; 37(2):416-24] y lesión pulmonar aguda [Puri KD, et al. Blood. 2004; 103(9):3448-56]. Debido a su papel integral en funciones del sistema inmune, PI<sub>3</sub>K $\delta$  también puede estar implicada en un número de enfermedades relacionadas con una respuesta inmune indeseable, tal como reacción alérgica, enfermedades inflamatorias, angiogénesis mediada por inflamación, artritis reumatoide, enfermedades autoinmunes tales como lupus, asma, enfisema, y otras enfermedades respiratorias.

35 Estudios previos han mostrado que Idelalisib (CAL-101), un inhibidor de PI<sub>3</sub>K $\delta$  potente y selectivo, tiene amplia actividad antitumoral frente a células cancerosas de origen hematológico (Vanhaesebroeck B, Cancer Cell, 2014, 25:269-71). Solicitudes de patente, tales como WO2005113556, US20130071212, y US20140179718, también describen compuestos útiles como inhibidores selectivos de PI<sub>3</sub>K $\delta$  para tratar enfermedad autoinmune y cáncer, especialmente para tratar neoplasia hematológica.

40 El documento WO2009/060197 describe una serie de compuestos de imidazopiridazina que son útiles en el tratamiento de enfermedades en las que se desea la inhibición de una proteína cinasa (por ejemplo una cinasa de la familia de PIM, o PI3-K).

45 El documento WO2008/138834 describe una serie de compuestos de imidazopiridazina sustituidos como inhibidores de la cinasa lipídica PI<sub>3</sub>K.

El documento WO2008/052734 describe una serie de compuestos heterocíclicos como agentes antiinflamatorios.

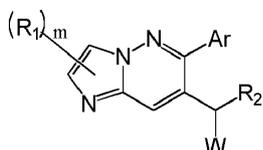
50 El documento WO2010/007099 describe derivados de 2-aminoimidazo[1,2-B]piridazina como inhibidores de PI<sub>3</sub>K para el tratamiento o profilaxis de trastornos inmunológicos, inflamatorios, autoinmunes, o alérgicos.

El documento WO2012/116237 describe compuestos heterocíclicos que modulan la actividad de cinasa de PI<sub>3</sub> para tratar enfermedades y afecciones asociadas con la actividad de la cinasa PI<sub>3</sub>.

El documento CN101528748 describe una serie de imidazopiridazinas que son útiles como inhibidores de la cinasa lipídica pi3k.

Se proporcionan compuestos que modulan PI<sub>3</sub>K, incluyendo la modulación selectiva de PI<sub>3</sub>K $\delta$ , para tratar trastornos relacionados con enfermedad autoinmune y cáncer, especialmente neoplasia hematológica.

- 5 Específicamente, se proporciona un compuesto de fórmula (I):



(I)

y/o sus solvatos, mezclas racémicas, enantiómeros, diastereómeros, tautómeros, y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que Ar, W, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, y m son como se definen aquí.

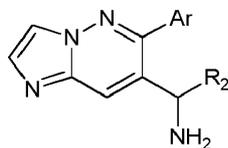
- 10 También se proporciona una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de fórmula (I) (por ejemplo, cualquiera de los compuestos descritos aquí) y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable (por ejemplo, un vehículo farmacéuticamente aceptable).

La enfermedad sensible a la inhibición de PI<sub>3</sub>K se escoge de enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunes, y cánceres.

- 15 También se proporciona un compuesto de fórmula (I) (por ejemplo, cualquiera de los compuestos descritos aquí) y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo descritos aquí, para tratar una enfermedad sensible a la inhibición de PI<sub>3</sub>K.

El sujeto descrito aquí puede ser humano o animal. En algunas realizaciones, el sujeto descrito aquí es un ser humano.

También se proporciona un compuesto de fórmula (II), que se puede usar en la preparación del compuesto de fórmula (I):



(II)

- 20 y/o una sal del mismo, y/o una mezcla racémica o enantiómero del mismo, en el que Ar y R<sub>2</sub> se definen como en la fórmula (I), y ambos se definen más abajo.

Breve descripción de los dibujos

- 25 La Figura 1 muestra el efecto del compuesto 4 preparado en el ejemplo 1 sobre la activación de células B inducida por anti-IgD, de una manera dependiente de la dosis y del tiempo, en ratas Wistar hembras. Los datos de célula B activada se presentan como media  $\pm$  SEM (n = 3). Los datos de la concentración plasmática se presentan como media  $\pm$  SD (n = 3). Los datos se analizan vía ANOVA, seguido de la prueba de Dunnett frente al grupo (vehículo + anti-IgD). ## muestra p < 0,01 frente al grupo (vehículo + PBS); \*\* muestra p < 0,01 frente al grupo (vehículo + anti-IgD).

- 30 La Figura 2 muestra los efectos del compuesto 4 preparado en el ejemplo 1 sobre los volúmenes de la pata en ratas CIA Wistar. Los volúmenes de la pata trasera se midieron diariamente mediante un pletismómetro. Los datos de los volúmenes de la pata se presentan como media  $\pm$  SEM (n = 6 para grupo sin tratamiento, n = 8 para el resto de grupos), el resto de grupos son grupo de control de vehículo, grupos de compuesto 4 de dosis diferente (QD), y grupo de control positivo (QOD). El área bajo la curva (AUC) del hinchamiento medio de la pata se analiza mediante ANOVA de una vía usando el software estadístico Sigmastat, seguido de la prueba de Diferencia Significativa Mínima de Fisher (LSD), y se calculan los valores de p. ## muestra p < 0,01 frente al grupo sin tratamiento; \*\* muestra p < 0,01 frente al grupo de control de vehículo.

Definiciones

Como se usa en la presente solicitud, las siguientes palabras, frases y símbolos están destinadas generalmente a tener los significados como se exponen más abajo, excepto hasta el grado en el que el contexto en el que se usen indique otra cosa.

5 Un guión (“-”) que no esté entre dos letras o símbolos se usa para indicar un punto de unión para un sustituyente. Por ejemplo, -O(alquilo de C<sub>1-4</sub>) está unido a través de oxígeno. Sin embargo, cuando el punto de unión de un grupo es manifiesto para los expertos en la técnica, por ejemplo un sustituyente halo, el signo “-” se puede omitir.

Excepto que se indique claramente de otro modo, el uso de los términos “un”, “una”, y similares, se refiere a uno o más.

10 El término “alquilo”, como se usa aquí, se refiere a un radical hidrocarbonado saturado lineal o ramificado, y se escoge de aquel que contiene 1-6 átomos de carbono, y todavía incluso además tal como 1-4 átomos de carbono. Por ejemplo, “alquilo de C<sub>1-6</sub>” cae dentro del alcance de “alquilo”, y se refiere a un alquilo que contiene 1-6 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero no se limitan a, metilo (“Me”), etilo (“Et”), n-propilo (“n-Pr”), i-propilo (“i-Pr”), n-butilo (“n-Bu”), i-butilo (“i-Bu”), s-butilo (“s-Bu”) y t-butilo (“t-Bu”).

15 El término “alqueno”, como se usa aquí, se refiere a un radical hidrocarbonado lineal o ramificado, escogido de aquel que contiene uno o más, por ejemplo 1, 2, o 3, dobles enlaces C=C, y también escogido de aquel que contiene 2-10, tal como 2-6 átomos de carbono, y además tal como 2-4 átomos de carbono. Por ejemplo, “alqueno de C<sub>2-6</sub>” cae dentro del alcance de alqueno, y se refiere a un alqueno que contiene 2-6 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alqueno incluyen, pero no se limitan a, vinilo, 2-propeno, y 2-butenilo.

20 El término “alquino”, como se usa aquí, se refiere a un radical hidrocarbonado lineal o ramificado, escogido de aquel que contiene uno o más, por ejemplo 1, 2, o 3, triples enlaces C≡C, y también escogido de aquel que contiene 2-10 átomos de carbono, tal como 2-6 átomos de carbono, además tal como 2-4 átomos de carbono. Por ejemplo, “alquino de C<sub>2-6</sub>” se refiere a alquino que contiene 1 triple enlace C≡C y que también contiene 2-6 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquino incluyen, pero no se limitan a, etino, 2-propino, y 2-butino.

25 El término “halo”, como se usa aquí, incluye fluoro, cloro, bromo, y yodo, y el término “halógeno”, como se usa aquí, incluye flúor, cloro, bromo, y yodo.

30 El término “haloalquilo”, como se usa aquí, se refiere a un radical alquilo, como se define aquí, en el que uno o más, por ejemplo 1, 2, 3, 4, o 5, átomos de hidrógeno se sustituyen por un átomo de halógeno, siendo los átomos de halógeno iguales o diferentes entre sí. En ciertas realizaciones, el término “haloalquilo”, como se usa aquí, se refiere a un radical alquilo, como se define aquí, en el que dos o más, tal como 2, 3, 4, o 5 átomos de hidrógeno se sustituyen por átomos de halógeno, siendo los átomos de halógeno todos iguales. En otras realizaciones, el término “haloalquilo”, como se usa aquí, se refiere a un radical alquilo, como se define aquí, en el que dos o más átomos de hidrógeno, tal como 2, 3, 4, o 5 átomos de hidrógeno se sustituyen por átomos de halógeno, no siendo los átomos de halógeno todos iguales entre sí. Los ejemplos de grupos haloalquilo incluyen, pero no se limitan a, -CF<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, y similares.

35 El término “alcoxi”, como se usa aquí, se refiere a un grupo -O-alquilo, en el que el alquilo es como se define anteriormente. Los ejemplos de grupos alcoxi incluyen, pero no se limitan a, metoxi, etoxi, n-propiloxi, i-propiloxi, n-butiloxi, i-butiloxi, t-butiloxi, pentiloxi, y hexiloxi, incluyendo sus isómeros.

40 El término “cicloalquilo”, como se usa aquí, se refiere a un radical hidrocarbonado cíclico saturado o parcialmente insaturado que puede tener uno o más, tal como 1 o 2 anillos, y que también puede tener 3 a 12, tal como 3 a 8, y además tal como 3 a 6 átomos de carbono. Por ejemplo, “cicloalquilo de C<sub>3-8</sub>” se refiere a un cicloalquilo que contiene 3-8 átomos de carbono en el anillo. Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, y ciclooctilo.

45 El término “arilo”, como se usa aquí, se refiere a un radical hidrocarbonado carbocíclico de un anillo monocíclico o anillos condensados que contiene 6-12 átomos de carbono anulares, en el que al menos un anillo es aromático y ninguno de los otros anillos es heteroarilo como se define más abajo, y el punto de unión puede ser en el anillo aromático o en los otros anillos. Los ejemplos de grupos arilo incluyen, pero no se limitan a, fenilo, naftalenilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftalenilo, indenilo, indanilo, azuleno, tal como fenilo y naftalenilo.

Como se usa aquí, “arilo” o “aromático” sigue la regla de Hückel, en la que el número de electrones  $\pi$  es igual a  $4n+2$ , en el que  $n$  es cero o cualquier número entero positivo hasta 6.

50 El término “heterociclilo” o “heterocíclico” se refiere aquí a un anillo escogido de anillos saturados o parcialmente insaturados, monocíclicos, bicíclicos y tricíclicos, de 4 a 12 miembros, que comprenden al menos un átomo de carbono además de al menos un heteroátomo, tal como de 1-4 heteroátomos, además tal como de 1-3, o además tal como 1 o 2, heteroátomos, escogidos, por ejemplo, de O, S, y N. El punto de unión del heterociclilo puede estar en el heteroátomo o en el carbono. “Heterociclilo” o “heterocíclico” también se refiere a un anillo monocíclico que contiene al menos un heteroátomo escogido de O, S, y N, o anillos condensados en los que, en el caso de anillos condensados, al menos un anillo contiene al menos un heteroátomo escogido de O, S, y N y ninguno de los otros anillos es heteroarilo o arilo, y el punto de unión puede estar en el anillo heterocíclico o en los otros anillos.

El término "heteroarilo", como se usa aquí, se refiere a

radical hidrocarbonado aromático monocíclico que tiene 5, 6 o 7 átomos anulares, preferiblemente que tiene 6 átomos anulares, y que contiene uno o más, por ejemplo 1, 2 o 3, tal como 1 o 2 heteroátomos escogidos independientemente de N, O, y S (tal como N) en el anillo, siendo los átomos anulares restantes carbono; y

- 5 radical hidrocarbonado aromático bicíclico que tiene 9 o 10 átomos anulares, y que contiene uno o más, por ejemplo 1, 2, 3 o 4, tal como 1 o 2 heteroátomos escogidos independientemente de N, O, y S (tal como N) en los anillos, siendo los átomos anulares restantes carbono, en el que al menos uno de los anillos es aromático. Por ejemplo, el heteroarilo bicíclico incluye un anillo aromático heterocíclico de 5 a 6 miembros condensado a un anillo de cicloalquilo de 5 a 6 miembros, anillo heterocíclico, o anillo arílico, en el que el punto de unión
- 10 puede estar en el anillo heteroaromático o en el anillo cicloalquílico/anillo heterocíclico/anillo arílico.

Cuando el número total de átomos S y O en el grupo heteroarílico supera 1, esos heteroátomos no están adyacentes entre sí.

El grupo heteroarilo también incluye aquellos en los que el heteroátomo de N aparece como N-óxido, tal como N-óxidos de pirimidinilo.

- 15 En algunas realizaciones, el "heteroarilo", en el que el heteroátomo o heteroátomos en el anillo es un átomo o átomos de N, se define aquí como heteroarilo que contiene nitrógeno. El grupo heteroarílico que contiene nitrógeno también incluye aquellos en los que el heteroátomo de N aparece como N-óxido, tal como N-óxidos de piridilo.

- Los ejemplos del grupo heteroarilo incluyen, pero no se limitan a, piridilo, N-óxido de piridilo; pirazinilo; pirimidinilo; pirazolilo; imidazolilo; oxazolilo; isoxazolilo; tiazolilo; isotiazolilo; tiadiazolilo; tetrazolilo; triazolilo; tienilo; furilo; piranilo; pirrolilo; piridazinilo; benzo[d]tiazolilo, bezodioxolilo, tal como benzo[d][1,3]dioxolilo; benzoxazolilo, tal como benzo[d]oxazolilo; imidazopiridilo, tal como imidazo[1,2-a]piridilo; triazolopiridilo, tal como [1,2,4]triazolo[4,3-a]piridilo y [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridilo; indazolilo, 2H-indazolilo; pirrolopirimidinilo, tal como pirrolo[3,4-d]pirimidinilo, 7H-pirrolo[2,3-d]pirimidinilo; pirazolopirimidinilo, tal como pirazolo[1,5-a]pirimidinilo; tetrazolopiridilo, tal como tetrazolo[1,5-a]piridilo; benzotienilo; benzofurilo; benzoimidazolinilo; indolilo; indolinilo; purinilo, tal como 9H-purinilo y 7H-purinilo; quinolinilo, isoquinolinilo, 1,2,3,4-tetrahydroquinolinilo y 5,6,7,8-tetrahydroisoquinolinilo.
- 20
- 25

Los ejemplos del grupo heteroarilo que contiene nitrógeno incluyen, pero no se limitan a, pirrolilo; pirazolilo; imidazolilo; piridilo; pirazinilo; pirimidinilo, N-óxido de pirimidinilo; piridazinilo; pirrolopirimidinil, tal como pirrolo[3,4-d]pirimidinilo, 7H-pirrolo[2,3-d]pirimidinilo; purinilo, tal como 9H-purinilo y 7H-purinilo; quinolinilo; indolilo; e indazolilo.

"Hidroxilo", como se usa aquí, se refiere al radical -OH.

- 30 "Mercapto", como se usa aquí, se refiere al radical -SH.

"Oxo", como se usa aquí, se refiere al radical =O.

"Carboxilo", como se usa aquí, se refiere al radical -C(O)-OH.

"Ciano", como se usa aquí, se refiere al radical -CN.

- 35 Cuando las estructuras contienen un asterisco "\*" como se describe aquí, los compuestos representados por las estructuras son compuestos quirales, es decir, los compuestos están en la configuración R o configuración S. La configuración de los compuestos se puede determinar usando una variedad de técnicas analíticas, por ejemplo cristalografía de rayos X de monocristal y/o polarimetría óptica, según protocolos habituales por aquellos de pericia normal en la técnica.

- 40 El término "opcional" u "opcionalmente", como se usa aquí, significa que el patrón de sustitución, suceso o circunstancia descritos subsiguientemente, pueden ocurrir o no, y que la descripción incluye casos en los que ocurre el patrón de sustitución y casos en los que no. Por ejemplo, "alquilo opcionalmente sustituido" engloba tanto "alquilo no sustituido" como "alquilo sustituido", como se define aquí. Se entenderá por aquellos expertos en la técnica, con respecto a cualquier grupo que contenga uno o más sustituyentes, que tales grupos no están destinados a introducir ninguna sustitución o patrones de sustitución que sean estéricamente impracticables, químicamente incorrectos, sintéticamente no factibles y/o inherentemente inestables.
- 45

- El término "sustituido" o "sustituido con...", como se usa aquí, significa que uno o más hidrógenos en el átomo o grupo designado se sustituyen por una o más selecciones del grupo indicado de sustituyentes, con la condición de que no se exceda la valencia normal del átomo designado. Cuando un sustituyente es oxo (es decir, =O), entonces se sustituyen 2 hidrógenos en un solo átomo mediante el oxo. Son permisibles combinaciones de sustituyentes y/o variables solamente si tales combinaciones dan como resultado un compuesto químicamente correcto y estable. Un compuesto químicamente correcto y estable significa que implica un compuesto que es suficientemente robusto para sobrevivir un aislamiento suficiente de una mezcla de reacción para ser capaz de identificar la estructura química del compuesto, y también suficientemente robusto para permitir la formulación subsiguiente como un agente que tiene al menos una utilidad práctica.
- 50

Excepto que se especifique de otro modo, los sustituyentes se nombran en la estructura central. Por ejemplo, se ha de entender que cuando se enumera (cicloalquil)alquilo como un posible sustituyente, el punto de unión de este sustituyente a la estructura central está en la porción alquílica.

5 La expresión "sustituido con uno o más sustituyentes", como se usa aquí, significa que uno o más hidrógenos en el átomo o grupo designado se sustituye independientemente por una o más selecciones del grupo indicado de sustituyentes. En algunas realizaciones, "sustituido con uno o más sustituyentes" significa que el átomo o grupo designado está sustituido con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes escogidos independientemente del grupo indicado de sustituyentes.

10 Se apreciará por la persona experta en la técnica ("POSITA") que algunos de los compuestos de fórmula (I) pueden contener uno o más centros quirales, y por lo tanto pueden existir en dos o más formas estereoisoméricas. Los racematos de estos isómeros, los isómeros individuales y las mezclas enriquecidas en un enantiómero, así como los diastereómeros cuando hay dos centros quirales, y las mezclas parcialmente enriquecidas con diastereómeros específicos están dentro del alcance de la presente invención. Se apreciará además por la POSITA que la presente invención incluye todos los estereoisómeros individuales (por ejemplo enantiómeros), mezclas racémicas o mezclas  
15 parcialmente resueltas de los compuestos de fórmula (I), y, cuando sea apropiado, las formas tautoméricas individuales de los mismos.

En otras palabras, en algunas realizaciones, la presente invención proporciona compuestos de diversas purezas estereoisoméricas, es decir, pureza diastereomérica o enantiomérica, con diversos "ee" o "de". En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula (I) (por ejemplo, como se describe aquí) tiene una pureza enantiomérica de al  
20 menos 60% ee (por ejemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5%, 99,9% ee, o cualesquiera intervalos entre esos valores enumerados). En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula (I) (por ejemplo, como se describe aquí) tiene una pureza enantiomérica de más de 99,9% ee, extendiéndose hasta 100% ee. En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula (I) (por ejemplo, como se describe aquí) tiene una pureza diastereomérica de al menos 60% de (por ejemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%,  
25 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5%, 99,9% de, o cualesquiera intervalos entre esos valores enumerados). En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula (I) (por ejemplo, como se describe aquí) tiene una pureza diastereomérica de más de 99,9% de.

La expresión "exceso enantiomérico" o "ee" designa cuanta cantidad está presente de un enantiómero en comparación con el otro. Para una mezcla de enantiómeros R y S, el porcentaje de exceso enantiomérico se define como  $|R - S| \cdot 100$ , en el que R y S son los moles respectivos o fracciones en peso de los enantiómeros en una mezcla, de manera que  $R + S = 1$ . Con conocimiento de la rotación óptica de una sustancia quiral, el porcentaje de exceso enantiomérico se define como  $([\alpha]_{\text{obs}}/[\alpha]_{\text{max}}) \cdot 100$ , en el que  $[\alpha]_{\text{obs}}$  es la rotación óptica de la mezcla de enantiómeros, y  $[\alpha]_{\text{max}}$  es la rotación óptica del enantiómero puro.  
30

La expresión "exceso diastereomérico" o "de" designa cuanta cantidad está presente de un diastereómero en comparación con el otro, y se define por analogía con el exceso enantiomérico. De este modo, para una mezcla de diastereómeros, D1 y D2, el porcentaje de exceso diastereomérico se define como  $|D1 - D2| \cdot 100$ , en el que D1 y D2 son los moles respectivos o fracciones en peso de diastereómeros en una mezcla, de manera que  $D1 + D2 = 1$ .  
35

La determinación del exceso diastereomérico y/o enantiomérico es posible usando una variedad de técnicas analíticas, incluyendo espectroscopía de RMN, cromatografía en columna quiral y/o polarimetría óptica, según protocolos habituales familiares para la POSITA.  
40

Los racematos se pueden usar como tal, o se pueden resolver en sus isómeros individuales. La resolución puede dar compuestos estereoquímicamente puros, o mezclas enriquecidas en uno o más isómeros. Los métodos para la separación de isómeros son bien conocidos (véase Allinger N. L. y Eliel E. L. en "Topics in Stereochemistry", Vol. 6, Wiley Interscience, 1971), e incluyen métodos físicos tales como cromatografía, que usa un adsorbente quiral. Los isómeros individuales se pueden preparar en forma quiral a partir de precursores quirales. Como alternativa, los isómeros individuales se pueden separar químicamente de una mezcla al formar sales diastereoméricas con un ácido quiral, tal como los enantiómeros individuales de ácido 10-canfosulfónico, ácido canfórico, ácido alfa-bromocanfórico, ácido tartárico, ácido diacetiltartárico, ácido málico, ácido pirrolidon-5-carboxílico, y similares, cristalizando de forma fraccionada las sales, y liberando entonces una o ambas de las bases resueltas, opcionalmente repitiendo el procedimiento, para obtener ya sea una o ambas sustancialmente libre de la otra; es decir, en una forma que tiene una pureza óptica de, por ejemplo, al menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 99,5% en peso del estereoisómero deseado. Como alternativa, los racematos se pueden enlazar covalentemente a un compuesto quiral (auxiliar) para producir diastereómeros que se pueden separar mediante cromatografía o mediante cristalización fraccionada, tiempo después del cual el auxiliar quiral se elimina químicamente para dar los enantiómeros puros, como es conocido por la POSITA.  
45  
50  
55

También se proporciona una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de Fórmula (I), tal como las descritas más abajo, y tal como una sal farmacéuticamente aceptable de los compuestos específicos ejemplificados aquí, y métodos para usar tales sales.

Una "sal farmacéuticamente aceptable" pretende significar una sal de un ácido o base libre de un compuesto de Fórmula (I) que no es tóxica, es biológicamente tolerable, o es de otro modo biológicamente adecuada para la administración al sujeto. Para ejemplos, véanse, generalmente, S. M. Berge, et al., "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci., 1977, 66:1-19, y Handbook of Pharmaceutical Salts, Properties, Selection, and Use, Stahl and Wermuth, Eds., Wiley-VCH and VHCA, Zurich, 2002.

"Sal farmacéuticamente aceptable" incluye, pero no se limita a, sales de adición de ácidos formadas mediante el compuesto de fórmula (I) con un ácido inorgánico, tal como hidrocloreuro, hidrobromuro, carbonato, bicarbonato, fosfato, sulfato, sulfito, nitrato y similares; así como con un ácido orgánico, tal como formiato, acetato, malato, maleato, fumarato, tartrato, succinato, citrato, lactato, metanosulfonato, p-toluenosulfonato, 2-hidroxietilsulfonato, benzoato, salicilato, estearato, y sales con un ácido alcano-dicarboxílico de fórmula  $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_n-\text{COOH}$ , en la que n es 0-4, y similares. También, "sal farmacéuticamente aceptable" incluye sales de adición de bases formadas mediante el compuesto de fórmula (I) que porta un resto ácido con cationes farmacéuticamente aceptables, por ejemplo sodio, potasio, calcio, aluminio, litio, y amonio. La relación molar del compuesto de fórmula (I) al ácido o al catión en la sal farmacéuticamente aceptable obtenida incluye, pero no se limita a, 1:1, 1:2, 1:3, y 1:4.

Además, si un compuesto descrito aquí se obtiene como una sal de adición de ácidos, la base libre se puede obtener basificando una disolución de la sal de adición de ácidos. Contrariamente, si el producto es una base libre, una sal de adición de ácidos, particularmente una sal de adición de ácidos farmacéuticamente aceptable, se puede producir disolviendo la base libre en un disolvente adecuado, y tratando la disolución con un ácido, según procedimientos convencionales para preparar sales de adición de ácidos a partir de compuestos de bases. La POSITA reconocerá diversas metodologías sintéticas que se pueden usar sin experimentación excesiva para preparar sales de adición de ácidos no tóxicas farmacéuticamente aceptables.

El término "solvatos" significa formas de adición de disolvente que contienen cantidades estequiométricas o no estequiométricas de disolvente. Algunos compuestos tienen tendencia a atrapar una relación molar fija de moléculas de disolvente en el estado sólido, formando así un solvato. Si el disolvente es agua, el solvato formado es un hidrato, cuando el disolvente es alcohol, el solvato formado es un alcoholato. Los hidratos se forman mediante la combinación de una o más moléculas de agua con una de las sustancias en la que el agua retiene su estado molecular como  $\text{H}_2\text{O}$ , siendo capaz tal combinación de formar uno o más hidratos, por ejemplo hemihidratos, monohidrato, y dihidrato, así como hidratos variables.

Como se usa aquí, los términos "grupo", "radical" y "resto" son sinónimos, y están destinados a indicar grupos funcionales o fragmentos de moléculas que se pueden unir a otros fragmentos de moléculas.

La expresión "ingrediente activo" se usa para indicar una sustancia química que tiene actividad biológica. En algunas realizaciones, un "ingrediente activo" es una sustancia química que tiene utilidad farmacéutica. La actividad farmacéutica práctica en los Estados Unidos de América se puede establecer mediante ensayos preclínicos apropiados, ya sea in vitro o in vivo. La actividad farmacéutica suficiente para ser aceptada por una agencia normativa, tal como la FDA en los Estados Unidos de América, es un estándar mayor que el ensayo preclínico. Tal estándar mayor de actividad farmacéutica, cuyo éxito no se puede esperar generalmente de forma razonable a partir de los resultados preclínicos, se puede establecer mediante ensayos clínicos controlados, aleatorizados, bienmascarados, apropiados y con éxito, en seres humanos.

Los términos "tratando", "tratar", o "tratamiento" de una enfermedad o trastorno, en el contexto de lograr un beneficio terapéutico, se refieren a la administración de una o más sustancias farmacéuticas, especialmente un compuesto de fórmula (I) y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo descritos aquí, a un sujeto, tal como un sujeto humano, que tiene la enfermedad o trastorno, o tiene un síntoma de una enfermedad o trastorno, o tiene una predisposición a una enfermedad o trastorno, con el propósito de curar, sanar, aliviar, aminorar, alterar, remediar, mejorar, o afectar la enfermedad o trastorno, los síntomas de la enfermedad o trastorno, o la predisposición a la enfermedad o trastornos. En algunas realizaciones, la enfermedad o trastorno es cáncer.

Las expresiones "tratando", "poniendo en contacto" y "haciendo reaccionar", en el contexto de una reacción química, significan añadir o mezclar dos o más reactivos en condiciones apropiadas para producir el producto indicado y/o deseado. Se debería apreciar que la reacción que produce el producto indicado y/o deseado puede no resultar necesariamente de forma directa de la combinación de dos reactivos que se añadieron inicialmente, es decir, puede haber uno o más intermedios que se producen en la mezcla que finalmente conducen a la formación del producto indicado y/o deseado.

La expresión "cantidad eficaz", como se usa aquí, se refiere a una cantidad o dosis de un agente inhibidor de  $\text{PI}_3\text{K}$  suficiente para provocar generalmente un beneficio terapéutico en pacientes que necesitan tratamiento para una enfermedad o trastorno mediada por la actividad de  $\text{PI}_3\text{K}$ . Las cantidades o dosis eficaces del ingrediente activo de la presente descripción se pueden averiguar mediante métodos tal como formación de modelos, estudios de escala de la dosis, o ensayos clínicos, y teniendo en cuenta factores, por ejemplo el modo o vía de administración o suministro de fármaco, la farmacocinética del agente, la gravedad y curso de la enfermedad o trastorno, la terapia previa o que está llevando el sujeto, el estado de salud del sujeto y la respuesta a fármacos, y el juicio del médico que atiende. Dicho esto, averiguar una dosis eficaz no es predecible generalmente en los Estados Unidos de América a partir de la

experimentación preclínica. De hecho, las dosificaciones pueden ser suficientemente impredecibles de manera que se desarrollan nuevos regímenes de dosificación impredecible tras las dosificaciones usadas originalmente en ensayos clínicos aleatorizados, bienmascarados, controlados.

5 Una dosis ejemplar está en el intervalo de alrededor de 0,0001 a alrededor de 200 mg de agente activo por kg de peso corporal del sujeto por día, tal como de alrededor de 0,001 a 100 mg/kg/día, o alrededor de 0,01 a 35 mg/kg/día, o alrededor de 0,1 a 10 mg/kg por día, en unidades de dosificación individuales o divididas (por ejemplo, BID, TID, QID). Para un ser humano de 70 kg, un intervalo ilustrativo para una cantidad de dosificación adecuada es de alrededor de 0,05 a alrededor de 7 g/día, o alrededor de 0,2 a alrededor de 5 g/día. Una vez que se ha producido la mejora de la enfermedad o trastorno del paciente, la dosis se puede ajustar para el tratamiento de mantenimiento. Por ejemplo, la dosificación o la frecuencia de administración, o ambas, se pueden reducir como una función de los síntomas, hasta un nivel en el que se mantenga el efecto terapéutico deseado. Por supuesto, si los síntomas se han aliviado hasta un nivel apropiado, el tratamiento puede cesar. Sin embargo, los pacientes pueden requerir un tratamiento intermitente sobre una base a largo plazo con cualquier recidiva de los síntomas.

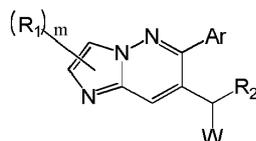
15 El término "inhibición" o "inhibiendo" indica una disminución en la actividad del valor inicial de una actividad o proceso biológico. La expresión "inhibición de la actividad de PI<sub>3</sub>K" es una actividad farmacéutica práctica para los fines de esta descripción, y se refiere a una disminución en la actividad de PI<sub>3</sub>K como una respuesta directa o indirecta a la presencia del compuesto de fórmula (I) y/o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo descritos aquí, con respecto a la actividad de PI<sub>3</sub>K en ausencia del compuesto de fórmula (I) y/o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo. La disminución en la actividad puede ser debida a la interacción directa del compuesto de fórmula (I) y/o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo descritos aquí con PI<sub>3</sub>K, o debido a la interacción del compuesto de fórmula (I) y/o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo descritos aquí con uno o más factores adicionales que a su vez afectan a la actividad de PI<sub>3</sub>K. Por ejemplo, la presencia del compuesto de fórmula (I) y/o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo descritos aquí, puede disminuir la actividad de PI<sub>3</sub>K al unirse directamente a la PI<sub>3</sub>K, provocando (directa o indirectamente) que otro factor disminuya la actividad de PI<sub>3</sub>K, o disminuyendo (directa o indirectamente) la cantidad de PI<sub>3</sub>K presente en la célula u organismo.

25 El término "sujeto", como se usa aquí, significa mamíferos y no mamíferos. Mamíferos significa cualquier miembro de la clase de los mamíferos, incluyendo, pero sin limitarse a, seres humanos; primates no humanos tales como chimpancés y otros simios y especies de mono; animales de granja tales como ganado vacuno, caballos, ovejas, cabras, y cerdos; animales domésticos tales como conejos, perros, y gatos; animales de laboratorio que incluyen roedores, tales como ratas, ratones, y cobayas; y similares. Los ejemplos de no mamíferos incluyen, pero no se limitan a, pájaros, y similares. El término "sujeto" no representa una edad o sexo particular. En algunas realizaciones, el sujeto es un ser humano.

En general, la expresión "alrededor de" se usa aquí para modificar un valor numérico por encima y por debajo del valor señalado, en una varianza de 20%.

35 Los términos técnicos y científicos usados aquí y no definidos específicamente tienen el significado entendido habitualmente por la POSITA a la que pertenece la presente descripción.

Según un aspecto, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I):



(I)

40 y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y/o solvatos, mezcla racémica, enantiómeros, diastereómeros, y tautómeros del mismo, en la que

Ar es

arilo, dicho arilo es un radical hidrocarbonado carbocíclico de un anillo monocíclico o anillos condensados que contienen 6-12 átomos de carbono anulares, en el que al menos un anillo es aromático y ninguno de los otros anillos es heteroarilo;

45 o heteroarilo, dicho heteroarilo es un radical hidrocarbonado aromático monocíclico que tiene 5, 6 o 7 átomos anulares, y que contiene 1 o 2 heteroátomos escogidos independientemente de N, O, y S en el anillo, siendo los átomos anulares restantes carbono; o un radical hidrocarbonado aromático bicíclico que tiene 9 o 10 átomos anulares, y que contiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos escogidos independientemente de N, O, y S en los anillos, siendo los átomos anulares restantes carbono, en el que al menos uno de los anillos es aromático; cuando el número total de átomos de S y O en el grupo heteroarílico excede 1, esos heteroátomos no están adyacentes

50

entre sí, y dicho grupo heteroarílico también incluye aquellos en los que el heteroátomo de N aparece como N-óxido;

cada uno de dicho arilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos escogidos de deuterio, halo, -CN, -OH, -SH, alquilo de C<sub>1-6</sub>, haloalquilo de C<sub>1-6</sub>, -(alquilo C<sub>1-6</sub>)OH, y -S(O)<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1-6</sub>);

5 W se escoge de heteroarilo y -N(R<sub>3</sub>)heteroarilo, en el que dicho heteroarilo es un radical hidrocarbonado aromático monocíclico que contiene nitrógeno que tiene 5, 6 o 7 átomos anulares, y que contiene 1 o 2 heteroátomos, en el que el heteroátomo o heteroátomos son átomos de nitrógeno, siendo los átomos anulares restantes carbono; o un radical hidrocarbonado aromático bicíclico que contiene nitrógeno que tiene 9 o 10 átomos anulares, y que contiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos, en el que el heteroátomo o heteroátomos son átomos de nitrógeno, siendo los átomos anulares restantes carbono, en el que al menos uno de los anillos es aromático;

10 y dicho grupo heteroarilo también incluye aquellos en los que el heteroátomo de N aparece como N-óxido, y dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos escogidos de halo, -CN, -OH, -SH, alquilo de C<sub>1-6</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo de C<sub>1-6</sub>), -N(alquilo de C<sub>1-6</sub>)(alquilo de C<sub>1-6</sub>), -COOH, -C(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)NH(alquilo de C<sub>1-6</sub>), -C(O)N(alquilo de C<sub>1-6</sub>)(alquilo de C<sub>1-6</sub>), fenilo, y heteroarilo de 5 o 6 miembros; en el que dicho heteroarilo de 5 o 6 miembros es un radical hidrocarbonado aromático monocíclico que tiene 5 o 6 átomos anulares, y que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos escogidos independientemente de N, O, y S en el anillo, siendo los átomos anulares restantes carbono; cuando el número total de átomos de S y de O en el grupo heteroarílico excede 1, esos heteroátomos no están adyacentes entre sí, y cada uno de dicho fenilo o de dicho heteroarilo de 5 o 6 miembros como sustituyente de W está opcionalmente sustituido con uno o más grupos escogidos de halo, -

20 OH, -SH, alquilo de C<sub>1-6</sub>, y -O(alquilo de C<sub>1-6</sub>);

R<sub>1</sub> se escoge independientemente de H, halo, y alquilo de C<sub>1-6</sub>;

R<sub>2</sub> se escoge de alquilo de C<sub>1-6</sub>;

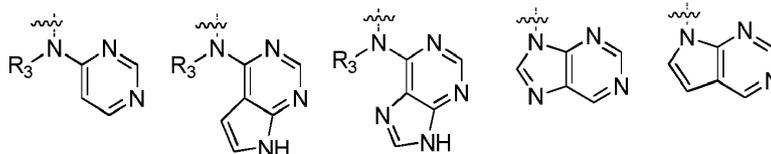
R<sub>3</sub> es H o alquilo de C<sub>1-6</sub>;

m es 1 o 2.

25 En algunas realizaciones del compuesto de fórmula (I), W se escoge de heteroarilo que contiene nitrógeno o heteroarilo que contiene nitrógeno de -N(R<sub>3</sub>), en el que dicho heteroarilo que contiene nitrógeno se selecciona del grupo que consiste en pirimidinilo, pirrolopirimidinilo y purinilo, y está opcionalmente sustituido con uno o más grupos escogidos de fluoro, cloro, bromo, -CN, -OH, -SH, alquilo de C<sub>1-6</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo de C<sub>1-6</sub>), -N(alquilo de C<sub>1-6</sub>)(alquilo de C<sub>1-6</sub>), -COOH, -C(O)NH<sub>2</sub>, fenilo, y heteroarilo de 5 o 6 miembros; en el que cada uno de dicho fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros como sustituyente de W está opcionalmente sustituido con uno o más grupos escogidos de halo, -OH,

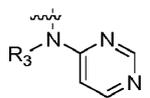
30 alquilo de C<sub>1-6</sub>, y -O(alquilo de C<sub>1-6</sub>).

En algunas realizaciones del compuesto de fórmula (I), W se escoge de



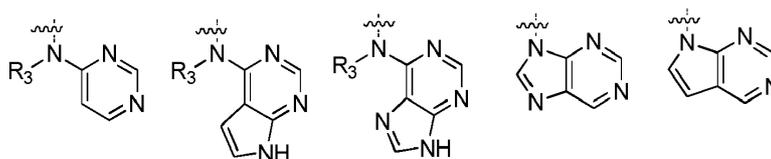
35 cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más grupos escogidos de fluoro, cloro, bromo, -CN, -OH, -SH, alquilo de C<sub>1-6</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo de C<sub>1-6</sub>), -N(alquilo de C<sub>1-6</sub>)(alquilo de C<sub>1-6</sub>), -COOH, -C(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)NH(alquilo de C<sub>1-6</sub>), fenilo, y heteroarilo de 5 o 6 miembros; en el que cada uno de dicho fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros como sustituyente de W está opcionalmente sustituido con uno o más grupos escogidos de halo, -OH, alquilo de C<sub>1-6</sub> y -O(alquilo de C<sub>1-6</sub>).

En algunas realizaciones del compuesto de fórmula (I), W es



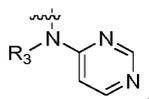
40 que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos escogidos de fluoro, cloro, bromo, -CN, -OH, -SH, alquilo de C<sub>1-6</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo de C<sub>1-6</sub>), -N(alquilo de C<sub>1-6</sub>)(alquilo de C<sub>1-6</sub>), -COOH, -C(O)NH<sub>2</sub>, fenilo, y heteroarilo de 5 o 6 miembros; en el que cada uno de dicho fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros como sustituyente de W está opcionalmente sustituido con uno o más grupos escogidos de halo, -OH, alquilo de C<sub>1-6</sub> y -O(alquilo de C<sub>1-6</sub>).

45 En algunas realizaciones del compuesto de fórmula (I), W se escoge de



5 cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más grupos escogidos de cloro, -CN, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo de C<sub>1-6</sub>), -COOH, -C(O)NH<sub>2</sub>, fenilo, piridilo, oxadiazolilo, pirazolilo, y tetrazolilo; en el que cada uno de dicho fenilo, piridilo, oxadiazolilo, pirazolilo, o tetrazolilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos escogidos de halo, -OH, alquilo de C<sub>1-6</sub>, y -O(alquilo de C<sub>1-6</sub>).

En algunas realizaciones del compuesto de fórmula (I), W es



10 que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos escogidos de cloro, -CN, -NH<sub>2</sub>, NH(alquilo de C<sub>1-6</sub>), -COOH, -C(O)NH<sub>2</sub>, fenilo, piridilo, oxadiazolilo, pirazolilo, y tetrazolilo; en el que cada uno de dicho fenilo, piridilo, oxadiazolilo, pirazolilo, o tetrazolilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos escogidos de halo, -OH, alquilo de C<sub>1-6</sub>, y -O(alquilo de C<sub>1-6</sub>).

15 En algunas realizaciones del compuesto de fórmula (I), Ar se escoge de fenilo, naftilo, piridilo, pirazolilo, quinolilo, tienilo, benzotiazolilo, indolilo, y 2,3-dihidro-1,4-benzodioxinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más grupos escogidos de deuterio, halo, -CN, alquilo de C<sub>1-6</sub>, -(alquilo de C<sub>1-6</sub>)OH, haloalquilo de C<sub>1-6</sub>, o -S(O)<sub>2</sub>(alquilo de C<sub>1-6</sub>).

En algunas realizaciones del compuesto de fórmula (I), Ar es fenilo o piridilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más grupos escogidos de halo, -CN, y haloalquilo de C<sub>1-6</sub>.

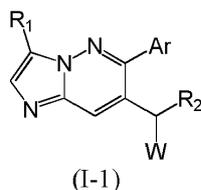
En algunas realizaciones del compuesto de fórmula (I), Ar es fenilo o piridilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más halo, tal como está opcionalmente sustituido con uno o más fluro.

20 En algunas realizaciones del compuesto de fórmula (I), R<sub>2</sub> es alquilo de C<sub>1-4</sub>, además tal como metilo y etilo.

En algunas realizaciones del compuesto de fórmula (I), R<sub>3</sub> es H.

En algunas realizaciones del compuesto de fórmula (I), m es 1.

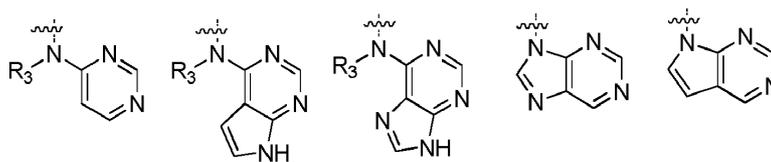
En algunas realizaciones del compuesto de fórmula (I), la fórmula (I) es la fórmula (I-1),



25 En algunas realizaciones del compuesto de fórmula (I-1), W se escoge de heteroarilo que contiene nitrógeno o heteroarilo que contiene nitrógeno de -N(R<sub>3</sub>), en el que dicho heteroarilo que contiene nitrógeno es un radical hidrocarbonado aromático monocíclico que tiene 6 átomos anulares, y que contiene 1 o 2 heteroátomos N en el anillo, siendo los átomos anulares restantes carbono, o un radical hidrocarbonado aromático bicíclico que tiene 9 átomos anulares, y que contiene 3 o 4 heteroátomos N en los anillos, siendo los átomos anulares restantes carbono, en el que al menos uno de los anillos es aromático, y dicho heteroarilo que contiene nitrógeno está opcionalmente sustituido con uno o más grupos escogidos de fluro, cloro, bromo, -CN, -OH, -SH, alquilo de C<sub>1-6</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo de C<sub>1-6</sub>), -N(alquilo de C<sub>1-6</sub>)(alquilo de C<sub>1-6</sub>), fenilo, y heteroarilo de 5 o 6 miembros seleccionado del grupo que consiste en piridilo, pirazolilo y tetrazolilo.

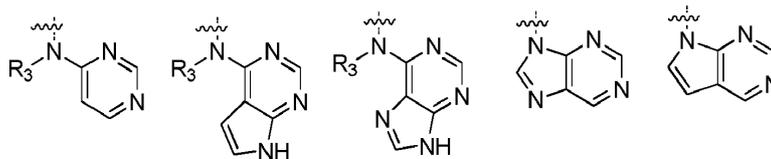
30 En algunas realizaciones del compuesto de fórmula (I-1), dicho heteroarilo que contiene nitrógeno se escoge de pirimidinilo, pirrolopirimidinilo, y purinilo.

En algunas realizaciones del compuesto de fórmula (I-1), W se escoge de



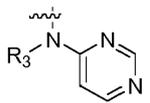
cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más grupos escogidos de fluoro, cloro, bromo, -CN, -OH, -SH, alquilo de C<sub>1-6</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo de C<sub>1-6</sub>), -N(alquilo de C<sub>1-6</sub>)(alquilo de C<sub>1-6</sub>), fenilo, y heteroarilo de 5 o 6 miembros.

- 5 En algunas realizaciones del compuesto de fórmula (I-1), W se escoge de



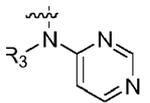
cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más grupos escogidos de -CN, -NH<sub>2</sub>, y tetrazolilo.

En algunas realizaciones del compuesto de fórmula (I-1), W es



- 10 que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos escogidos de fluoro, cloro, bromo, -CN, -OH, -SH, alquilo de C<sub>1-6</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo de C<sub>1-6</sub>), -N(alquilo de C<sub>1-6</sub>)(alquilo de C<sub>1-6</sub>), fenilo, y heteroarilo de 5 o 6 miembros seleccionado del grupo que consiste en piridilo, pirazolilo y tetrazolilo.

En algunas realizaciones del compuesto de fórmula (I-1), W es



- 15 que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos escogidos de -CN, -NH<sub>2</sub>, y tetrazolilo.

En algunas realizaciones del compuesto de fórmula (I-1), Ar se escoge de fenilo, naftilo, piridilo, pirazolilo, quinolilo, tienilo, benzotiazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más grupos escogidos de halo, -CN, alquilo de C<sub>1-6</sub>, -(alquilo de C<sub>1-6</sub>)OH, y haloalquilo de C<sub>1-6</sub>.

- 20 También se proporciona un compuesto escogido de los Compuestos 1-9 y 11-82, como se numeran en la sección experimental, y/o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En otro aspecto, se proporciona una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de fórmula (I) (por ejemplo, cualquiera de los compuestos descritos aquí) y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable (por ejemplo, un vehículo farmacéuticamente aceptable).

- 25 En otro aspecto, se proporciona un uso de un compuesto de fórmula (I) (por ejemplo, cualquiera de los compuestos descritos aquí) y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo descritos aquí, para tratar una enfermedad sensible a la inhibición de PI<sub>3</sub>K al inhibir dicha PI<sub>3</sub>K en dicho sujeto.

En otro aspecto, se proporciona un uso de un compuesto de fórmula (I) (por ejemplo, cualquiera de los compuestos descritos aquí) y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo descritos aquí, en la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad sensible a la inhibición de PI<sub>3</sub>K.

- 30 En algunas realizaciones, dicha enfermedad sensible a la inhibición de PI<sub>3</sub>K es una enfermedad inflamatoria, una enfermedad autoinmune, o un cáncer.

En algunas realizaciones, dicha enfermedad inflamatoria o enfermedad autoinmune se escoge de artritis reumatoide, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), rinitis alérgica, asma, lupus, lupus eritematoso sistémico, psoriasis, y esclerosis múltiple.

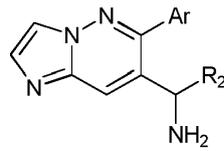
En algunas realizaciones, dicho cáncer es un tumor sólido o neoplasia hematológica escogida de leucemia, mieloma múltiple (MM), y linfoma.

En algunas realizaciones, dicha leucemia se escoge de leucemia linfocítica aguda (ALL), leucemia mieloide aguda (AML), leucemia linfocítica crónica (CLL), y leucemia mielogenosa crónica (CML).

- 5 En algunas realizaciones, dicho linfoma se escoge de linfoma de Hodgkin, linfoma no de Hodgkin (NHL), linfoma de células del manto (MCL), linfoma folicular, linfoma de células B, linfoma de células T, y linfoma de células B grandes difuso (DLBCL).

En otro aspecto, se proporciona un compuesto de fórmula (II) y/o una sal del mismo, y/o una mezcla racémica o enantiómero del mismo, que se pueden usar en la fabricación de compuestos de fórmula (I) (por ejemplo, cualquiera de los compuestos descritos aquí),

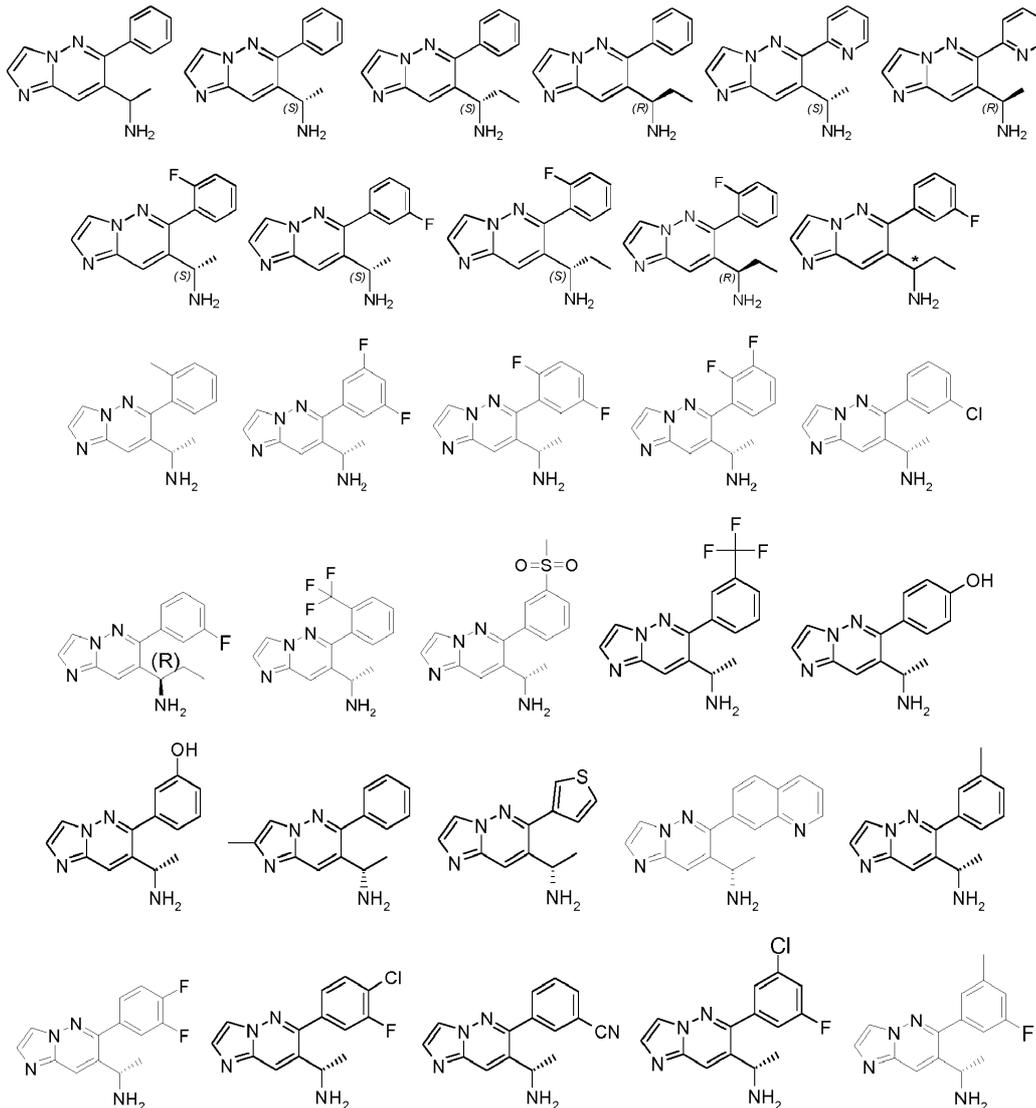
10



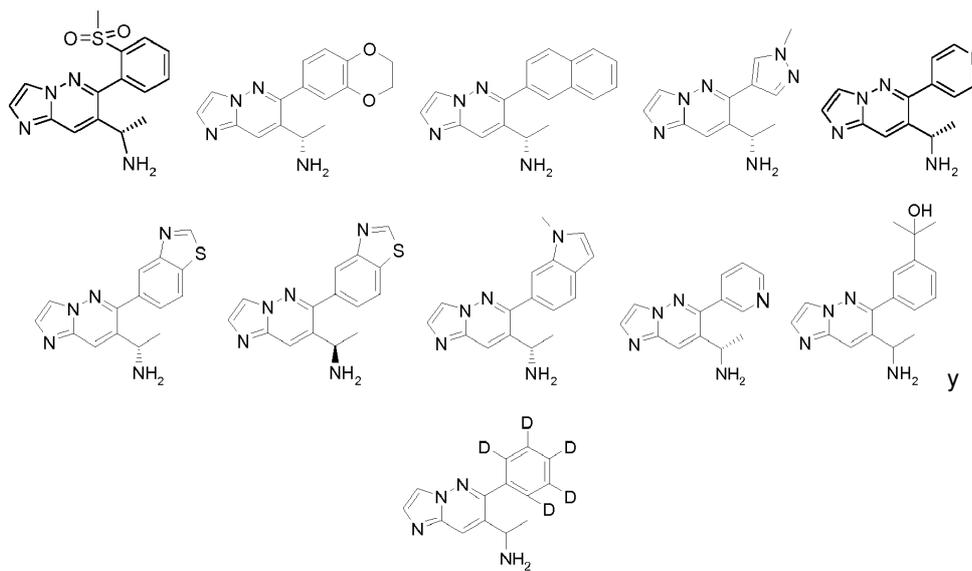
(II)

en la que Ar y R<sub>2</sub> se definen como en el compuesto de fórmula (I).

En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula (II) y/o una sal del mismo se escogen de:



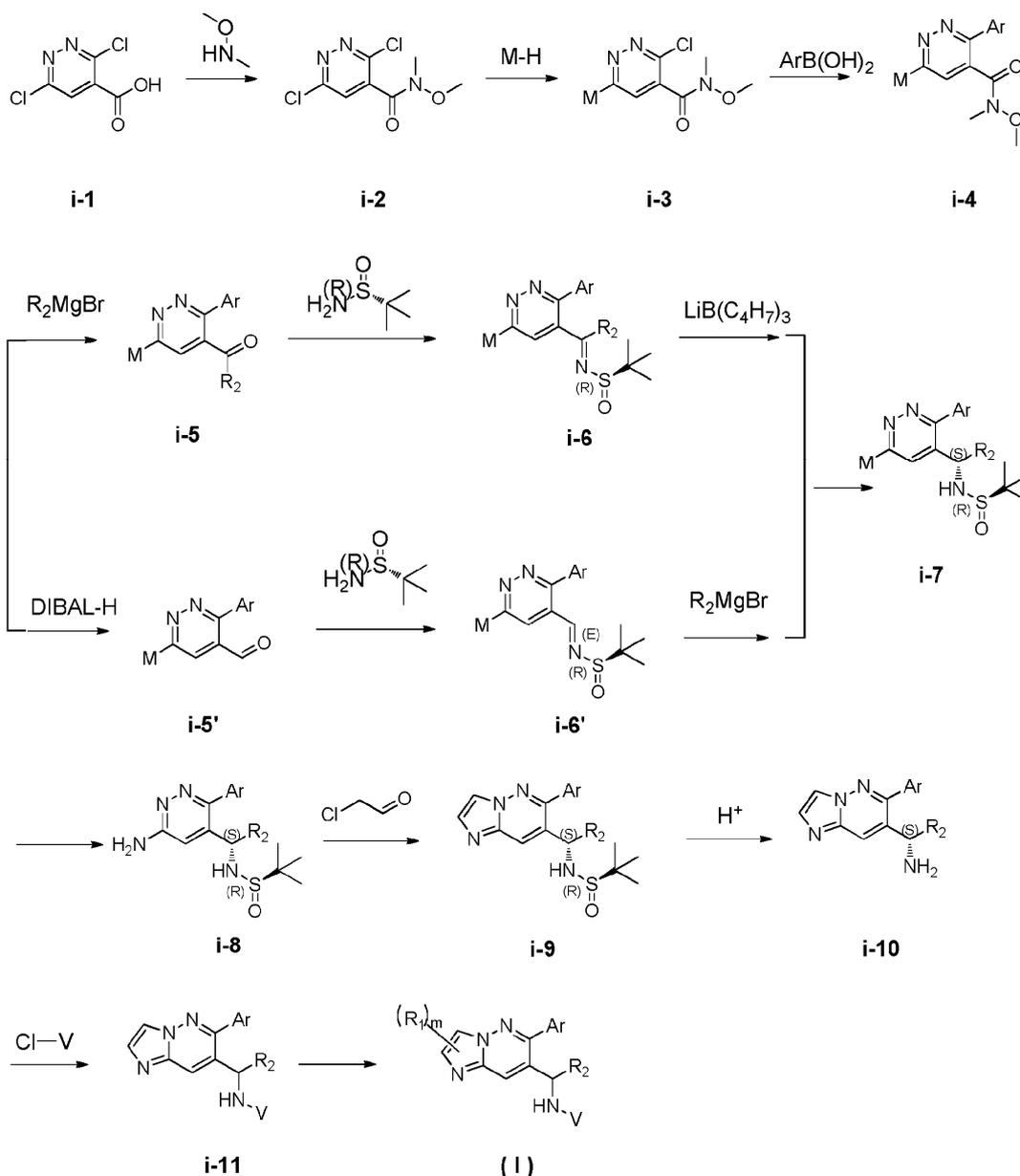
15



Métodos sintéticos generales para realizaciones descritas

- 5 El compuesto de fórmula (I) descrito aquí y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo descrita aquí se pueden sintetizar a partir de material de partida comercialmente disponible mediante métodos bien conocidos en la técnica, tomados junto con la descripción en esta solicitud de patente. Los siguientes esquemas ilustran métodos generales para la preparación de algunos de los compuestos descritos aquí.

Esquema I



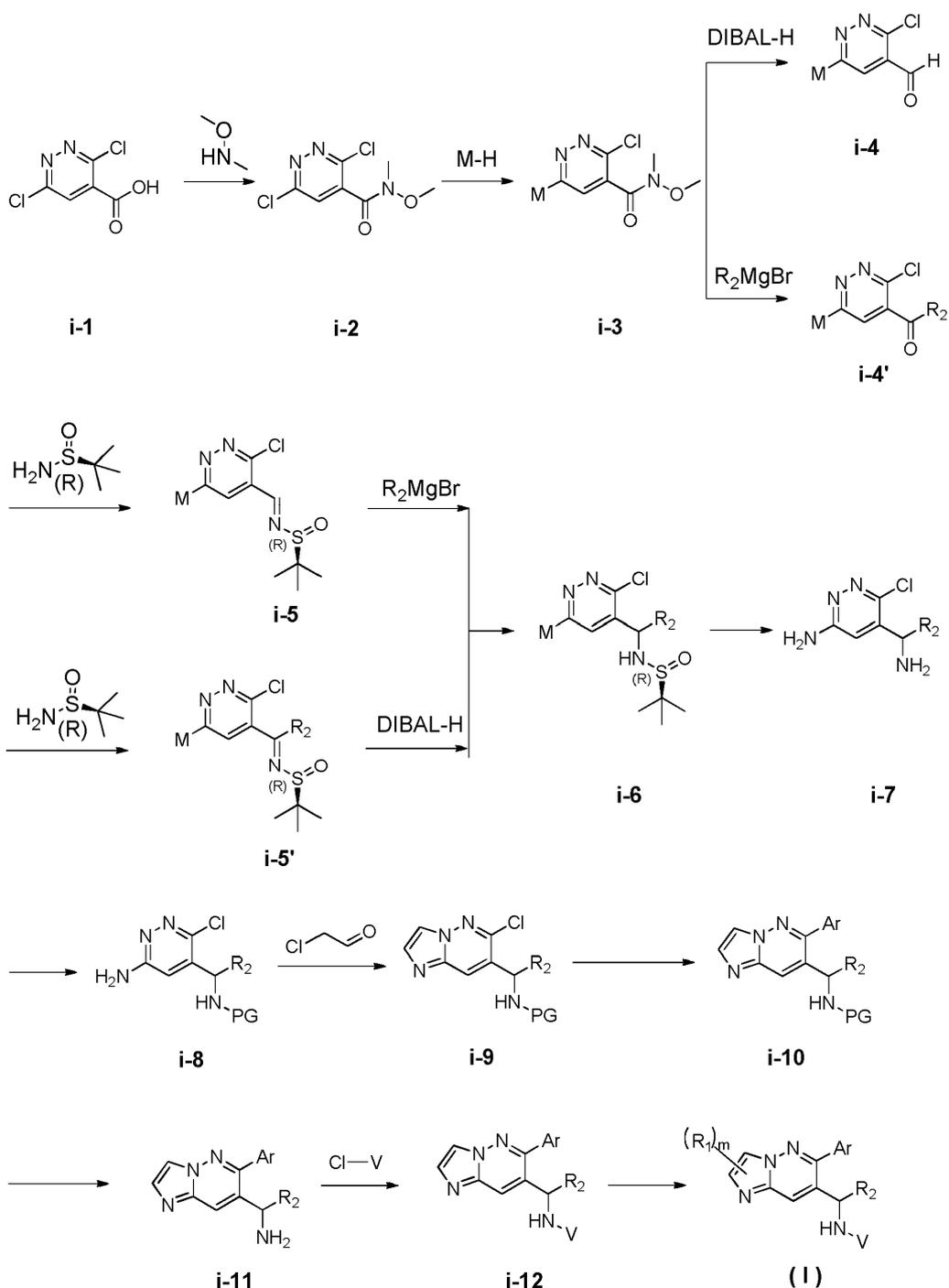
Como se muestra en el Esquema I, el compuesto de fórmula i-1 reacciona con *N,O*-dimetilhidroxilamina para dar un compuesto amídico de fórmula i-2. En la reacción del compuesto de fórmula i-2 con M-H da el compuesto de fórmula i-3, que en el acoplamiento de Suzuki con el compuesto de fórmula  $\text{ArB}(\text{OH})_2$  (Ar se define como aquí), en presencia de catalizador de paladio adecuado, da como resultado el compuesto de fórmula i-4. La reacción de acoplamiento de C-C catalizada por Pd se puede llevar a cabo en disolventes polares adecuados, tales como DMF, ACN, THF o DMSO, y similares, en bases adecuadas tales como TEA, DIPEA,  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ , KOAc, y similares, usando catalizadores tales como  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ ,  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ ,  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  o  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ , y similares. Después, las siguientes reacciones se llevan a cabo como sigue:

5 1) la reacción del compuesto de fórmula i-4 con el reactivo de Grignard (haluro de alquilmagnesio) en condiciones adecuadas da como resultado la formación del compuesto i-5, que con la condensación con (*R*)-2-metilpropano-2-sulfinamida, y tras la reducción en presencia de reactivos reductores adecuados, da el compuesto de fórmula i-7; o

15 2) la reducción del compuesto de fórmula i-4 en presencia de reactivos reductores adecuados da como resultado la formación del compuesto i-5', que con la condensación con (*R*)-2-metilpropano-2-sulfinamida, y tras la reacción con el reactivo de Grignard (haluro de alquilmagnesio) en condiciones adecuadas, da el compuesto de fórmula i-7.

5 La desprotección del compuesto de fórmula i-7 da como resultado la formación del compuesto de fórmula i-8, que al ciclarlo con cloroacetaldehído en presencia de bases tales como  $\text{NaHCO}_3$  y similares da el compuesto de fórmula i-9, que con la desprotección da como resultado el compuesto de fórmula i-10. El compuesto de fórmula i-10 reacciona con Cl-V en presencia de base, tal como DIPEA y similar, en condiciones apropiadas, dando como resultado el compuesto de fórmula i-11, que sufre reacción o reacciones posteriores, tal como halogenación, en condiciones adecuadas para dar el compuesto de fórmula (I).

Esquema II



10 Como se muestra en el Esquema II, el compuesto de fórmula i-1 reacciona con  $\text{N,O}$ -dimetilhidroxilamina para dar el compuesto amídico de fórmula i-2. La reacción del compuesto de fórmula i-2 con  $\text{M-H}$  da el compuesto de fórmula i-3. Después se llevan a cabo las siguientes reacciones como sigue:

1) la reducción del compuesto de fórmula i-3 en presencia de reactivos reductores adecuados da como resultado la formación del compuesto i-4, que con la condensación con (R)-2-metilpropano-2-sulfinamida, y tras la reacción con el reactivo de Grignard (haluro de alquilmagnesio) en condiciones adecuadas, da el compuesto de fórmula i-6; o

5 2) la reacción del compuesto de fórmula i-3 con el reactivo de Grignard (haluro de alquilmagnesio) en condiciones adecuadas da como resultado la formación del compuesto i-4', que con la condensación con (R)-2-metilpropano-2-sulfinamida, y tras la reducción en presencia de reactivos reductores adecuados, da el compuesto de fórmula i-6.

10 El compuesto de fórmula i-6, con la desprotección y protección, da el compuesto de fórmula i-8, que al ciclarlo con cloroacetaldehído en presencia de bases tales como  $\text{NaHCO}_3$  y similares da el compuesto de fórmula i-9. El compuesto de fórmula i-9, con el acoplamiento de Stille o con el acoplamiento de Suzuki, con estannanos o  $\text{ArB(OH)}_2$  (Ar se define como aquí), en presencia de catalizador de paladio adecuado tal como  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  y similar, ligandos adecuados tales como X-phos y similar, en condición estándar de acoplamiento de Stille o de acoplamiento de Suzuki, da el compuesto de fórmula i-10, que con la desprotección da i-11. El compuesto de fórmula i-11 reacciona con Cl-V en presencia de base tal como DIPEA y similar en condiciones apropiadas, dando como resultado el compuesto de fórmula i-12, que sufre reacción o reacciones posteriores, tal como halogenación en condiciones adecuadas, para dar el compuesto de fórmula (I).

15 Los compuestos así obtenidos se pueden modificar además en sus posiciones periféricas para proporcionar los compuestos deseados. Las transformaciones de química sintética se describen, por ejemplo, en R. Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers (1989); T.W. Greene y P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3ª Ed., John Wiley and Sons (1999); L. Fieser y M. Fieser, Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1994); y L. Paquette, ed., Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1995), y ediciones subsiguientes de los mismos.

20 Antes del uso, el compuesto de fórmula (I) y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo descritos aquí se pueden purificar mediante cromatografía de columna, cromatografía de líquidos de altas prestaciones, cristalización, u otros métodos adecuados.

#### Composiciones farmacéuticas y utilidad práctica

25 El compuesto de fórmula (I) (por ejemplo, cualquiera de los descritos aquí) y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo descritos aquí se usan, solo o en combinación con uno o más ingredientes activos adicionales, para formular composiciones farmacéuticas. Una composición farmacéutica comprende: (a) una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo descritos aquí; y (b) un excipiente farmacéuticamente aceptable (por ejemplo, un vehículo farmacéuticamente aceptable).

30 Un vehículo farmacéuticamente aceptable se refiere a un vehículo que es compatible con ingredientes activos de la composición (y en algunas realizaciones, capaz de estabilizar los ingredientes activos), y que no es dañino para el sujeto a tratar. Por ejemplo, los agentes solubilizantes, tales como dextrinas (que forman complejos específicos, más solubles, con el compuesto de fórmula (I) y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo descritos aquí), se pueden utilizar como excipientes farmacéuticos para el suministro de los ingredientes activos. Los ejemplos de otros vehículos incluyen dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio, celulosa, laurilsulfato de sodio, y pigmentos tales como D&C Yellow # 10. Los vehículos adecuados farmacéuticamente aceptables se describen en Remington's  
35 Pharmaceutical Sciences, A. Osol, un texto de referencia estándar en la técnica.

40 Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) (por ejemplo, cualquiera de los descritos aquí) y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo descritos aquí se puede administrar de diversas maneras conocidas, tal como oralmente, tópicamente, rectalmente, parenteralmente, mediante pulverización de inhalación, o vía un depósito implantado. El término "parenteral", como se usa aquí, incluye técnicas de inyección o infusión  
45 subcutánea, intracutánea, intravenosa, intramuscular, intraarticular, intraarterial, intrasinovial, intraesternal, intratecal, intralesional e intracraneal.

50 Una composición farmacéutica descrita aquí se puede preparar en forma de comprimido, cápsula, saquito, gragea, polvo, gránulo, pastilla, polvo para reconstitución, preparación líquida, o supositorio. En algunas realizaciones, una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se formula para infusión intravenosa, administración tópica, o administración oral.

55 Una composición oral puede ser cualquier forma de dosificación oralmente aceptable, incluyendo, pero sin limitarse a, comprimidos, cápsulas, emulsiones, y suspensiones, dispersiones y disoluciones acuosas. Los vehículos usados habitualmente para comprimidos incluyen lactosa y almidón de maíz. Los agentes lubricantes, tal como estearato de magnesio, también se añaden típicamente a los comprimidos. Para la administración oral en una forma de cápsula, los diluyentes útiles incluyen lactosa y almidón de maíz seco. Cuando las suspensiones o emulsiones acuosas se administran oralmente, el ingrediente activo se puede suspender o disolver en una fase oleosa combinada con agentes emulsionantes o de suspensión. Si se desea, se pueden añadir ciertos agentes edulcorantes, saborizantes, o colorantes.

En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula (I) y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo pueden estar presentes en una cantidad de 1, 5, 10, 15, 20, 25, 50, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 125, 150, 200, 250, 300, 400 y 500 mg en un comprimido. En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula (I) y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo pueden estar presentes en una cantidad de 1, 5, 10, 15, 20, 25, 50, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 125, 150, 200, 250, 300, 400 y 500 mg en una cápsula.

Una composición inyectable estéril (por ejemplo, suspensión acuosa u oleaginosa) se puede formular según técnicas conocidas en la técnica, usando agentes dispersantes o humectantes adecuados (tal como, por ejemplo, Tween 80) y agentes de suspensión. El intermedio inyectable estéril también puede ser una disolución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo como una disolución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes farmacéuticamente aceptables que se pueden emplear están manitol, agua, disolución de Ringer y disolución isotónica de cloruro de sodio. Además, convencionalmente se emplean aceites fijos estériles como un disolvente o medio de suspensión (por ejemplo, mono- o diglicéridos sintéticos). Los ácidos grasos, tal como ácido oleico y sus derivados glicéridos, son útiles en el intermedio de inyectables, como lo son los aceites naturales farmacéuticamente aceptables, tal como aceite de oliva o aceite de ricino, especialmente en sus versiones polioxietilenadas. Estas disoluciones o suspensiones oleosas pueden contener también un diluyente o dispersante alcohólico de cadena larga, o carboximetilcelulosa o agentes dispersantes similares.

Una composición para inhalación se puede preparar según técnicas bien conocidas en la técnica de formulación farmacéutica, y se puede preparar como disoluciones en disolución salina, empleando alcohol bencílico u otros conservantes adecuados, promotores de la absorción para potenciar la biodisponibilidad, fluorocarbonos, y/u otros agentes solubilizantes o dispersantes conocidos en la técnica.

Una composición tópica se puede formular en forma de aceite, crema, loción, ungüento, y similar. Los vehículos adecuados para la composición incluyen aceites vegetales o minerales, vaselina (parafina blanda blanca), grasas o aceites de cadena ramificada, grasas animales, y alcoholes de alto peso molecular (mayores que C12). En algunas realizaciones, el vehículo farmacéuticamente aceptable es aquel en el que el ingrediente activo es soluble. También se pueden incluir emulsionantes, estabilizantes, humectantes y antioxidantes, así como agentes que imparten color o fragancia, si se desea. Adicionalmente, en esas formulaciones tópicas se pueden emplear potenciadores de la penetración transdérmica. Los ejemplos de tales potenciadores se pueden encontrar en las patentes U.S. 3.989.816 y 4.444.762.

Las cremas se pueden formular a partir de una mezcla de aceite mineral, cera de abejas autoemulsionante, y agua, mezcla en la cual se mezcla el ingrediente activo, disuelto en una pequeña cantidad de un aceite, tal como aceite de almendras. Un ejemplo de tal crema es aquel que incluye, en peso, alrededor de 40 partes de agua, alrededor de 20 partes de cera de abejas, alrededor de 40 partes de aceite mineral y alrededor de 1 parte de aceite de almendras. Los ungüentos se pueden formular mezclando una disolución del ingrediente activo en un aceite vegetal, tal como aceite de almendras, con parafina blanda tibia, y permitiendo que la mezcla se enfríe. Un ejemplo de tal ungüento es aquel que incluye alrededor de 30% en peso de aceite de almendras y alrededor de 70% en peso de parafina blanda blanca.

Se pueden usar ensayos *in vitro* adecuados para evaluar la utilidad práctica del compuesto de fórmula (I) y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo descritos aquí, a la hora de inhibir la actividad de PI3Kδ. El compuesto de fórmula (I) y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo descritos aquí se pueden examinar adicionalmente en busca de la utilidad práctica adicional en el tratamiento de cáncer o enfermedad autoinmune mediante ensayos *in vivo*. Por ejemplo, el compuesto de fórmula (I) y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo descritos aquí se pueden administrar a un animal (por ejemplo, un modelo de ratón) que tiene cáncer o enfermedad autoinmune, y se pueden averiguar sus efectos terapéuticos. Suponiendo que los resultados preclínicos tengan éxito, se puede proyectar un intervalo de dosificación y vía de administración para animales, tal como seres humanos.

Se puede mostrar que el compuesto de fórmula (I) (por ejemplo, cualquiera de los descritos aquí) y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo descritos aquí tienen suficiente utilidad práctica preclínica para ser dignos de los ensayos clínicos que se espera que demuestren un efecto terapéutico o profiláctico beneficioso, por ejemplo en sujetos con cáncer.

Como se usa aquí, el término "cáncer" se refiere a un trastorno celular caracterizado por proliferación celular descontrolada o desregulada, diferenciación celular disminuida, capacidad inapropiada para invadir tejido circundante, y/o capacidad para establecer nuevo crecimiento en sitios ectópicos. El término "cáncer" incluye, pero no se limita a, tumores sólidos y neoplasias hematológicas. El término "cáncer" engloba enfermedades de la piel, tejidos, órganos, hueso, cartílago, sangre, y vasos.

El término "cáncer" engloba además cánceres primarios y metastásicos.

Los ejemplos no limitantes de tumores sólidos incluyen cáncer pancreático; cáncer de vejiga; cáncer colorrectal; cáncer de mama, incluyendo cáncer de mama metastásico; cáncer de próstata, incluyendo cáncer de próstata dependiente de andrógenos e independiente de andrógenos; cáncer renal, incluyendo, por ejemplo, carcinoma de células renales metastásico; cáncer hepatocelular; cáncer pulmonar, incluyendo, por ejemplo, cáncer de pulmón no microcítico (NSCLC), carcinoma bronquioloalveolar (BAC), y adenocarcinoma del pulmón; cáncer ovárico, incluyendo, por

ejemplo, cáncer epitelial progresivo o peritoneal primario; cáncer de cuello uterino; cáncer gástrico; cáncer esofágico; cáncer de cabeza y cuello, incluyendo, por ejemplo, carcinoma de células escamosas de la cabeza y del cuello; cáncer de piel, incluyendo, por ejemplo, melanoma maligno; cáncer neuroendocrino, incluyendo tumores neuroendocrinos metastásicos; tumores cerebrales, incluyendo, por ejemplo, glioma, oligodendroglioma anaplásico, glioblastoma multiforme del adulto, y astrocitoma anaplásico del adulto; cáncer óseo; sarcoma de tejidos blandos; y carcinoma de tiroides.

Los ejemplos no limitantes de neoplasias hematológicas incluyen leucemia mieloide aguda (AML); leucemia mielogenosa crónica (CML), incluyendo CML acelerada y fase básica de CML (CML-BP); leucemia linfoblástica aguda (ALL); leucemia linfocítica crónica (CLL); linfoma de Hodgkin; linfoma no de Hodgkin (NHL), incluyendo linfoma folicular y linfoma de células del manto; linfoma de células B; linfoma de células T; mieloma múltiple (MM); macroglobulinemia de Waldenstrom; síndromes mielodisplásicos (MDS), incluyendo anemia refractaria (RA), anemia refractaria con sideroblastos en anillo (RARS), anemia refractaria con exceso de blastos (RAEB), y RAEB en transformación (RAEB-T); y síndromes mieloproliferativos.

En alguna realización, las neoplasias hematológicas ejemplares incluyen leucemia, tal como leucemia linfocítica aguda (ALL), mieloide aguda (AML), leucemia linfocítica crónica (CLL), y leucemia mielogenosa crónica (CML); mieloma múltiple (MM); y linfoma, tal como linfoma de Hodgkin, linfoma no de Hodgkin (NHL), linfoma de células del manto (MCL), linfoma folicular, linfoma de células B, linfoma de células T, y linfoma de células B grandes difuso (DL-BCL).

La expresión "enfermedad inflamatoria" se refiere a estados patológicos que dan como resultado inflamación, causada típicamente por quimiotaxia de neutrófilos. Los ejemplos de tales enfermedades incluyen enfermedades inflamatorias de la piel, incluyendo psoriasis y dermatitis atópica; esclerodermia sistémica y esclerosis; respuestas asociadas con enfermedad inflamatoria del intestino (IBD) (tal como enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa); trastornos isquémicos por reperusión, incluyendo lesión por reperusión de tejido quirúrgico, afecciones isquémicas del miocardio, tal como infarto de miocardio, parada cardíaca, reperusión tras cirugía cardíaca, y constricción tras angioplastia coronaria transluminal percutánea, apoplejía, y aneurisma aórtico abdominal; edema cerebral como consecuencia de apoplejía; trauma craneal, choque hipovolémico; asfixia; síndrome disneico del adulto; lesión pulmonar aguda; enfermedad de Behcet; dermatomiositis; polimiositis; esclerosis múltiple (MS); dermatitis; meningitis; encefalitis; uveítis; osteoartritis; nefritis lúpica; enfermedades autoinmunes tales como artritis reumatoide (RA), síndrome de Sjogren, vasculitis; enfermedades que implican diapedesis de leucocitos; trastorno inflamatorio del sistema nervioso central (SNC), síndrome de lesión multiorgánica como consecuencia de septicemia o trauma; hepatitis alcohólica, neumonía bacteriana; enfermedades mediadas por complejos de antígeno-anticuerpo, incluyendo glomerulonefritis; septicemia, sarcoidosis; respuestas inmunopatológicas frente a trasplantes de tejidos/órganos; inflamaciones del pulmón, incluyendo pleuresía, alveolitis, vasculitis, neumonía, bronquitis crónica, bronquiectasia, panbronquiolitis difusa, alveolitis alérgica, fibrosis pulmonar idiopática (IPF), y fibrosis quística; etc. Las indicaciones preferidas incluyen, sin limitación, inflamación crónica, diabetes autoinmune, artritis reumatoide (RA), espondilitis reumatoide, artritis gotosa y otras afecciones artríticas, esclerosis múltiple (MS), asma, lupus eritematoso sistémico, síndrome disneico del adulto, enfermedad de Behcet, psoriasis, enfermedad inflamatoria pulmonar crónica, rechazo de injerto frente a hospedante, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, enfermedad inflamatoria del intestino (IBD), enfermedad de Alzheimer, y piresis.

El compuesto de fórmula (I) y/o una sal farmacéuticamente aceptable descritos aquí se pueden usar para lograr un efecto terapéutico o profiláctico beneficioso, por ejemplo en sujetos con una enfermedad autoinmune.

La expresión "enfermedad autoinmune" se refiere a una enfermedad o trastorno que surge de y/o dirigido contra tejidos u órganos propios del individuo, o un cosegregado o manifestación del mismo, o afección resultante de ellos. Los ejemplos de enfermedades autoinmunes incluyen, pero no se limitan a, COPD (enfermedad pulmonar obstructiva crónica), rinitis alérgica, lupus, miastenia grave, esclerosis múltiple (MS), artritis reumatoide (RA), psoriasis, enfermedad inflamatoria del intestino (IBD), asma y púrpura trombocitopénica idiopática, y trastorno proliferativo mieloide, tal como mielofibrosis, PV/ET (mielofibrosis post-policitemia/post-trombocitemia esencial).

En algunas realizaciones, la enfermedad inflamatoria y la enfermedad autoinmune incluyen artritis reumatoide, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), rinitis alérgica, asma, lupus, lupus eritematoso sistémico, psoriasis, y esclerosis múltiple.

Además, el compuesto de fórmula (I) (por ejemplo, cualquiera de los descritos aquí) y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo descritos aquí se pueden usar en combinación con ingredientes activos adicionales en el tratamiento de cáncer, enfermedad inflamatoria o enfermedad autoinmune. Los ingredientes activos adicionales se pueden coadministrar de forma separada con el compuesto de fórmula (I) y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo descritos aquí, o se puede incluir con tal ingrediente en una composición farmacéutica según la descripción, tal como un producto farmacéutico de combinación de dosis fija. En una realización ejemplar, los ingredientes activos adicionales son aquellos que se sabe o que se ha descubierto que son eficaces en el tratamiento de enfermedades mediadas por la actividad de PI3K, tal como otro modulador de PI3K o un compuesto activo frente a otra diana asociada con la enfermedad particular. La combinación puede servir para incrementar la eficacia (por ejemplo, incluyendo la combinación un compuesto que potencia la potencia o eficacia del compuesto de fórmula (I) y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo descritos aquí), para disminuir uno o más efectos secundarios, o para

disminuir la dosis requerida del compuesto de fórmula (I) y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo descritos aquí.

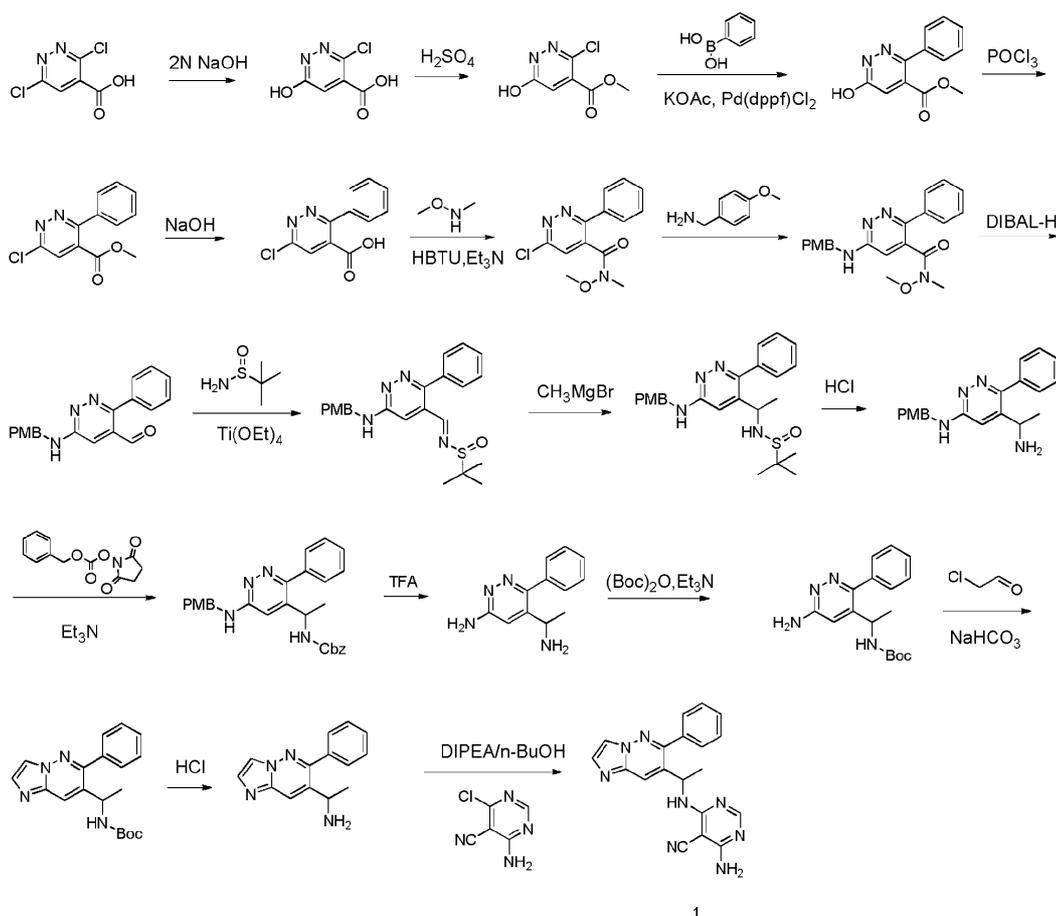
**EJEMPLOS**

5 Los ejemplos a continuación están destinados a ser ejemplares, y de ningún modo se deben considerar limitantes. Excepto que se indique de otro modo, las partes son partes en peso, la temperatura está en grados centígrados, y la presión es la atmosférica o próxima a ella. Todos los datos de MS se obtuvieron de Agilent 6120 y/o Agilent 1100. Todos los reactivos, excepto los intermedios, usados en esta descripción están comercialmente disponibles. Todos los nombres de los compuestos, excepto los reactivos, se generaron mediante Chemdraw 12.0.

En los siguientes ejemplos, se usaron las abreviaturas a continuación:

- 10 ACN Acetonitrilo
- Boc *tert*-butoxicarbonilo
- Boc<sub>2</sub>O dicarbonato de di-*t*-butilo
- DAST Trifluoruro de dietilaminoazufre
- DCM diclorometano
- 15 DEA dietilamina
- DMF *N,N*-dimetilformamida
- DMA Dimetilacetamida
- DIBAL-H Hidruro de diisobutilaluminio
- DIPEA *N,N*-Diisopropiletilamina
- 20 EDCI hidrocloreuro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida
- EtOAc/EA acetato de etilo
- Et<sub>3</sub>N trietilamina
- HATU hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N,N'*-tetra-metiluronio
- HBTU Hexafluorofosfato O-benzotriazol-*N,N,N',N'*-tetrametil-uronio
- 25 HOAc ácido acético
- HOBT 1-hidroxibenzotriazol
- ee exceso enantiomérico
- ml mililitro(s)
- g gramo(s)
- 30 mg miligramo(s)
- ng nanogramo(s)
- mol mol(es)

- mmol milimol(es)  
 min minuto(s)  
 h hora(s)  
 mCPBA Ácido 3-cloroperoxibenzoico
- 5 MeOH metanol  
 NaH Hidruro de sodio  
 NCS *N*-clorosuccinimida  
 NMP *N*-metil-2-pirrolidona  
 PE éter de petróleo
- 10 Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> Dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II)  
 Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0)  
 Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0)  
 PMB *p*-Metoxibencilo  
 PPh<sub>3</sub> trifenilfosfina
- 15 THF tetrahidrofurano  
 TFA Ácido trifluoroacético  
 TFE trifluoroetanol  
 TsOH ácido 4-metilbencenosulfónico  
 Xphos 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo
- 20 **Ejemplo 1**  
 Síntesis de los Compuestos 1-9 y 11-82  
 Compuesto 1  
 4-amino-6-((1-(6-fenilimidazo[1,2-*b*]piridazin-7-il)etil)amino)pirimidin-5-carbonitrilo



(A) ácido 3-cloro-6-hidroxipiridazin-4-carboxílico

5 La disolución de ácido 3,6-dicloropiridazin-4-carboxílico (10 g, 51,8 mmoles) en NaOH ac. (2N, 200 ml) se puso a reflujo toda la noche. Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, la disolución de la reacción se acidificó con disolución de ácido clorhídrico hasta pH  $\approx$ 1-2. La disolución se concentró, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (H<sub>2</sub>O/MeOH) para dar producto (5,2 g, rendimiento 57%) como un sólido amarillo. MS (m/z):175 [M+H]<sup>+</sup>

(B) 3-cloro-6-hidroxipiridazin-4-carboxilato de metilo

10 A una disolución de ácido 3-cloro-6-hidroxipiridazin-4-carboxílico (5 g, 28,7 mmoles) en MeOH (30 ml) se añadió H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrado (1 ml). La disolución se agitó a 100°C toda la noche. Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, la disolución de la reacción se concentró, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (H<sub>2</sub>O:MeOH=100:0 hasta 0:100) para dar producto (5 g, rendimiento 93%) como un sólido blanco. MS (m/z): 189 [M+H]<sup>+</sup>

(C) 6-hidroxi-3-fenilpiridazin-4-carboxilato de metilo

15 A la mezcla de 3-cloro-6-hidroxipiridazin-4-carboxilato de metilo (5 g, 26,6 mmoles), ácido fenilborónico (6,49 g, 53,2 mmoles) y KOAc (5,21 g, 53,2 mmoles) en dioxano (60 ml) y H<sub>2</sub>O (6 ml), bajo atmósfera de N<sub>2</sub>, en un matraz, se añadió Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (1,08 g, 13,3 mmoles). La mezcla se agitó a 120°C bajo atmósfera de N<sub>2</sub> toda la noche. Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, la disolución de la reacción se concentró, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE/EA=1/1) para dar producto bruto, que se purificó de nuevo mediante cromatografía en columna ultrarrápida (H<sub>2</sub>O/MeOH=100:0 hasta 0:100) para obtener producto (2,3 g, rendimiento 37,6%) como un sólido blanco. MS (m/z): 231 [M+H]<sup>+</sup>

(D) 6-cloro-3-fenilpiridazin-4-carboxilato de metilo

La mezcla de 6-hidroxi-3-fenilpiridazin-4-carboxilato de metilo (2,3 g, 10 mmoles) en POCl<sub>3</sub> (10 ml) se agitó a 110°C durante 6 horas. El POCl<sub>3</sub> extra se eliminó *a vacío*, y se añadió NaHCO<sub>3</sub> ac. La mezcla se concentró para dar producto

bruto, que se purificó entonces mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE/EA=3/1) para dar producto (2 g, rendimiento 80,6%) como un sólido rojo. MS (m/z): 249 [M+H]<sup>+</sup>

(E) ácido 6-cloro-3-fenilpiridazin-4-carboxílico

5 Se añadió NaOH (0,64 g, 16,12 mmoles) a la disolución de 6-cloro-3-fenilpiridazin-4-carboxilato de metilo (2 g, 8,06 mmoles) en MeOH (10 ml) y H<sub>2</sub>O (1 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La disolución de la reacción se ajustó mediante disolución de ácido clorhídrico hasta pH ~3. La mezcla se concentró para dar un sólido rojo de producto bruto, que se usó para la siguiente etapa de reacción sin purificación adicional. MS (m/z): 235 [M+H]<sup>+</sup>

(F) 6-cloro-*N*-metoxi-*N*-metil-3-fenilpiridazin-4-carboxamida

10 La mezcla de ácido 6-cloro-3-fenilpiridazin-4-carboxílico (1,89 g, 8,06 mmoles), hidrocloreuro de *N*,*O*-dimetilhidroxilamina (1,56 g, 16,12 mmoles), HBTU (6,11 g, 16,12 mmoles) y Et<sub>3</sub>N (2,44 g, 24,18 mmoles) en DCM (15 ml) se agitó a temperatura ambiente toda la noche. La disolución de la reacción se concentró, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (PE/EA=3/1) para dar producto (1,75 g, rendimiento 78,4%) como un sólido amarillo. MS (m/z): 278 [M+H]<sup>+</sup>

(G) *N*-metoxi-6-((4-metoxibencil)amino)-*N*-metil-3-fenilpiridazin-4-carboxamida

15 La mezcla de (4-metoxifenil)metanamina (1,74 g, 12,68 mmoles) y 6-cloro-*N*-metoxi-*N*-metil-3-fenilpiridazin-4-carboxamida (1,75 g, 6,32 mmoles) en NMP (30 ml) se agitó a 130°C toda la noche. Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, la disolución se extrajo con EA. La fase orgánica se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (H<sub>2</sub>O/MeOH=100:0 hasta 0:100) para dar producto (1,8 g, rendimiento 75%) como un sólido amarillo. MS (m/z): 379 [M+H]<sup>+</sup>

20 (H) 6-((4-metoxibencil)amino)-3-fenilpiridazin-4-carbaldehído

25 A la disolución de *N*-metoxi-6-((4-metoxibencil)amino)-*N*-metil-3-fenilpiridazin-4-carboxamida (1,8 g, 4,76 mmoles) en THF seco (30 ml) a -20°C, bajo atmósfera de N<sub>2</sub>, se añadió DIBAL-H (14,3 g, 14,28 mmoles) gota a gota. Y después la mezcla se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó durante otras 4 horas. Después de eso, la mezcla se paralizó con NH<sub>4</sub>Cl ac. y se extrajo con EA. La fase orgánica se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (PE:EA=100:0 hasta 1:1) para dar producto (0,7 g, rendimiento 46%) como un aceite amarillo. MS (m/z): 320 [M+H]<sup>+</sup>

(I) (*E*)-*N*-((6-((4-metoxibencil)amino)-3-fenilpiridazin-4-il)metileno)-2-metilpropano-2-sulfinamida

30 Se añadió Ti(OEt)<sub>4</sub> (3 ml) a la disolución de 6-((4-metoxibencil)amino)-3-fenilpiridazin-4-carbaldehído (700 mg, 2,2 mmoles) y 2-metilpropano-2-sulfinamida (399 mg, 3,3 mmoles) en THF seco (30 ml) bajo atmósfera de N<sub>2</sub>. La mezcla se agitó a 100°C toda la noche. Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla se trató con 2 ml de H<sub>2</sub>O y se filtró, el filtrado se extrajo con EA, y la capa orgánica se concentró, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (H<sub>2</sub>O:MeOH=100:0 hasta 0:100) para dar producto (450 mg, rendimiento 48%) como un sólido amarillo. MS (m/z): 423 [M+H]<sup>+</sup>

(J) *N*-(1-(6-((4-metoxibencil)amino)-3-fenilpiridazin-4-il)etil)-2-metilpropano-2-sulfinamida

35 Se añadió gota a gota MeMgBr (1,07 ml, 3,21 mmoles) a la disolución de (*E*)-*N*-((6-((4-metoxibencil)amino)-3-fenilpiridazin-4-il)metileno)-2-metilpropano-2-sulfinamida (450 mg, 1,07 mmoles) en THF seco (30 ml) bajo atmósfera de N<sub>2</sub> a 0°C. Después la mezcla se agitó a 0°C durante 2 horas adicionales. Después de que el NH<sub>4</sub>Cl ac. se añadió para paralizar la reacción, la mezcla de reacción se extrajo con EA. La fase orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, y se concentró. El residuo se usó para la siguiente etapa de reacción sin purificación adicional. MS (m/z): 439 [M+H]<sup>+</sup>

(K) (1-(6-((4-metoxibencil)amino)-3-fenilpiridazin-4-il)etil)carbamato de bencilo

45 Se añadió disolución concentrada de ácido clorhídrico (1 ml) a la disolución de *N*-(1-(6-((4-metoxibencil)amino)-3-fenilpiridazin-4-il)etil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (469 mg, 1,07 mmoles) en MeOH (15 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, y después se concentró para eliminar el disolvente extra, se secó para dar 5-(1-aminoetil)-*N*-(4-metoxibencil)-6-fenilpiridazin-3-amina como producto bruto, que entonces se mezcló con (2,5-dioxopirrolidin-1-il) carbonato de bencilo (533 mg, 2,14 mmoles) y Et<sub>3</sub>N (3 ml) en DCM (20 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche. Después de que la mezcla de reacción se trató con H<sub>2</sub>O, se extrajo con DCM. La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se concentró para dar producto bruto, que se usó para la siguiente etapa de reacción sin purificación adicional. MS (m/z): 469 [M+H]<sup>+</sup>

50 (L) 5-(1-aminoetil)-6-fenilpiridazin-3-amina

La disolución de (1-(6-((4-metoxibencil)amino)-3-fenilpiridazin-4-il)etil)carbamato de bencilo (501 mg, 1,07 mmoles) en  $\text{CF}_3\text{COOH}$  (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Después de que la disolución se ajustó mediante  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  ac. hasta pH  $\sim 7$ , se concentró, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida ( $\text{H}_2\text{O}:\text{MeOH}=100:0$  hasta  $0:100$ ) para dar producto (214 mg, rendimiento 93%). MS (m/z): 215  $[\text{M}+\text{H}]^+$

5 (M) (1-(6-amino-3-fenilpiridazin-4-il)etil)carbamato de *terc*-butilo

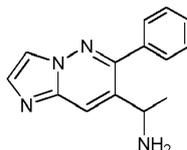
A la disolución de 5-(1-aminoetil)-6-fenilpiridazin-3-amina (214 mg, 1 mmol) y  $\text{Et}_3\text{N}$  (0,5 ml) en EtOH (10 ml) se añadió dicarbonato de di-*terc*-butilo (218 mg, 1 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, después de lo cual la mezcla se concentró para dar producto bruto, que se usó para la siguiente etapa de reacción sin purificación adicional. MS (m/z): 315  $[\text{M}+\text{H}]^+$

10 (N) (1-(6-fenilimidazo[1,2-*b*]piridazin-7-il)etil)carbamato de *terc*-butilo

A una disolución de (1-(6-amino-3-fenilpiridazin-4-il)etil)carbamato de *terc*-butilo (314 mg, 1 mmol) en EtOH (10 ml) se añadió 2-cloroacetaldehído (3 ml, 40%) y  $\text{NaHCO}_3$  (252 mg, 3 mmoles). La mezcla se agitó a  $80^\circ\text{C}$  durante 2 horas. Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, a la disolución se añadió  $\text{NaHCO}_3$  ac. hasta pH  $\sim 8$ . La mezcla se concentró, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida ( $\text{H}_2\text{O}:\text{MeOH}=100:0$  hasta  $0:100$ ) para dar producto (90 mg, rendimiento 27%) como un sólido amarillo. MS (m/z): 339  $[\text{M}+\text{H}]^+$

15

(O) 1-(6-fenilimidazo[1,2-*b*]piridazin-7-il)etanamina



20

A una disolución de (1-(6-fenilimidazo[1,2-*b*]piridazin-7-il)etil)carbamato de *terc*-butilo (45 mg, 0,13 mmoles) en MeOH (3 ml) se añadió disolución conc. de HCl (0,2 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, después se concentró para dar producto bruto, que se usó para la siguiente etapa de reacción sin purificación adicional. MS (m/z): 239  $[\text{M}+\text{H}]^+$

(P) 4-amino-6-((1-(6-fenilimidazo[1,2-*b*]piridazin-7-il)etil)amino)pirimidin-5-carbonitrilo

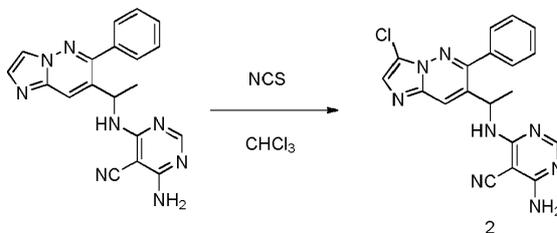
25

La mezcla de 1-(6-fenilimidazo[1,2-*b*]piridazin-7-il)etanamina (31 mg, 0,13 mmoles) y 4-amino-6-cloropirimidin-5-carbonitrilo (20 mg, 0,13 mmoles), DIPEA (50 mg, 0,39 mmoles) en *n*-BuOH (5 ml) se agitó a  $130^\circ\text{C}$  toda la noche. Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, la disolución se concentró, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida ( $\text{H}_2\text{O}:\text{MeOH}=100:0$  hasta  $0:100$ ) para dar producto (45 mg, rendimiento 100%) como un sólido blanco. MS (m/z): 357  $[\text{M}+\text{H}]^+$

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 8,055 (s, 1H), 8,012 (s, 1H), 7,881 (s, 1H), 7,711 (d,  $J = 1,2$  Hz, 1H), 7,642-7,618 (m, 2H), 7,494-7,441 (m, 3H), 5,440-5,389 (m, 1H), 1,401 (d,  $J = 6,8$  Hz, 3H).

30 Compuesto 2

4-amino-6-((1-(3-cloro-6-fenilimidazo[1,2-*b*]piridazin-7-il)etil)amino)pirimidin-5-carbonitrilo



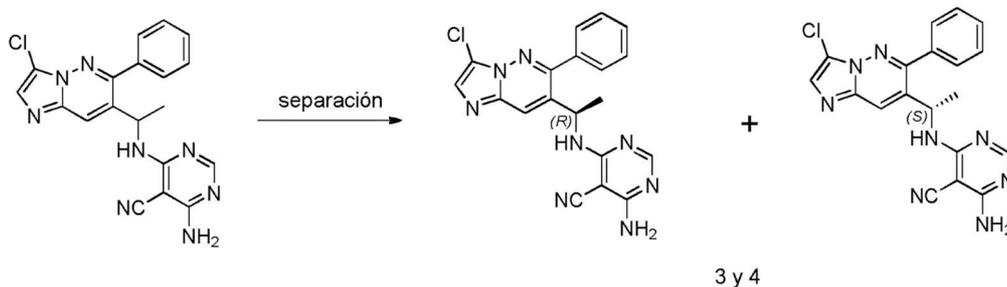
35

La mezcla de 4-amino-6-((1-(6-fenilimidazo[1,2-*b*]piridazin-7-il)etil)amino)pirimidin-5-carbonitrilo (35 mg, 0,1 mmoles) y NCS (26 mg, 0,2 mmoles) en  $\text{CHCl}_3$  (10 ml) se agitó a  $80^\circ\text{C}$  durante 6 horas. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente, se concentró a vacío, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice ( $\text{DCM}/\text{MeOH}$ ) para dar 15 mg de producto diana. MS (m/z) = 391  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 8,032 (s, 1H), 7,882 (s, 1H), 7,715 (s, 1H), 7,667-7,643 (m, 2H), 7,491-7,474 (m, 3H), 5,445-5,391 (m, 1H), 1,408 (d,  $J = 7,2$  Hz, 3H).

Compuesto 3 y 4

(*R*)-4-amino-6-((1-(3-cloro-6-fenilimidazo[1,2-*b*]piridazin-7-il)etil)amino)pirimidin-5-carbonitrilo y (*S*)-4-amino-6-((1-(3-cloro-6-fenilimidazo[1,2-*b*]piridazin-7-il)etil)amino)pirimidin-5-carbonitrilo



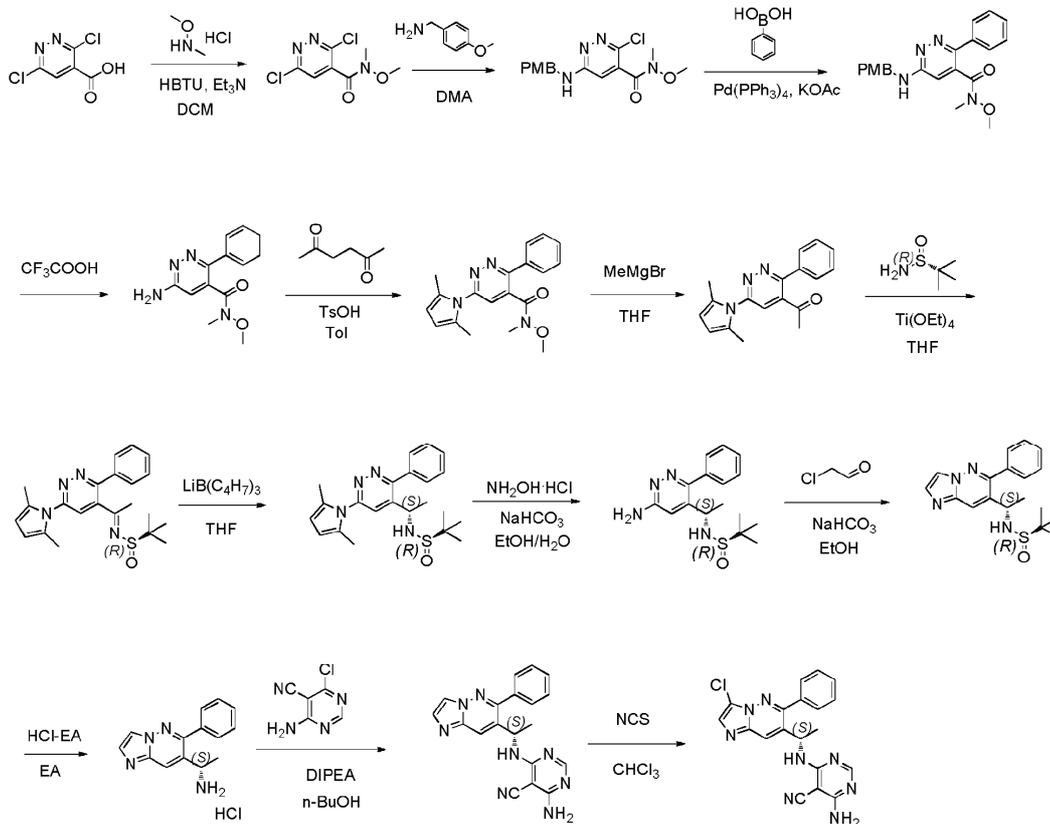
5 El compuesto racémico 2 se resolvió mediante HPLC quiral para proporcionar los enantiómeros ópticamente puros compuesto 3 y 4 (condiciones de HPLC: columna: daicel IA 4,6 x 250 mm; fase móvil: EtOH/DEA = 100/0,10; caudal = 1,0 ml/min.; detector: UV 254 nm). El primer eluyente (compuesto 4, el isómero S, el Rt = 6,833 min.) fue 100% ee, MS (m/z): 391 [M+H]<sup>+</sup>. El segundo eluyente (compuesto 3, el isómero R, el Rt=12,51 min.) fue 98,07% ee, MS (m/z): 391 [M+H]<sup>+</sup>.

10 Compuesto 3: <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8,03 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,68 - 7,61 (m, 2H), 7,51 - 7,44 (m, 3H), 5,44 - 5,39 (m, 1H), 1,40 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H).

Compuesto 4: <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8,04 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,89 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,69 - 7,64 (m, 2H), 7,53 - 7,44 (m, 3H), 5,48 - 5,37 (m, 1H), 1,40 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H).

Compuesto 4

15 (*S*)-4-amino-6-((1-(3-cloro-6-fenilimidazo[1,2-*b*]piridazin-7-il)etil)amino)pirimidin-5-carbonitrilo



(A) 3,6-dicloro-*N*-metoxi-*N*-metilpiridazin-4-carboxamida

5 A una disolución de ácido 3,6-dicloropiridazin-4-carboxílico (80,0 g, 0,41 moles), hidrocloreto de *N,O*-dimetilhidroxilamina (58,0 g, 0,59 moles) y HBTU (302,0 g, 0,80 moles) en DCM (1,0 l) se añadió Et<sub>3</sub>N (160,0 g, 1,58 moles) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 hora adicional, y después se agitó a temperatura ambiente durante 7 horas. La mezcla se lavó con agua (200 ml x 3). La capa orgánica se concentró *a vacío*, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (PE:EA = 5:1 hasta 1:2), para dar 60 g de 3,6-dicloro-*N*-metoxi-*N*-metilpiridazin-4-carboxamida. MS (m/z) = 236 [M+H]<sup>+</sup>.

(B) 3-cloro-*N*-metoxi-6-((4-metoxibencil)amino)-*N*-metilpiridazin-4-carboxamida

10 La mezcla de *N*-metoxi-*N*-metilpiridazin-4-carboxamida (20,0 g, 0,08 moles) y (4-metoxifenil)metanamina (34,5 g, 0,25 moles) en DMA (200 ml) se agitó a 50°C durante 16 horas. La mezcla se vertió en agua (200 ml), se extrajo con EA (200 ml). La fase orgánica se lavó con disolución sat. de NaCl (200 ml x 3). La capa orgánica se concentró *a vacío*, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE:EA = 5:1 hasta 1:5) para dar 30 g de producto bruto. MS (m/z) = 337 [M+H]<sup>+</sup>, 339 [M+2+H]<sup>+</sup>.

15 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,30 - 7,16 (m, 2H), 6,89 - 6,76 (m, 2H), 6,59 (s, 1H), 5,46 (s, 1H), 4,50 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,43 (s, 3H), 3,30 (s, 3H).

(C) *N*-metoxi-6-((4-metoxibencil)amino)-*N*-metil-3-fenilpiridazin-4-carboxamida

20 A una disolución de 3-cloro-*N*-metoxi-6-((4-metoxibencil)amino)-*N*-metilpiridazin-4-carboxamida (30,0 g, 0,09 moles) y ácido fenilborónico (16,0 g, 0,13 moles) en dioxano (300 ml) y agua (30 ml) se añadió Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (5,1 g, 4,45 mmoles) y KOAc (26,0 g, 0,26 moles) bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 110°C toda la noche, y después se enfrió hasta la temperatura ambiente. La mezcla se vertió en agua (300 ml), se extrajo con EA (500 ml x 3). La capa orgánica se concentró *a vacío*, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida para dar 40 g de producto diana. MS (m/z) = 379 [M+H]<sup>+</sup>.

(D) 6-amino-*N*-metoxi-*N*-metil-3-fenilpiridazin-4-carboxamida

25 La mezcla de *N*-metoxi-6-((4-metoxibencil)amino)-*N*-metil-3-fenilpiridazin-4-carboxamida (40,0 g, 0,10 moles) en CF<sub>3</sub>COOH (150 ml) se agitó a 80°C durante 3 horas. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente, se concentró *a vacío*, y el residuo se disolvió en DCM (200 ml), se lavó con disolución sat. de NaHCO<sub>3</sub>. La capa acuosa se extrajo con (DCM + 30% de MeOH). La capa orgánica combinada se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se concentrado *a vacío* para dar 30 g de producto bruto. MS (m/z) = 259 [M+H]<sup>+</sup>.

(E) 6-(2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)-*N*-metoxi-*N*-metil-3-fenilpiridazin-4-carboxamida

30 A una disolución de 6-amino-*N*-metoxi-*N*-metil-3-fenilpiridazin-4-carboxamida (30,0 g, 0,11 moles) y hexano-2,5-diona (66,0 g, 0,58 moles) en tolueno (300 ml) se añadió TsOH (2,0 g, 0,01 moles). La mezcla se agitó a 120°C toda la noche con una trampa Dean-stark, y después se enfrió hasta la temperatura ambiente. La mezcla se concentró *a vacío*, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE:EA = 5:1 hasta 2:1) para dar 14 g de producto. MS (m/z) = 337 [M+H]<sup>+</sup>.

35 (F) 1-(6-(2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)-3-fenilpiridazin-4-il)etanona

40 A una disolución de 6-(2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)-*N*-metoxi-*N*-metil-3-fenilpiridazin-4-carboxamida (14,0 g, 0,04 moles) en THF seco (150 ml) se añadió MeMgBr (27,7 ml, 0,082 moles) a -5°C ~ 0°C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a 0 ~ 10°C durante 2 horas adicionales. La mezcla se vertió en disolución sat. de NH<sub>4</sub>Cl, la capa acuosa se extrajo con EA (100 ml x 3). La capa orgánica se concentró *a vacío* para dar 15 g de producto bruto. MS (m/z) = 292 [M+H]<sup>+</sup>.

(G) (*R,E*)-*N*-(1-(6-(2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)-3-fenilpiridazin-4-il)etiliden)-2-metilpropano-2-sulfenamida

45 A una disolución de 1-(6-(2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)-3-fenilpiridazin-4-il)etanona (15,0 g, 0,05 moles) y (*R*)-2-metilpropano-2-sulfenamida (9,3 g, 0,08 moles) en THF seco (150 ml) se añadió Ti(OEt)<sub>4</sub> (23,0 g, 0,10 moles) bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a 80°C toda la noche, y después se enfrió hasta la temperatura ambiente. La mezcla se vertió en agua (100 ml), el precipitado se filtró, y el filtrado se extrajo con EA. La capa orgánica se concentró *a vacío*, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE:EA = 5:1 hasta 1:1) para obtener 12 g de producto. MS (m/z) = 395 [M+H]<sup>+</sup>.

(H) (*R*)-*N*-((*S*)-1-(6-(2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)-3-fenilpiridazin-4-il)etil)-2-metilpropano-2-sulfenamida

5 A una disolución de (*R,E*)-*N*-(1-(6-(2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)-3-fenilpiridazin-4-il)etiliden)-2-metilpropano-2-sulfonamida (12,0 g, 0,03 moles) en THF seco (150 ml) se añadió LiB(C<sub>4</sub>H<sub>7</sub>)<sub>3</sub> (6,08 ml, 0,06 moles) a -78°C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a -78°C durante 2 horas adicionales. La mezcla se vertió en disolución sat. de NH<sub>4</sub>Cl, la capa acuosa se extrajo con EA (100 ml x 3), la capa orgánica se concentró a vacío, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE:EA = 5:1 hasta 1:1) para dar 10 g del producto del título MS (m/z) = 397 [M+H]<sup>+</sup>.

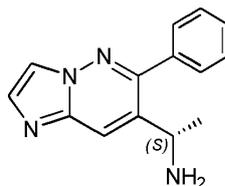
(I) (*R*)-*N*-((*S*)-1-(6-amino-3-fenilpiridazin-4-il)etil)-2-metilpropano-2-sulfonamida

10 A una disolución de (*R*)-*N*-((*S*)-1-(6-(2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)-3-fenilpiridazin-4-il)etil)-2-metilpropano-2-sulfonamida (8,0 g, 0,02 moles) en EtOH (40 ml) y agua (40 ml) se añadió NH<sub>2</sub>OH·HCl (13,8 g, 0,20 moles), y NaHCO<sub>3</sub> (13,5 g, 0,16 moles). La mezcla se agitó a 90°C toda la noche, y después se enfrió hasta la temperatura ambiente. La mezcla se trató con NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O ac. hasta pH = 8-9. La mezcla se concentró a vacío, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (MeOH/H<sub>2</sub>O + 0,5% de NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O) para dar 4,2 g del producto del título MS (m/z) = 319 [M+H]<sup>+</sup>.

(J) (*R*)-2-metil-*N*-((*S*)-1-(6-fenilimidazo[1,2-*b*]piridazin-7-il)etil)propano-2-sulfonamida

15 A una disolución de (*R*)-*N*-((*S*)-1-(6-amino-3-fenilpiridazin-4-il)etil)-2-metilpropano-2-sulfonamida (4,2 g, 0,013 moles) en EtOH (50 ml) se añadió 2-cloroacetaldehído (5,15 g, 0,065 moles) y NaHCO<sub>3</sub> (2,1 g, 0,026 moles). La mezcla se agitó a reflujo toda la noche. La mezcla se vertió en agua (50 ml), las capas acuosas se extrajeron con DCM (50 ml x 3). La capa orgánica combinada se concentró a vacío para dar 6,5 g de producto bruto. MS (m/z) = 343 [M+H]<sup>+</sup>.

(K) (*S*)-1-(6-fenilimidazo[1,2-*b*]piridazin-7-il)etanamina



20 A una disolución de (*R*)-2-metil-*N*-((*S*)-1-(6-fenilimidazo[1,2-*b*]piridazin-7-il)etil)propano-2-sulfonamida (6,5 g, 0,019 moles) en EA (20 ml) se añadió disolución de HCl en EA (20 ml, 2,44 mmoles) a 0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, después la mezcla se concentró a vacío, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (MeOH/H<sub>2</sub>O + 0,5% de NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O) para dar 4,2 g de producto bruto. MS (m/z) = 239 [M+H]<sup>+</sup>.

25 (L) (*S*)-4-amino-6-((1-(6-fenilimidazo[1,2-*b*]piridazin-7-il)etil)amino)pirimidin-5-carbonitrilo

30 A una disolución de (*S*)-1-(6-fenilimidazo[1,2-*b*]piridazin-7-il)etanamina (3,8 g, 0,016 moles) y 4-amino-6-cloropirimidin-5-carbonitrilo (3,7 g, 0,024 moles) en *n*-BuOH (40 ml) se añadió DIPEA (6,1 g, 0,048 moles). La mezcla se agitó a reflujo toda la noche, y después se enfrió hasta la temperatura ambiente. La mezcla se concentró a vacío, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (MeOH/H<sub>2</sub>O + 0,5% de NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O) para dar 2,6 g del producto del título MS (m/z) = 357 [M+H]<sup>+</sup>.

(M) (*S*)-4-amino-6-((1-(3-cloro-6-fenilimidazo[1,2-*b*]piridazin-7-il)etil)amino)pirimidin-5-carbonitrilo

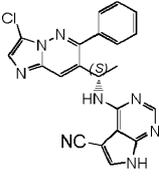
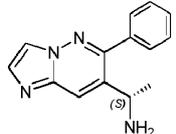
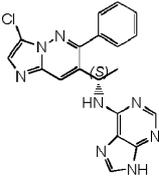
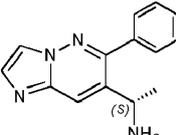
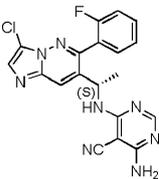
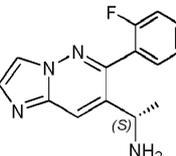
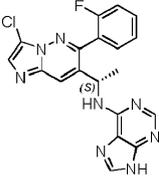
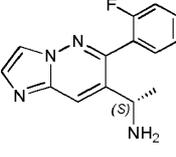
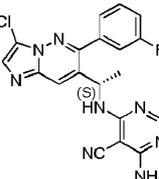
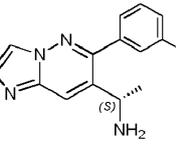
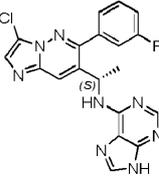
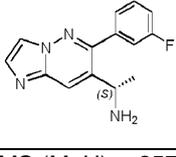
35 La mezcla de (*S*)-4-amino-6-((1-(6-fenilimidazo[1,2-*b*]piridazin-7-il)etil)amino)pirimidin-5-carbonitrilo (4 g, 0,011 moles) y NCS (2,3 g, 0,017 moles) en CHCl<sub>3</sub> (40 ml) se agitó a reflujo durante 2 horas. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente, se concentró a vacío, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (DCM/MeOH) para dar 1,8 g de producto diana. MS (m/z) = 391 [M+H]<sup>+</sup>.

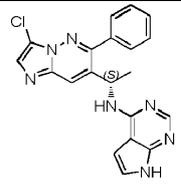
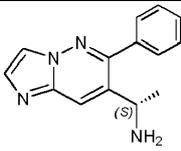
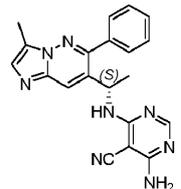
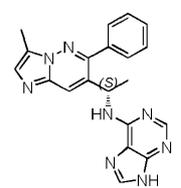
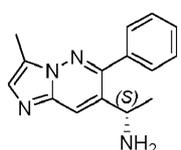
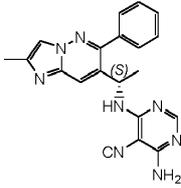
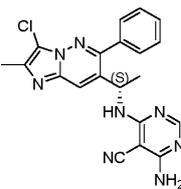
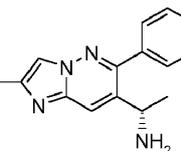
<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,06 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,74 - 7,63 (m, 3H), 7,56 - 7,47 (m, 3H), 5,46 (d, *J* = 5,9 Hz, 1H), 5,43 - 5,37 (m, 1H), 5,36 (s, 2H), 1,38 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H).

Los siguientes compuestos se prepararon según los procedimientos del Compuesto 4 usando los reactivos e intermedios correspondientes en condiciones apropiadas que serán reconocidas por la POSITA.

Compuesto	Estructura	MS (M+H) <sup>+</sup>	RMN	Intermedio
9		415	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ: 8,29 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,78 - 7,76 (m, 2H), 7,66 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,51 - 7,49 (m, 3H), 5,85	

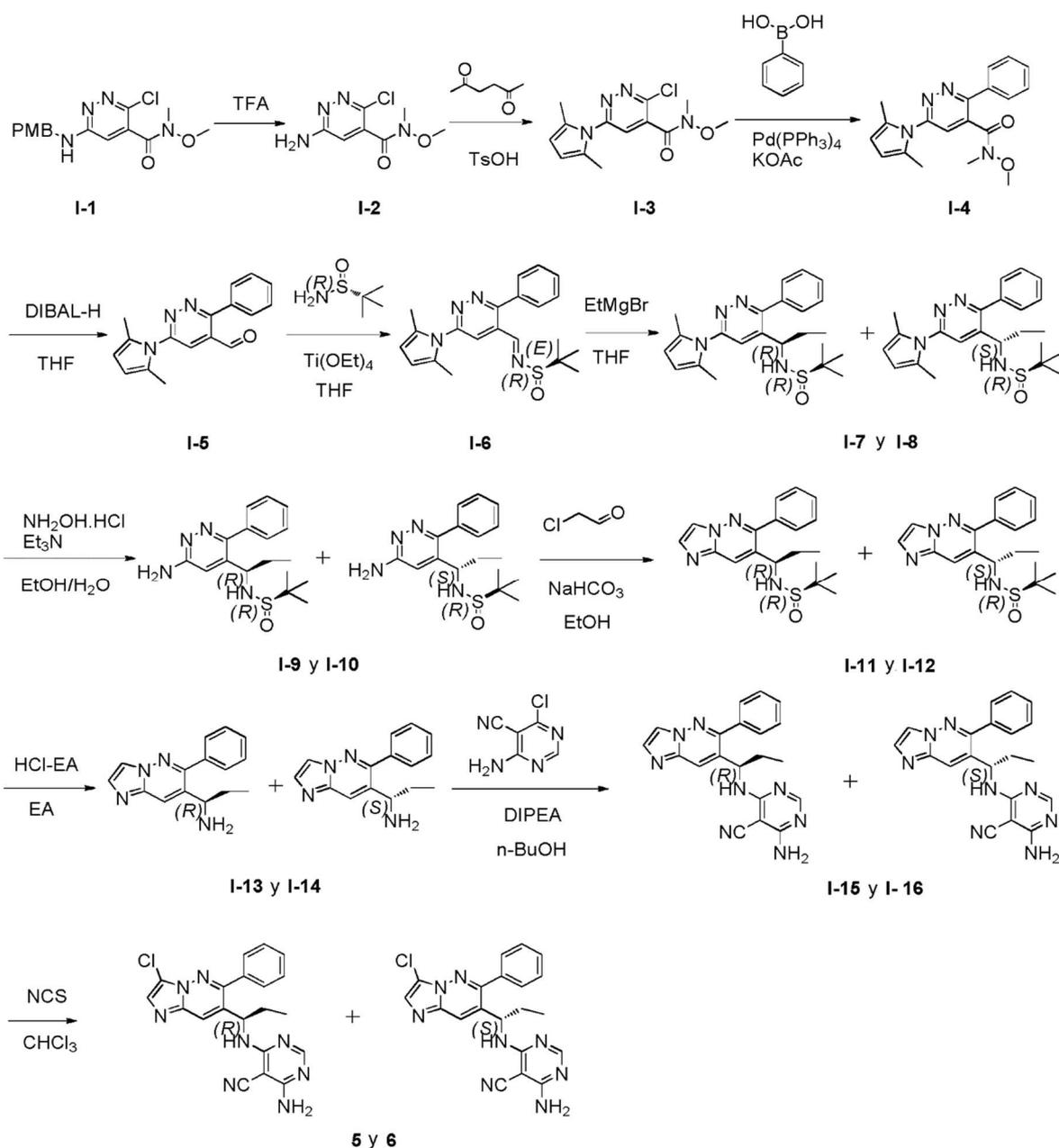
ES 2 765 510 T3

Compuesto	Estructura	MS (M+H) <sup>+</sup>	RMN	Intermedio
			(d, <i>J</i> = 5,8 Hz, 1H), 5,56 - 5,46 (m, 1H), 1,43 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 3H).	
11		391	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ: 8,16 (s, 1H), 8,09 (s, 2H), 7,78 - 7,77 (m, 2H), 7,71 (s, 1H), 7,55 - 7,41 (m, 3H), 5,59 - 5,45 (m, 1H), 1,46 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 3H).	
12		409	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 8,31 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,79 - 7,63 (m, 2H), 7,60 - 7,45 (m, 2H), 7,30 (t, <i>J</i> = 7,4 Hz, 2H), 7,13 (s, 2H), 5,09 (s, 1H), 1,45 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 3H).	 MS (M+H) <sup>+</sup> : 257
13		409	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ: 8,16 (s, 1H), 8,04 (s, 2H), 7,75 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,47 - 7,38 (m, 1H), 7,19 (s, 2H), 5,32 (a, 1H), 1,60 (d, <i>J</i> = 6,9 Hz, 3H).	 MS (M+H) <sup>+</sup> : 257
15		409	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 8,30 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,71 (d, <i>J</i> = 7,4 Hz, 1H), 7,57 - 7,44 (m, 3H), 7,31 (dd, <i>J</i> = 8,7 Hz, 2,0 Hz, 1H), 7,22 (s, 2H), 5,18 (t, <i>J</i> = 7,0 Hz, 1H), 1,39 (d, <i>J</i> = 6,9 Hz, 3H).	 MS (M+H) <sup>+</sup> : 257
16		409	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 8,28 (s, 2H), 8,09 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 2H), 7,88 (s, 1H), 7,76 - 7,48 (m, 4H), 7,36 (dd, <i>J</i> = 9,0 Hz, 6,6 Hz, 1H), 5,30 (s, 1H), 1,40 (d, <i>J</i> = 5,7 Hz, 3H).	 MS (M+H) <sup>+</sup> : 257
17		390	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 8,30 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,72 - 7,70 (m, 3H), 7,50 - 7,48 (m, 3H), 7,30 (s, 1H), 6,75 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 1H), 5,35 - 5,21 (m, 1H), 1,43 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 3H).	

Compuesto	Estructura	MS (M+H) <sup>+</sup>	RMN	Intermedio
				
22		371	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ: 7,98 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,66 - 7,64 (m, 2H), 7,53 - 7,44 (m, 4H), 5,45 - 5,40 (m, 1H), 2,53 (s, 3H), 1,40 (d, J = 6,9 Hz, 3H).	
23		371	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ: 8,04 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,78 - 7,71 (m, 2H), 7,50 - 7,42 (m, 4H), 5,52 - 5,47 (m, 1H), 2,53 (s, 3H), 1,42 (d, J = 6,8 Hz, 3H).	
58		371	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,02 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,61 - 7,60 (m, 2H), 7,52 - 7,47 (m, 3H), 5,57 - 5,56 (m, 1H), 5,53 (s, 2H), 5,45 - 5,32 (m, 1H), 2,48 (s, 3H), 1,38 (d, J = 6,4 Hz, 3H).	
				MS (M+H) <sup>+</sup> : 253
59		405	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,03 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,66 - 7,64 (m, 2H), 7,51 - 7,48 (m, 3H), 5,43 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 5,40 - 5,36 (m, 1H), 5,33 (s, 2H), 2,48 (s, 3H), 1,36 (d, J = 6,7 Hz, 3H).	

## Compuesto 5 y 6

(*R*)-4-amino-6-((1-(6-fenilimidazo[1,2-*b*]piridazin-7-il)propil)amino)pirimidin-5-carbonitrilo y (*S*)-4-amino-6-((1-(6-fenilimidazo[1,2-*b*]piridazin-7-il)propil)amino)pirimidin-5-carbonitrilo



(A) 6-amino-3-cloro-*N*-metoxi-*N*-metilpiridazin-4-carboxamida

5 Una disolución de 3-cloro-*N*-metoxi-6-((4-metoxibencil)amino)-*N*-metilpiridazin-4-carboxamida (Compuesto 4 (B), 7,4 g, 21,97 mmoles) en TFA (20 ml) se agitó a reflujo durante 2 horas. La mezcla se concentró *a vacío*, y el residuo se vertió en disolución sat. de NaHCO<sub>3</sub>. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, se extrajo con EA, y la capa orgánica se concentró entonces *a vacío*, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida para dar 3,84 g de 6-amino-3-cloro-*N*-metoxi-*N*-metilpiridazin-4-carboxamida. MS (m/z) = 217 [M+H]<sup>+</sup>, 219 [M+2+H]<sup>+</sup>.

(B) 3-cloro-6-(2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)-*N*-metoxi-*N*-metilpiridazin-4-carboxamida

10 A una disolución de 6-amino-3-cloro-*N*-metoxi-*N*-metilpiridazin-4-carboxamida (3,84 g, 17,73 mmoles) y hexano-2,5-diona (8,45 g, 65,91 mmoles) en tolueno (100 ml) se añadió TsOH (2,0 g, 0,01 moles). La mezcla se agitó a 120°C toda la noche con una trampa Dean-stark, y después se enfrió hasta la temperatura ambiente. La mezcla se concentró *a vacío*, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida para dar 4,2 g del producto del título MS (m/z) = 295 [M+H]<sup>+</sup>, 297 [M+2+H]<sup>+</sup>.

15 (C) 6-(2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)-*N*-metoxi-*N*-metil-3-fenilpiridazin-4-carboxamida

5 A una disolución de 3-cloro-6-(2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)-*N*-metoxi-*N*-metilpiridazin-4-carboxamida (4,2 g, 14,25 mmoles) y ácido fenilborónico (2,61 g, 21,37 mmoles) en dioxano (80 ml) y agua (8 ml) se añadió Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> y KOAc bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 110°C toda la noche, y después se enfrió hasta la temperatura ambiente. La mezcla se vertió en agua (300 ml), se extrajo con EA (100 ml x 3). La capa orgánica combinada se concentró *a vacío*, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida para dar 4,3 g de producto. MS (m/z) = 337 [M+H]<sup>+</sup>

(D) 6-(2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)-3-fenilpiridazin-4-carbaldehído

10 A una disolución de 6-(2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)-*N*-metoxi-*N*-metil-3-fenilpiridazin-4-carboxamida (4,3 g, 12,78 mmoles) en THF seco (30 ml) se añadió DIBAL-H (19 ml, 19,17 mmoles) bajo atmósfera de nitrógeno a -20°C. La mezcla de reacción se agitó a -20°C durante 1 hora extra, y después se vertió en agua (300 ml), se extrajo con EA. La capa orgánica se concentró *a vacío*, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida para dar 0,95 g del producto del título MS (m/z) = 310 [M+MeOH+H]<sup>+</sup>

(E) (*R,E*)-*N*-((6-(2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)-3-fenilpiridazin-4-il)metileno)-2-metilpropano-2-sulfenamida

15 A una disolución de 6-(2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)-3-fenilpiridazin-4-carbaldehído (0,95 g, 3,43 mmoles) y (*R*)-2-metilpropano-2-sulfenamida (0,62 g, 5,14 mmoles) en THF seco (20 ml) se añadió Ti(OEt)<sub>4</sub> (1,56 g, 6,85 mmoles) bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a reflujo toda la noche, después se enfrió hasta la temperatura ambiente. La mezcla se vertió en agua (5 ml), el precipitado se filtró, y el filtrado se extrajo con EA. La capa orgánica se concentró *a vacío*, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida para dar 1,2 g del producto del título MS (m/z) = 381 [M+H]<sup>+</sup>

20 (F) (*R*)-*N*-((*S*)-1-(6-(2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)-3-fenilpiridazin-4-il)propil)-2-metilpropano-2-sulfenamida y (*R*)-*N*-((*R*)-1-(6-(2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)-3-fenilpiridazin-4-il)propil)-2-metilpropano-2-sulfenamida

25 A una disolución de (*R,E*)-*N*-((6-(2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)-3-fenilpiridazin-4-il)metileno)-2-metilpropano-2-sulfenamida (1,2 g, 3,15 mmoles) en THF seco (20 ml) se añadió EtMgBr (1,58 ml, 4,73 mmoles) a -78°C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 1 hora. La mezcla se vertió en agua (5 ml), se extrajo con EA. La capa orgánica se concentró *a vacío*, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (PE:EA = 1:0 hasta 0:1) para dar dos productos (el primer eluyente es 0,47 g de intermedio I-7, el segundo eluyente es 0,18 g de intermedio I-8), siendo uno (*R*)-*N*-((*S*)-1-(6-(2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)-3-fenilpiridazin-4-il)propil)-2-metilpropano-2-sulfenamida, y siendo el otro (*R*)-*N*-((*R*)-1-(6-(2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)-3-fenilpiridazin-4-il)propil)-2-metilpropano-2-sulfenamida. MS (m/z) = 411 [M+H]<sup>+</sup>

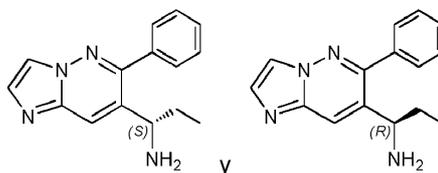
30 (G) (*R*)-*N*-((*R*)-1-(6-amino-3-fenilpiridazin-4-il)propil)-2-metilpropano-2-sulfenamida y (*R*)-*N*-((*S*)-1-(6-amino-3-fenilpiridazin-4-il)propil)-2-metilpropano-2-sulfenamida

35 A una disolución de intermedio I-8 obtenido en la última etapa de la reacción (0,18 g, 0,04 mmoles) en EtOH (2,5 ml) y agua (2,5 ml) se añadió NH<sub>2</sub>OH·HCl (0,46 g, 6,58 mmoles) y Et<sub>3</sub>N (0,44 g, 4,38 mmoles). La mezcla se agitó a 90°C toda la noche, y después se enfrió hasta la temperatura ambiente. A la mezcla se añadió NH<sub>3</sub>·ac·H<sub>2</sub>O hasta que el pH es 8-9, y después la mezcla se concentró *a vacío*, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (MeOH/H<sub>2</sub>O + 0,5% de NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O) para dar 0,08 g de intermedio I-10. MS (m/z) = 333 [M+H]<sup>+</sup>. El intermedio I-9 se preparó usando el intermedio I-7 en la misma condición.

(H) (*R*)-2-metil-*N*-((*R*)-1-(6-fenilimidazo[1,2-*b*]piridazin-7-il)propil)propano-2-sulfenamida y (*R*)-2-metil-*N*-((*S*)-1-(6-fenilimidazo[1,2-*b*]piridazin-7-il)propil)propano-2-sulfenamida

40 A una disolución de intermedio I-10 (80 mg, 0,24 mmoles) en EtOH (5 ml) se añadió 2-cloroacetaldehído (0,32 ml, 1,92 mmoles) y NaHCO<sub>3</sub> (40 mg, 0,48 mmoles). La mezcla se agitó a reflujo toda la noche. La mezcla se vertió en agua (10 ml), las capas acuosas se extrajeron con EA (20 ml x 3). La capa orgánica combinada se concentró *a vacío*, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (MeOH/H<sub>2</sub>O + 0,5% de NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O) para dar 67 mg de intermedio I-12. MS (m/z) = 357 [M+H]<sup>+</sup>. El intermedio I-11 se preparó usando el intermedio I-9 en la misma condición.

45 (I) (*R*)-1-(6-fenilimidazo[1,2-*b*]piridazin-7-il)propan-1-amina y (*S*)-1-(6-fenilimidazo[1,2-*b*]piridazin-7-il)propan-1-amina



5 A una disolución de intermedio I-12 (67 mg, 0,19 mmoles) en EA (3 ml) se añadió disolución de HCl en EA (5 N, 1 ml) a 0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, y después la mezcla se concentró a vacío. El residuo se disolvió en MeOH, y después se basificó mediante NH<sub>3</sub> ac.·H<sub>2</sub>O. El disolvente extra se evaporó, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (MeOH/H<sub>2</sub>O + 0,5% de NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O) para dar 30 mg de intermedio I-14. MS (m/z) = 253 [M+H]<sup>+</sup>. El intermedio I-13 se preparó usando intermedio el I-11 en la misma condición.

(J) (R)-4-amino-6-((1-(6-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-7-il)propil)amino)pirimidin-5-carbonitrilo y (S)-4-amino-6-((1-(6-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-7-il)propil)amino)pirimidin-5-carbonitrilo

10 A una disolución de intermedio I-14 (30 mg, 0,12 mmoles) y 4-amino-6-cloropirimidin-5-carbonitrilo (27 mg, 0,19 mmoles) en n-BuOH (3 ml) se añadió DIPEA (31 mg, 0,24 mmoles). La mezcla se agitó a reflujo toda la noche. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente, se concentró a vacío, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (MeOH/H<sub>2</sub>O + 0,5% de NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O) para dar 30 mg de intermedio I-16. MS (m/z) = 371 [M+H]<sup>+</sup>. El intermedio I-15 se preparó usando el intermedio I-13 en la misma condición.

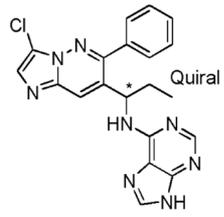
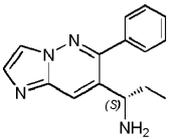
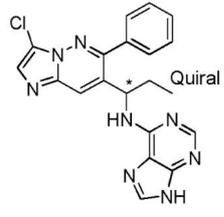
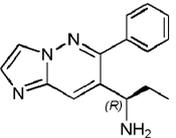
(K) (R)-4-amino-6-((1-(3-cloro-6-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-7-il)propil)amino)pirimidin-5-carbonitrilo y (S)-4-amino-6-((1-(3-cloro-6-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-7-il)propil)amino)pirimidin-5-carbonitrilo

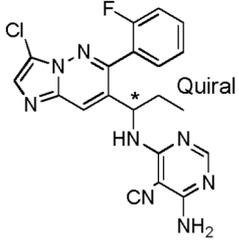
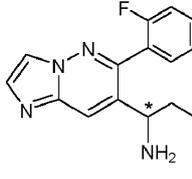
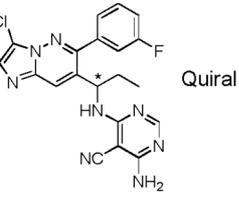
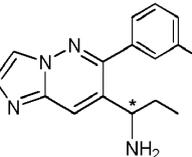
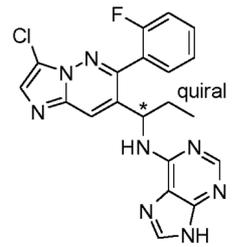
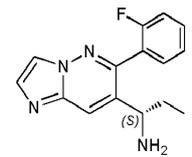
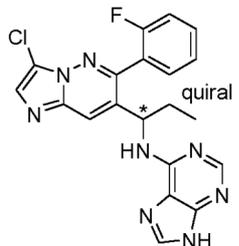
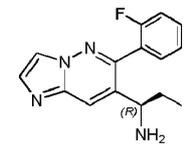
15 La disolución de intermedio I-16 (30 mg, 0,08 mmoles) y NCS (16 mg, 0,12 mmoles) en CHCl<sub>3</sub> (4 ml) se agitó a reflujo durante 2 horas. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente, se concentró a vacío, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (MeOH/H<sub>2</sub>O + 0,5% de NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O) para dar 24 mg de un compuesto diana 6. MS (m/z) = 405 [M+H]<sup>+</sup>. El otro compuesto del título 5 se preparó usando el intermedio I-15 en la misma condición.

20 Compuesto 5: <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,03 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,73 - 7,69 (m, 3H), 7,53 - 7,50 (m, 3H), 5,29 - 5,25 (m, 1H), 1,83 - 1,71 (m, 2H), 0,80 (t, J = 6,6 Hz, 3H).

Compuesto 6: <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,04 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,72 (dd, J = 7,2 Hz, 2,4 Hz, 3H), 7,56 - 7,51 (m, 3H), 5,27 (dd, J = 9,4 Hz, 5,0 Hz, 1H), 1,76 (qdd, J = 12,4 Hz, 8,3 Hz, 6,1 Hz, 2H), 0,81 (t, J = 7,3 Hz, 3H).

25 Los siguientes compuestos se prepararon según los procedimientos del Compuesto 5 y 6 usando los reactivos e intermedios correspondientes en condiciones apropiadas que serán reconocidas por la POSITA. Más específicamente, los Compuesto 14 y 26 se prepararon según los procedimientos del Compuesto 5; los Compuesto 18, 19, 24 y 25 se prepararon según los procedimientos del Compuesto 6.

Compuesto	Estructura	MS (M+H) <sup>+</sup>	RMN	Intermedio
14		405	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ: 8,19 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,83 (d, J = 3,6 Hz, 2H), 7,70 (s, 1H), 7,57 - 7,50 (m, 3H), 5,51 - 5,34 (m, 1H), 1,86 - 1,71 (m, 2H), 0,86 (t, J = 7,3 Hz, 3H).	 MS (M+H) <sup>+</sup> : 253 &
18		405	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ: 8,32 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,89 - 7,79 (m, 2H), 7,65 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,58 - 7,47 (m, 4H), 6,53 - 6,41 (m, 1H), 5,48 - 5,37 (m, 1H), 1,68 - 1,59 (m, 2H), 0,85 (s, 3H).	 MS (M+H) <sup>+</sup> : 253
19		423	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,98 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,58 - 7,46 (m, 2H), 7,32 - 7,26 (m, 1H), 7,22 - 7,18 (m, 1H), 5,50 - 5,41 (m, 1H), 5,10 - 4,98 (m, 1H), 1,95 - 1,84 (m, 1H), 1,83 - 1,75 (m, 1H), 0,92 (t, J = 7,3 Hz, 3H).	

Compuesto	Estructura	MS (M+H) <sup>+</sup>	RMN	Intermedio
				
24		423	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ: 8,07 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,60 - 7,49 (m, 3H), 7,26 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 5,25 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 1,88 - 1,72 (m, 2H), 0,84 (t, J = 7,3 Hz, 3H).	 MS (M+H) <sup>+</sup> : 271
25		423	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,14 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,56 - 7,47 (m, 1H), 7,31 - 7,16 (m, 2H), 5,28 - 5,15 (m, 1H), 2,01 - 1,88 (m, 2H), 0,95 (t, J = 7,3 Hz, 3H).	 MS (M+H) <sup>+</sup> : 271 &
26		423	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,14 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,54 - 7,46 (m, 1H), 7,32 - 7,14 (m, 2H), 5,31 - 5,09 (m, 1H), 2,01 - 1,90 (m, 2H), 0,95 (t, J = 7,3 Hz, 3H).	 MS (M+H) <sup>+</sup> : 271

El tiempo de retención (Rt) de los compuestos anteriores se ensayó mediante HPLC quiral. Las condiciones de R-HPLC fueron como sigue:

Columna: daicel IA 4,6 x 250 mm;

5 Fase móvil: EtOH/DEA = 100/0,10;

Caudal = 1,0 ml/min.;

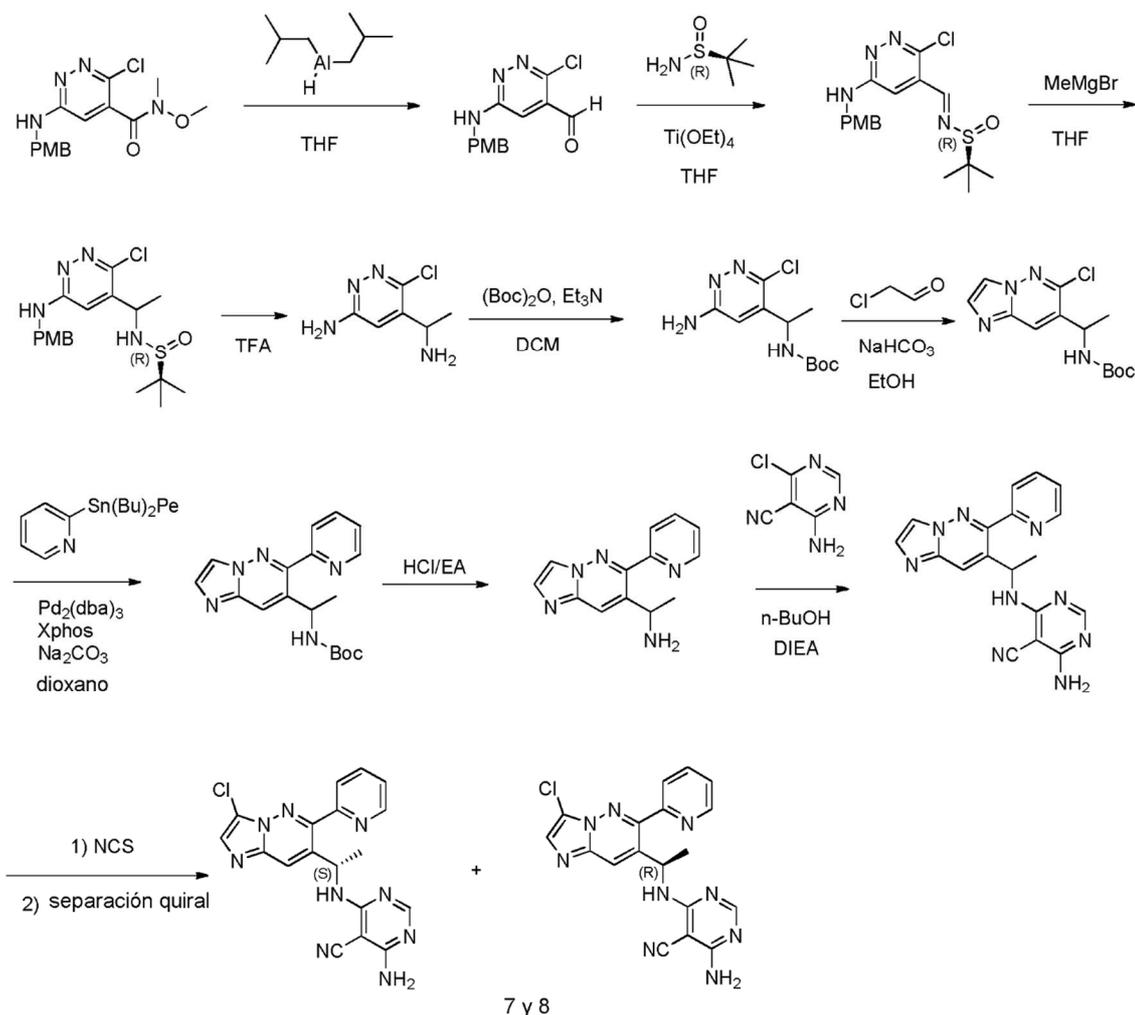
Detector: UV 254 nm.

El Rt del compuesto 5 es 10,774 min., el Rt del compuesto 6 es 5,032 min., el Rt del compuesto 14 es 5,245 min., el Rt del compuesto 18 es 7,030 min., el Rt del compuesto 19 es 6,925 min., el Rt del compuesto 24 es 4,991 min., el Rt del compuesto 25 es 20,884 min., el Rt del compuesto 26 es 14,505 min.

10

Compuesto 7 y 8

(*R*)-4-amino-6-((1-(3-cloro-6-(piridin-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-7-il)etil)amino)pirimidin-5-carbonitrilo y (*S*)-4-amino-6-((1-(3-cloro-6-(piridin-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-7-il)etil)amino)pirimidin-5-carbonitrilo



(A) 3-cloro-6-((4-metoxibencil)amino)piridazin-4-carbaldehído

- 5 A una disolución de 3-cloro-*N*-metoxi-6-((4-metoxibencil)amino)-*N*-metilpiridazin-4-carboxamida (10 g, 29,75 mmoles) en THF seco (120 ml) se añadió hidruro de diisobutilaluminio (89 ml, 89,26 mmoles) gota a gota a 0°C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después, la mezcla se paralizó con disolución sat. de NH<sub>4</sub>Cl, se filtró, el filtrado se extrajo con EA (50 ml x 3). La capa orgánica combinada se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (PE: EA = 4:6) para dar
- 10 2,4 g de producto diana. MS (m/z) = 310 [M+H]<sup>+</sup>, 312 [M+2+H]<sup>+</sup>.

(B) (*R,E*)-*N*-((3-cloro-6-((4-metoxibencil)amino)piridazin-4-il)metileno)-2-metilpropano-2-sulfinamida

- 15 A una disolución de 3-cloro-6-((4-metoxibencil)amino)piridazin-4-carbaldehído (2,4 g, 8,66 mmoles) y (*R*)-2-metilpropano-2-sulfinamida (1,6 g, 13 mmoles) en THF seco (30 ml) se añadió Ti(OEt)<sub>4</sub> (4 g, 17,32 mmoles) bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a reflujo toda la noche. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente, se vertió en agua (20 ml), se filtró, y el filtrado se extrajo con EA (30 ml x 3). La capa orgánica combinada se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (PE:EA = 4:6) para dar 1,4 g del producto del título MS (m/z) = 381 [M+H]<sup>+</sup>, 383 [M+2+H]<sup>+</sup>.

(C) (*R*)-*N*-(1-(3-cloro-6-((4-metoxibencil)amino)piridazin-4-il)etil)-2-metilpropano-2-sulfinamida

- 20 A una disolución de (*R,E*)-*N*-((3-cloro-6-((4-metoxibencil)amino)piridazin-4-il)metileno)-2-metilpropano-2-sulfinamida (1,4 g, 3,68 mmoles) en THF seco (20 ml) se añadió MeMgBr (3,1 ml, 9,21 mmoles) a -5°C ~ 0°C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a 0 ~ 10°C durante 2 horas. La mezcla se vertió en disolución sat. de NH<sub>4</sub>Cl, se extrajo

con EA (20 ml x 3). La capa orgánica se concentró *a vacío* para dar 1 g de producto del título bruto MS (m/z) = 397 [M+H]<sup>+</sup>, 399 [M+2+H]<sup>+</sup>.

(D) 5-(1-aminoetil)-6-cloropiridazin-3-amina

- 5 La disolución de (*R*)-*N*-(1-(3-cloro-6-((4-metoxibencil)amino)piridazin-4-il)etil)-2-metilpropano-2-sulfinaida (1 g, 2,52 mmoles) en TFA (5 ml) se agitó a reflujo durante 3 horas. Después, la mezcla se concentró *a vacío*, y el residuo se repartió entre disolución sat. de NaHCO<sub>3</sub> y EA. La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con EA (10 ml x 4). La capa orgánica combinada se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se concentró para dar 308 mg de producto del título bruto MS (m/z) = 173 [M+H]<sup>+</sup>.

(E) (1-(6-amino-3-cloropiridazin-4-il)etil)carbamato de *terc*-butilo

- 10 La disolución de 5-(1-aminoetil)-6-cloropiridazin-3-amina (308 mg, 1,79 mmoles), (Boc)<sub>2</sub>O (586 mg, 2,68 mmoles) y Et<sub>3</sub>N (543 mg, 5,37 mmoles) en DCM (5 ml) se agitó toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla se concentró a 20°C, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (MeOH:H<sub>2</sub>O = 4:6) para dar 150 mg de producto del título. MS (m/z) = 273 [M+H]<sup>+</sup>, 275 [M+2+H]<sup>+</sup>.

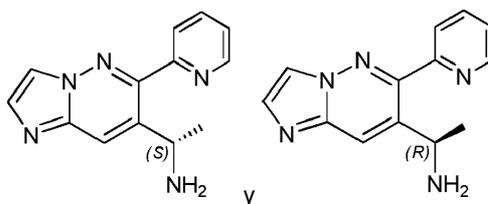
(F) (1-(6-cloroimidazo[1,2-*b*]piridazin-7-il)etil)carbamato de *terc*-butilo

- 15 A una disolución de (1-(6-amino-3-cloropiridazin-4-il)etil)carbamato de *terc*-butilo (150 mg, 0,55 mmoles) en EtOH (5 ml) se añadió 2-cloroacetaldehído (0,245 ml, 1,38 mmoles) y NaHCO<sub>3</sub> (185 mg, 2,2 mmoles). Después, la mezcla se calentó hasta reflujo y se agitó toda la noche. Después la mezcla se enfrió, se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (DCM:MeOH = 4:96) para dar 76 mg de producto del título. MS (m/z) = 297 [M+H]<sup>+</sup>, 299 [M+2+H]<sup>+</sup>.

- 20 (G) (1-(6-(piridin-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-7-il)etil)carbamato de *terc*-butilo

- 25 A una disolución de (1-(6-cloroimidazo[1,2-*b*]piridazin-7-il)etil)carbamato de *terc*-butilo (56 mg, 0,19 mmoles) y 2-(dibutil(pentil)estannil)piridina (140 mg, 0,38 mmoles) en dioxano (2 ml) se añadió Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (17 mg, 0,019 mmoles), X-phos (18 mg, 0,038 mmoles) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (61 mg, 0,57 mmoles) bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó hasta reflujo y se agitó durante 4 horas. Después la mezcla se enfrió, se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (MeOH:H<sub>2</sub>O = 55:45) para dar 20 mg de producto del título. MS (m/z) = 340 [M+H]<sup>+</sup>.

(H) 1-(6-(piridin-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-7-il)etanamina



- 30 A una disolución de (1-(6-(piridin-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-7-il)etil)carbamato de *terc*-butilo (20 mg, 0,059 mmoles) en EA/MeOH (20 ml) se añadió disolución 4N de HCl en EA (0,059 ml, 0,236 mmoles) a 0°C. La mezcla se calentó hasta 40°C y se agitó durante 0,5 horas extras. Después, la mezcla se concentró *a vacío*, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (MeOH/H<sub>2</sub>O + 0,5% de NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O) para dar 9 mg de producto del título. MS (m/z) = 240 [M+H]<sup>+</sup>.

(I) 4-amino-6-((1-(6-(piridin-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-7-il)etil)amino)pirimidin-5-carbonitrilo

- 35 A una disolución de 1-(6-(piridin-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-7-il)etanamina (9 mg, 0,037 mmoles) y 4-amino-6-cloropirimidin-5-carbonitrilo (9 mg, 0,056 mmoles) en *n*-BuOH (3 ml) se añadió DIPEA (24 mg, 0,185 mmoles). La mezcla se agitó a reflujo toda la noche. La mezcla se concentró *a vacío*, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (MeOH:H<sub>2</sub>O = 65:35 + 0,5% de NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O) para dar 9 mg de producto del título. MS (m/z) = 358 [M+H]<sup>+</sup>.

- 40 (J) (*R*)-4-amino-6-((1-(3-cloro-6-(piridin-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-7-il)etil)amino)pirimidin-5-carbonitrilo y (*S*)-4-amino-6-((1-(3-cloro-6-(piridin-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-7-il)etil)amino)pirimidin-5-carbonitrilo

La disolución de 4-amino-6-((1-(6-(piridin-2-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-7-il)etil)amino)pirimidin-5-carbonitrilo (9 mg, 0,025 mmoles) y NCS (7 mg, 0,05 mmoles) en CHCl<sub>3</sub> (2 ml) se agitó a reflujo durante 1 hora. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente, se concentró *a vacío*, y el residuo se purificó mediante HPLC prep. quiral (columna: Daicel

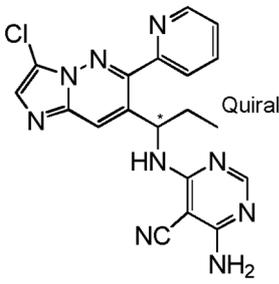
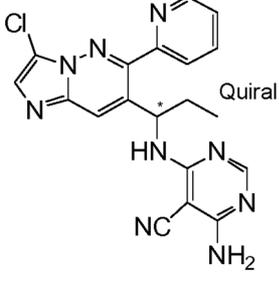
## ES 2 765 510 T3

IA: 20'250 mm; fase móvil: 100% de EtOH + 0,1% de DEA; caudal: 8 ml/min.; longitud de onda de detección: UV 254 nm;) para dar 1,8 mg de compuesto 7 (Rt = 25,2 min.) y 2 mg de compuesto 8 (Rt = 29,1 min.).

5 Compuesto 7: MS (m/z) = 392 [M+H]<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,70 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,01 (td, J = 7,8 Hz, 1,8 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,53-7,52 (m, 1H), 5,76 (c, J = 7,1 Hz, 1H), 1,51 (d, J = 7,0 Hz, 3H).

Compuesto 8: MS (m/z) = 392 [M+H]<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,70 (ddd, J = 4,9 Hz, 1,7 Hz, 0,9 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 8,01 (td, J = 7,7 Hz, 1,8 Hz, 1H), 7,91 (dt, J = 7,8 Hz, 1,1 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,54-7,50 (m, 1H), 5,76 (c, J = 7,0 Hz, 1H), 1,51 (d, J = 7,0 Hz, 3H).

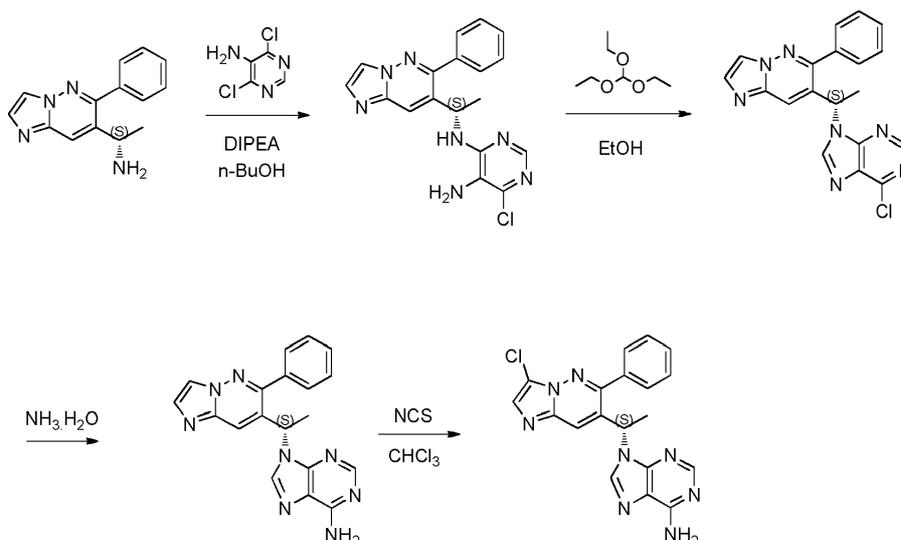
10 Los siguientes compuestos se prepararon según los procedimientos del Compuesto 7 y 8 usando los reactivos e intermedios correspondientes en condiciones apropiadas que serán reconocidas por la POSITA.

Compuesto	Estructura	MS (M+H) <sup>+</sup>	RMN
28		406	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,71 (d, J = 4,8, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,02 (t, J = 7,7, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,87 (t, J = 6,9, 2H), 7,72 (s, 1H), 7,60 - 7,52 (m, 1H), 7,15 (s, 2H), 5,42 - 5,33 (m, 1H), 1,87 - 1,81 (m, 2H), 0,84 (t, J = 7,3, 3H).
Compuesto	Estructura	MS (M+H) <sup>+</sup>	RMN
29		406	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,71 (dd, J = 4,9, 0,9, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,04 - 8,01 (m, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,89 - 7,85 (m, 2H), 7,72 (s, 1H), 7,57 - 7,54 (m, 1H), 7,15 (s, 2H), 5,40 - 5,34 (m, 1H), 1,90 - 1,78 (m, 2H), 0,84 (t, J = 7,3, 3H).

El Rt del compuesto 28 es 9,443 min. El Rt del compuesto 29 es 11,080 min. Estos dos compuestos se separaron según las condiciones del procedimiento (J) de los Compuestos 7 y 8.

### Compuesto 20

15 (S)-9-(1-(3-cloro-6-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-7-il)etil)-9H-purin-6-amina



(A) (S)-6-cloro-*N*<sup>4</sup>-(1-(6-fenilimidazo[1,2-*b*]piridazin-7-il)etil)pirimidin-4,5-diamina

El compuesto del título se preparó según los procedimientos del compuesto 4(I).

MS (m/z) = 366 [M+H]<sup>+</sup>

5 (B) (S)-6-cloro-9-(1-(6-fenilimidazo[1,2-*b*]piridazin-7-il)etil)-9*H*-purina

La disolución de (S)-6-cloro-*N*<sup>4</sup>-(1-(6-fenilimidazo[1,2-*b*]piridazin-7-il)etil)pirimidin-4,5-diamina (59 mg, 0,16 mmoles) y trietoximetano (0,5 ml) en EtOH (5 ml) se agitó a reflujo durante 30 horas. Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla se concentró *a vacío*, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (MeOH/H<sub>2</sub>O + 0,5% de NH<sub>3</sub>.H<sub>2</sub>O) para dar 42 mg de producto del título. MS (m/z) = 376 [M+H]<sup>+</sup>

10 (C) (S)-9-(1-(6-fenilimidazo[1,2-*b*]piridazin-7-il)etil)-9*H*-purin-6-amina

Una disolución de (S)-6-cloro-9-(1-(6-fenilimidazo[1,2-*b*]piridazin-7-il)etil)-9*H*-purina (42 mg, 0,11 mmoles) en NH<sub>3</sub>.H<sub>2</sub>O (2 ml) se hizo reaccionar en el horno reactor de microondas a 110°C durante 30 minutos. Después, la mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente, se concentró *a vacío*, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida para dar 26 mg de producto del título. MS (m/z) = 357 [M+H]<sup>+</sup>

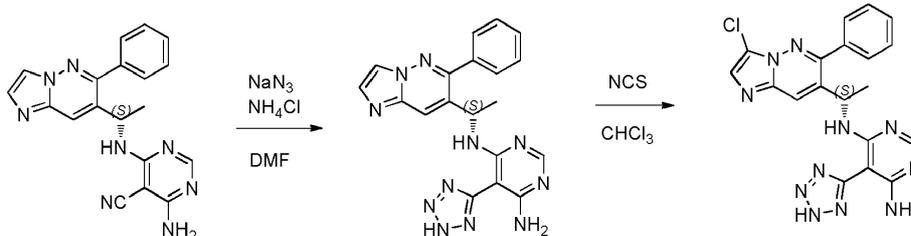
15 (D) (S)-9-(1-(3-cloro-6-fenilimidazo[1,2-*b*]piridazin-7-il)etil)-9*H*-purin-6-amina

El compuesto del título se preparó según los procedimientos del compuesto 4 (M). MS (m/z) = 391 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, dmsó) δ 8,24 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,93 (d, *J* = 5,2 Hz, 2H), 7,45 - 7,35 (m, 5H), 7,12 (s, 2H), 5,79 (c, *J* = 6,9 Hz, 1H), 1,81 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H).

Compuesto 21

20 (S)-*N*<sup>4</sup>-(1-(3-cloro-6-fenilimidazo[1,2-*b*]piridazin-7-il)etil)-5-(2*H*-tetrazol-5-il)pirimidin-4,6-diamina



(A) (S)-*N*<sup>4</sup>-(1-(6-fenilimidazo[1,2-*b*]piridazin-7-il)etil)-5-(2*H*-tetrazol-5-il)pirimidin-4,6-diamina

La mezcla de compuesto 4 (I) (150 mg, 0,42 mmoles), azida sódica (165 mg, 2,55 mmoles) y cloruro de amonio (135 mg, 2,55 mmoles) en DMF seca (4 ml) se cerró herméticamente en un tubo y se hizo reaccionar en el horno reactor

de microondas a 140°C durante 40 minutos. Después, la mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente, se concentró *a vacío*, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida para dar 36 mg de producto del título. MS (m/z) = 400 [M+H]<sup>+</sup>

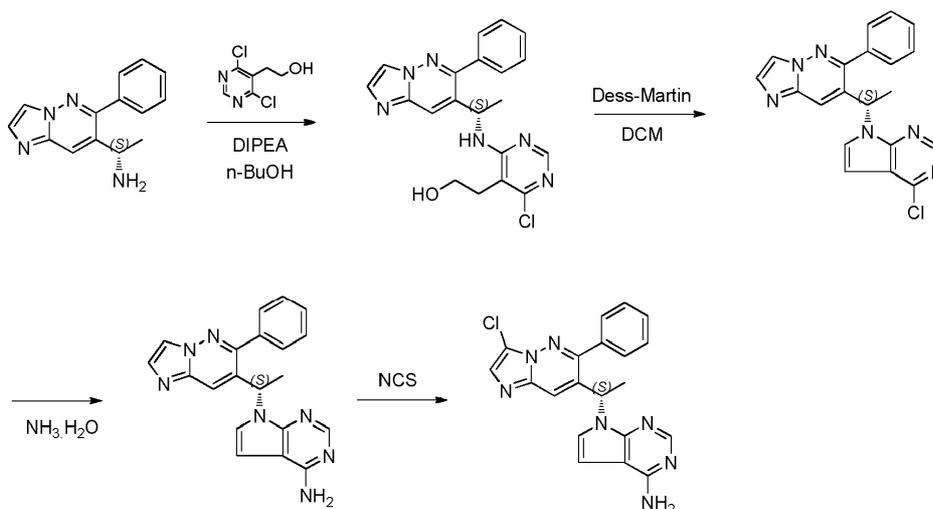
(B) (S)-N<sup>2</sup>-(1-(3-cloro-6-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-7-il)etil)-5-(2H-tetrazol-5-il)pirimidin-4,6-diamina

5 El compuesto del título se preparó según los procedimientos del compuesto 4 (M). MS (m/z) = 434 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, dmsO) δ 8,13 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 7,90 (s, 1H), 7,67 - 7,62 (m, 2H), 7,55 - 7,49 (m, 3H), 5,39 - 5,23 (m, 1H), 1,50 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

Compuesto 27

(S)-7-(1-(6-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-7-il)etil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina



10

27

(A) (S)-2-(4-cloro-6-((1-(6-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-7-il)etil)amino)pirimidin-5-il)etanol

15 A una disolución de (S)-1-(6-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-7-il)etanamina (compuesto 4(K), 100 mg, 0,42 mmoles) y 2-(4,6-dicloropirimidin-5-il)etanol (122 mg, 0,63 mmoles) en n-BuOH (5 ml) se añadió DIPEA (109 mg, 0,84 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a 120°C toda la noche, y después se agitó a temperatura ambiente. La mezcla se concentró *a vacío*, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (MeOH:H<sub>2</sub>O + 0,5% de NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O) para dar 142 mg de producto. MS (m/z) = 395 [M+H]<sup>+</sup>.

(B) (S)-4-cloro-7-(1-(6-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-7-il)etil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina

20 A una disolución de (S)-2-(4-cloro-6-((1-(6-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-7-il)etil)amino)pirimidin-5-il)etanol (100 mg, 0,25 mmoles) en DCM (10 ml) se añadió Dess-Martin (322 mg, 0,76 mmoles) a 0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas, y después se vertió en disolución sat. de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (10 ml), y se extrajo con DCM (30 ml). La capa orgánica se concentró *a vacío*, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (MeOH:H<sub>2</sub>O + 0,5% de NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O) para dar 55 mg de producto. MS (m/z) = 375 [M+H]<sup>+</sup>.

(C) (S)-7-(1-(6-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-7-il)etil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina

25 La mezcla de (S)-4-cloro-7-(1-(6-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-7-il)etil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (55 mg, 0,15 mmoles) en disolución de amoníaco (3 ml) se cerró herméticamente en un tubo de reacción, se irradió en el reactor de microondas a 120°C durante 30 minutos, y después se enfrió hasta la temperatura ambiente. La mezcla se concentró *a vacío*, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (MeOH:H<sub>2</sub>O + 0,5% de NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O) para dar 35 mg de producto. MS (m/z) = 356 [M+H]<sup>+</sup>.

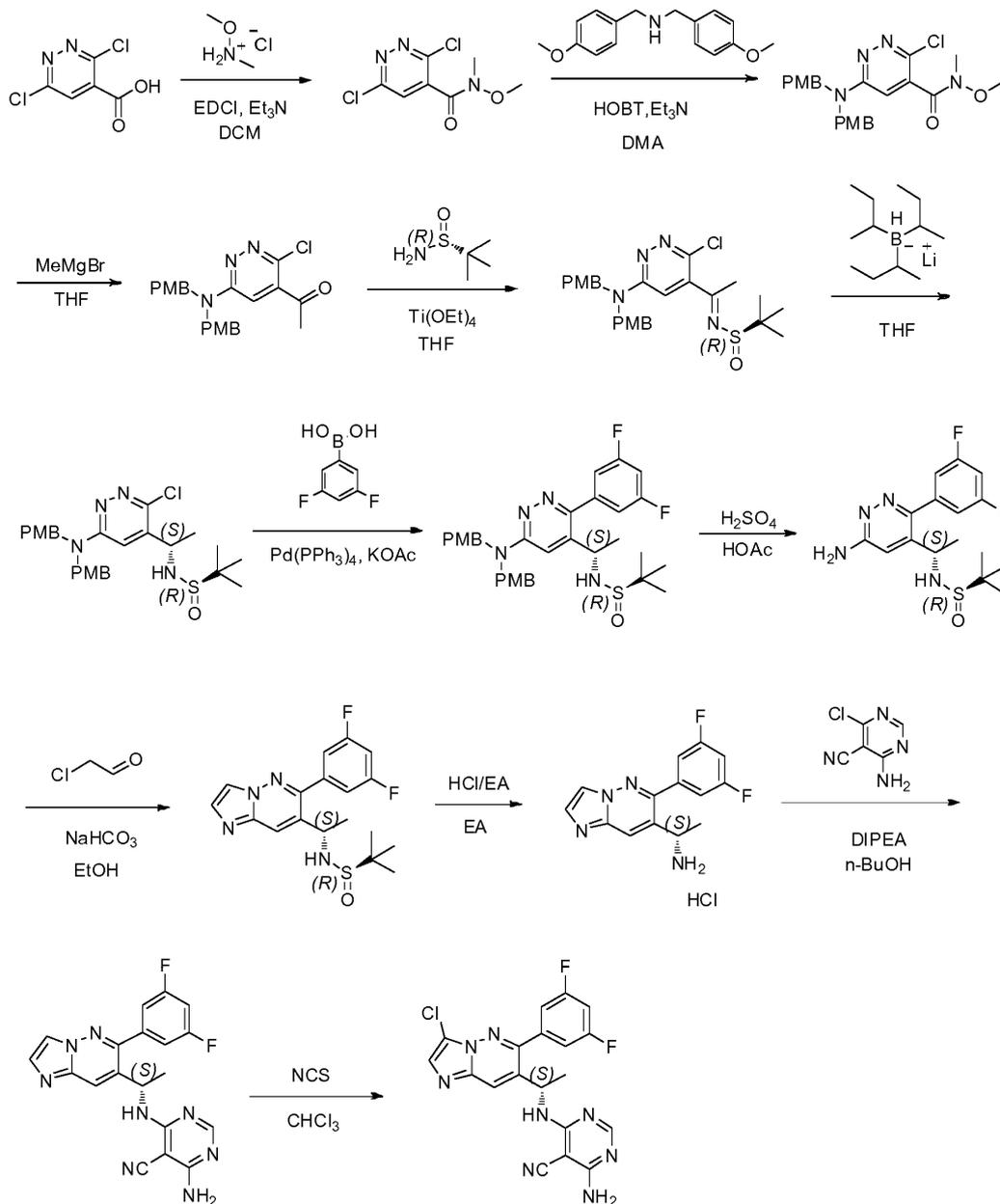
(D) (S)-7-(1-(6-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-7-il)etil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina

30 El compuesto del título se preparó según los procedimientos del compuesto 4 (M). MS (m/z) = 390 [M+H]<sup>+</sup>

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,10 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,79 - 7,78(m, 1H), 7,27 (s, 5H), 6,98 (s, 1H), 6,11 - 6,06 (m, 1H), 1,76 (d,  $J = 6,9$  Hz, 4H).

## Compuesto 30

(S)-4-amino-6-((1-(3-cloro-6-(3,5-difluorofenil)imidazo[1,2-b]piridazin-7-il)etil)amino)pirimidin-5-carbonitrilo



5

(A) 3,6-dicloro-*N*-metoxi-*N*-metilpiridazin-4-carboxamida

A una mezcla de ácido 3,6-dicloropiridazin-4-carboxílico (100,0 g, 0,52 moles), hidrocloreto de *N*,*O*-Dimetilhidroxilamina (60,6 g, 0,62 moles) y EDCI (118,8 g, 0,62 moles) en DCM (800 ml) se añadió gota a gota  $\text{Et}_3\text{N}$  (288 ml, 2,08 moles) a 0°C. Después, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente toda la noche. La mezcla se lavó con disolución acuosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (1 l) y salmuera saturada (1 l). La capa orgánica se separó, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se concentró para dar 99,7 g de producto bruto. Rendimiento: 81%. MS ( $m/z$ ) = 236 [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$ , 238 [ $\text{M}+2\text{H}$ ] $^+$

10

(B) 6-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-cloro-*N*-metoxi-*N*-metilpiridazin-4-carboxamida

La disolución de 3,6-dicloro-*N*-metoxi-*N*-metilpiridazin-4-carboxamida (100 g, 0,42 moles), HOBT (68 g, 0,51 moles) y Et<sub>3</sub>N (149 g, 1,48 moles) en DMA (800 ml) se calentó hasta 50°C. Tras 2 horas, TLC y LC-MS mostraron que el material de partida se había consumido. Después se añadió *N,N*-Bis(4-metoxibencil)amina, (163 g, 0,64 moles) y la mezcla se agitó a 50°C toda la noche. Después, la mezcla se trató con salmuera saturada (1 l) y se extrajo con EA (1 L x 3). La

5 capa orgánica combinada se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (PE:EA = 3:1 hasta 1:1) para dar 75 g de producto. Rendimiento: 40%. MS (m/z) = 457 [M+H]<sup>+</sup>.

(C) 1-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-cloropiridazin-4-il)etan-1-ona

A una disolución agitada de 6-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-cloro-*N*-metoxi-*N*-metilpiridazin-4-carboxamida (9 g, 19,73 mmoles) en THF seco (100 ml) se añadió MeMgBr (9,9 ml, 29,6 mmoles) lentamente a 5°C ~ 10°C bajo la protección

10 de nitrógeno. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después, la mezcla se vertió en disolución acuosa sat. de NH<sub>4</sub>Cl (30 ml), las capas acuosas se extrajeron con EA (100 ml x 2), la capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró a vacío para dar 7,7 g de producto bruto que se preparó para la etapa siguiente sin purificación. MS (m/z) = 412 [M+H]<sup>+</sup>.

(D) (*R,E*)-*N*-(1-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-cloropiridazin-4-il)etiliden)-2-metilpropano-2-sulfenamida

15 A una disolución de 1-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-cloropiridazin-4-il)etan-1-ona (7,7 g, 18,73 mmoles) y (*R*)-(+)-2-metil-2-propanosulfenamida (2,5 g, 20,6 mmoles) en THF seco (80 ml) se añadió Ti(OEt)<sub>4</sub> (6,4 g, 28,1 mmoles) gota a gota bajo nitrógeno. La mezcla se calentó a reflujo toda la noche. Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla se vertió en agua (100 ml), el precipitado se filtró, y el filtrado se extrajo con EA (100 ml x 2), la capa orgánica combinada se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida

20 (PE:EA = 2:1) para dar 7,9 g de compuesto diana como un aceite amarillo pálido. Rendimiento: 81%. MS (m/z) = 515 [M+H]<sup>+</sup>.

(E) (*R*)-*N*-((*S*)-1-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-cloropiridazin-4-il)etil)-2-metilpropano-2-sulfenamida

A una disolución de LiB(C<sub>4</sub>H<sub>7</sub>)<sub>3</sub> (39 ml, 38,42 mmoles) en THF seco (80 ml) se añadió (*R,E*)-*N*-(1-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-cloropiridazin-4-il)etiliden)-2-metilpropano-2-sulfenamida (7,9 g, 15,37 mmoles) a -78°C bajo

25 nitrógeno. La mezcla se agitó a -78°C durante 2 horas. La mezcla se vertió en disolución acuosa sat. de NH<sub>4</sub>Cl (200 ml), la capa acuosa se extrajo con EA (100 ml x 2), la capa orgánica se secó y se concentró a vacío, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (PE:EA = 65%:35%) para dar 3,8 g compuesto como un aceite amarillo pálido. Rendimiento: 48%. MS (m/z) = 518 [M+H]<sup>+</sup>.

(F) (*R*)-*N*-((*S*)-1-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-(3,5-difluorofenil)piridazin-4-il)etil)-2-metilpropano-2-sulfenamida

30 A una disolución de (*R*)-*N*-((*S*)-1-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-cloropiridazin-4-il)etil)-2-metilpropano-2-sulfenamida (900 mg, 1,74 mmoles) y ácido 3,5-difluorofenilborónico (551 mg, 3,49 mmoles) en dioxano (6 ml) y agua (2 ml) se añadió Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (201 mg, 0,174 mmoles) y KOAC (511 mg, 5,22 mmoles) bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó hasta reflujo y se agitó toda la noche. Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla se trató con agua, se extrajo con EA (10 ml x 2). La capa orgánica se secó y se concentró a vacío, el residuo se purificó mediante

35 cromatografía en columna ultrarrápida (PE:EA=7:3) para dar 635 mg compuesto diana. Rendimiento: 61%. MS (m/z) = 595 [M+H]<sup>+</sup>.

(G) (*R*)-*N*-((*S*)-1-(6-amino-3-(3,5-difluorofenil)piridazin-4-il)etil)-2-metilpropano-2-sulfenamida

A una disolución de (*R*)-*N*-((*S*)-1-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-(3,5-difluorofenil)piridazin-4-il)etil)-2-metilpropano-2-sulfenamida (635 mg, 1,07 mmoles) en AcOH (3,2 ml) se añadió ácido sulfúrico concentrado (1,6 ml) gota a gota a

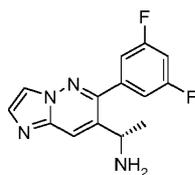
40 10°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después, la mezcla se trató lentamente con la disolución acuosa de NaOH (2 M, 45 ml) a 0°C hasta pH = 8-9, y después se extrajo con DCM (30 ml x 3), la capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (MeOH:H<sub>2</sub>O = 6:4 (+0,5% de amoníaco)) para dar 165 mg de compuesto diana. Rendimiento: 44%. MS (m/z) = 355 [M+H]<sup>+</sup>.

45 (H) (*R*)-*N*-((*S*)-1-(6-(3,5-difluorofenil)imidazo[1,2-*b*]piridazin-7-il)etil)-2-metilpropano-2-sulfenamida

A una disolución de (*R*)-*N*-((*S*)-1-(6-amino-3-(3,5-difluorofenil)piridazin-4-il)etil)-2-metilpropano-2-sulfenamida (165 mg, 0,47 mmoles) en EtOH (3 ml) se añadió 2-cloroacetaldehído (55 mg, 0,70 mmoles) y NaHCO<sub>3</sub> (79 mg, 0,94 mmoles). Después, la mezcla se calentó hasta reflujo y se agitó toda la noche. Después la mezcla se enfrió, se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (MeOH:H<sub>2</sub>O = 7:3 (+0,5% de amoníaco)) para dar 150 mg

50 compuesto como un sólido. Rendimiento: 84%. MS (m/z) = 379 [M+H]<sup>+</sup>.

(I) hidrocloreuro de (*S*)-1-(6-(3,5-difluorofenil)imidazo[1,2-*b*]piridazin-7-il)etan-1-amina



5 A una disolución de (*R*)-*N*-((*S*)-1-(6-(3,5-difluorofenil)imidazo[1,2-*b*]piridazin-7-il)etil)-2-metilpropano-2-sulfonamida (150 mg, 0,4 mmoles) en EA (3 ml) se añadió HCl-EA (2 ml) a 0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, y después la mezcla se concentró *a vacío* para dar 99 mg de producto bruto como un sólido amarillo pálido, que se usó para la etapa siguiente sin purificación. MS (*m/z*) = 275 [M+H]<sup>+</sup>.

(J) (*S*)-4-amino-6-((1-(6-(3,5-difluorofenil)imidazo[1,2-*b*]piridazin-7-il)etil)amino)pirimidin-5-carbonitrilo

10 A una disolución de hidrocloreto de (*S*)-1-(6-(3,5-difluorofenil)imidazo[1,2-*b*]piridazin-7-il)etan-1-amina (99 mg, 0,36 mmoles) y 4-amino-6-cloropirimidin-5-carbonitrilo (84 mg, 0,54 mmoles) en *n*-BuOH (3 ml) se añadió DIPEA (186 mg, 1,44 mmoles). La mezcla se agitó a reflujo toda la noche. Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla se concentró *a vacío*, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (MeOH:H<sub>2</sub>O = 55:45 (+0,5% de amoníaco)) para dar 95 mg de compuesto diana como un sólido amarillo pálido. Rendimiento: 67%. MS (*m/z*) = 393 [M+H]<sup>+</sup>.

(K) (*S*)-4-amino-6-((1-(3-cloro-6-(3,5-difluorofenil)imidazo[1,2-*b*]piridazin-7-il)etil)amino)pirimidin-5-carbonitrilo

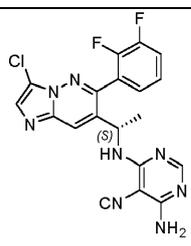
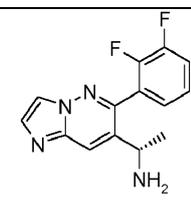
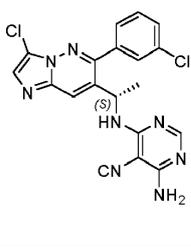
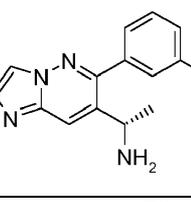
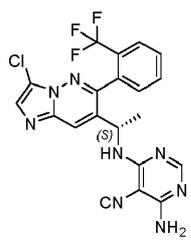
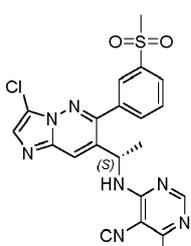
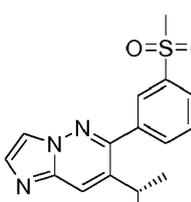
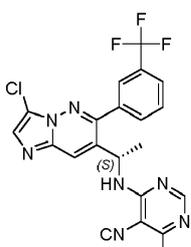
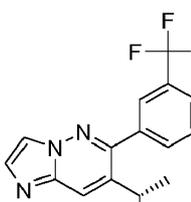
15 La disolución de (*S*)-4-amino-6-((1-(6-(3,5-difluorofenil)imidazo[1,2-*b*]piridazin-7-il)etil)amino)pirimidin-5-carbonitrilo (95 mg, 0,24 mmoles) y NCS (35 mg, 0,27 mmoles) en CHCl<sub>3</sub> (3 ml) se agitó a 70°C durante 2 horas. Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla se concentró *a vacío*, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (MeOH:H<sub>2</sub>O = 7:3 (+0,5% de amoníaco)) para dar 77 mg de compuesto del título como un sólido. Rendimiento: 75%. MS (*m/z*) = 427 [M+H]<sup>+</sup>.

20 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,10 (t, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,96 - 7,86 (m, 1H), 7,82 - 7,72 (m, 1H), 7,40 - 7,26 (m, 2H), 7,12-6,98 (m, 1H), 5,44 (c, *J* = 6,8 Hz, 1H), 1,48 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H).

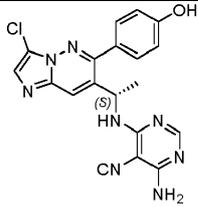
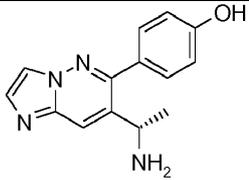
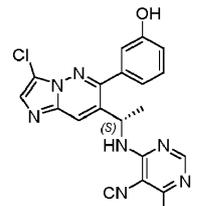
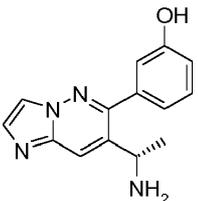
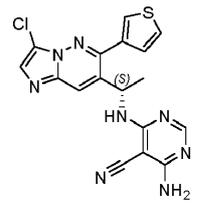
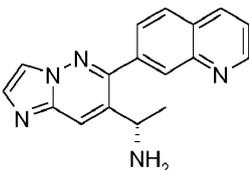
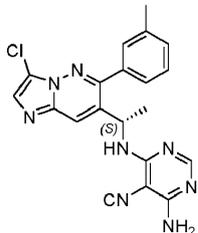
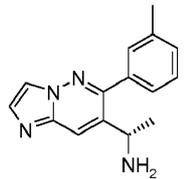
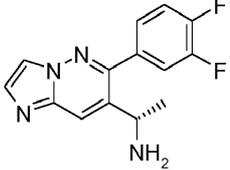
Los siguientes compuestos se prepararon según el procedimiento del Compuesto 30, usando los reactivos e intermedios correspondientes en condiciones apropiadas que serán reconocidas por la POSITA.

Compuesto	Estructura	MS (M+H) <sup>+</sup>	RMN	Intermedio
32		405	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,06 (s, 1H), 7,74 - 7,67 (m, 3H), 7,53 - 7,47 (m, 3H), 5,51 (c, <i>J</i> = 7,0 Hz, 1H), 2,17 (s, 3H), 1,39 (d, <i>J</i> = 7,0 Hz, 3H).	
35		427	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,14 (d, <i>J</i> = 0,7 Hz, 1H), 7,78 (d, <i>J</i> = 3,6 Hz, 2H), 7,31 (dd, <i>J</i> = 9,3, 4,2 Hz, 1H), 7,19 (s, 2H), 5,32 (s, 1H), 1,55 (d, <i>J</i> = 6,9 Hz, 3H).	 MS (M+H) <sup>+</sup> : 275
36		427		

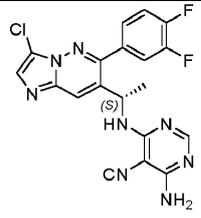
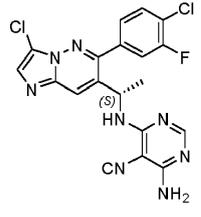
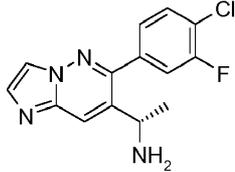
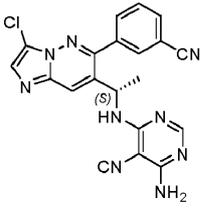
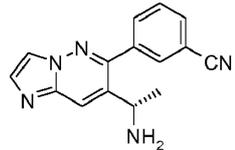
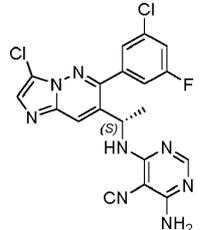
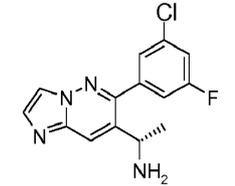
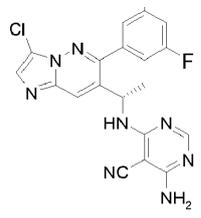
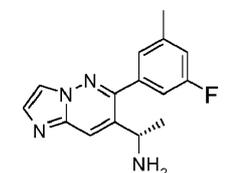
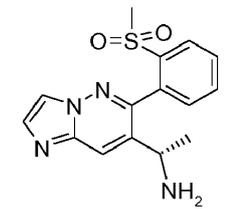
ES 2 765 510 T3

Compuesto	Estructura	MS (M+H) <sup>+</sup>	RMN	Intermedio
			<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,15 (s, 1H), 7,78 (t, J = 2,6 Hz, 2H), 7,31 (s, 2H), 7,27 - 7,18 (m, 1H), 5,40 - 5,28 (m, 1H), 1,55 (d, J = 6,9 Hz, 3H).	 MS (M+H) <sup>+</sup> : 275
41		425	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,08 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,70 - 7,65 (m, 1H), 7,59 - 7,54 (m, 1H), 7,48 - 7,43 (m, 2H), 5,42 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 1,46 (d, J = 6,9 Hz, 3H).	 MS (M+H) <sup>+</sup> : 273/275
45		459	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,21 (s, 0,29H), 8,13 (s, 0,67H), 7,86 - 7,83 (m, 0,65H), 7,80 (s, 0,62H), 7,78 (s, 0,27H), 7,77 (s, 0,61 H), 7,73-7,69 (m, 1H), 7,69 - 7,57 (m, 2,69H), 5,35 - 5,23 (m, 1H), 1,58 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 1,42 (d, J = 6,9 Hz, 2H).	 MS (M+H) <sup>+</sup> : 307
46		469	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,39 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,09 - 8,04 (m, 1H), 8,01-7,96 (m, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,80 - 7,73 (m, 2H), 5,35 (c, J = 7,0 Hz, 1H), 3,16 (s, 3H), 1,46 (d, J = 6,9 Hz, 3H).	 MS (M+H) <sup>+</sup> : 317
48		459	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,12 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,91 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,77-7,76 (m, 2H), 7,68 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 5,42 - 5,31 (m, 1H), 1,46 (d, J = 6,9 Hz, 3H).	 MS (M+H) <sup>+</sup> : 307
49		407		

ES 2 765 510 T3

Compuesto	Estructura	MS (M+H) <sup>+</sup>	RMN	Intermedio
			<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 7,98 (s, 1H), 7,92 (d, J = 0,5 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 0,5 Hz, 1H), 7,52 (dd, J = 6,6, 5,0 Hz, 2H), 6,90 (dd, J = 6,5, 5,0 Hz, 2H), 5,48 (c, J = 6,8 Hz, 1H), 1,38 (d, J = 6,9 Hz, 3H).	 MS (M+H) <sup>+</sup> : 255
54		407	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,00 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,29-7,25 (m, 1H), 7,10 - 7,02 (m, 2H), 6,91 - 6,83 (m, 1H), 5,47 (c, J = 6,8 Hz, 1H), 1,41 (d, J = 6,9 Hz, 3H).	 MS (M+H) <sup>+</sup> : 255
60		397	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, dms0-6d) δ 8,26 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,78 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,76-7,69 (m, 1H), 7,47 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,23 (s, 2H), 5,36-5,29 (m, 1H), 1,36 (d, J = 6,9 Hz, 3H).	 MS (M+H) <sup>+</sup> : 245
61		442	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,91 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 8,43 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,07 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,60 (dd, J = 8,3, 4,3 Hz, 1H), 5,54-5,47 (m, 1H), 1,48 (d, J = 6,9 Hz, 4H).	 MS (M+H) <sup>+</sup> : 290
62		405	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,03 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,43 - 7,38 (m, 2H), 7,34 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 5,46-5,44 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 1,42 (d, J = 6,9 Hz, 3H).	 MS (M+H) <sup>+</sup> : 253
63		427	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,08 (s, 1H), 7,91 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,70 - 7,60 (m, 1H), 7,54 - 7,46 (m, 1H), 7,42-7,38 (m, 1H), 5,41-5,39 (m, 1H), 1,45 (d, J = 6,9 Hz, 3H).	

ES 2 765 510 T3

Compuesto	Estructura	MS (M+H) <sup>+</sup>	RMN	Intermedio
				MS (M+H) <sup>+</sup> : 275
64		443	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,09 (s, 1H), 7,90 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,64 - 7,55 (m, 2H), 7,47 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,42-5,41 (m, 1H), 1,46 (d, J = 6,9 Hz, 3H).	 MS (M+H) <sup>+</sup> : 291
65		416	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO-6d) δ 8,34 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,00 - 7,88 (m, 3H), 7,84 (s, 1H), 7,71 - 7,64 (m, 2H), 7,18 (s, 2H), 5,19 - 5,05 (m, 1H), 1,41 (d, J = 6,8 Hz, 3H).	 MS (M+H) <sup>+</sup> : 264
66		443	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,10 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,42 - 7,36 (m, 1H), 7,29 - 7,26 (m, 1H), 5,44 (c, J = 6,8 Hz, 1H), 1,49 (d, J = 6,9 Hz, 3H).	 MS (M+H) <sup>+</sup> : 291
67		423	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO-6d) δ 8,27 (s, 1H), 7,90 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,26-7,20 (m, 4H), 7,09 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 5,21 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 2,33 (s, 3H), 1,38 (d, J = 6,7 Hz, 3H).	 MS (M+H) <sup>+</sup> : 271
68		469	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,25-8,22 (m, 0,27H), 8,20 - 8,16 (m, 0,74H), 8,10-8,08 (m, 0,76H), 7,96-7,91 (m, 1H), 7,88-7,86 (m, 0,7H), 7,82-7,80 (m, 0,49H), 7,78-7,74 (m, 2,27H), 7,77 - 7,64 (m, 0,56H), 7,55-7,53 (m, 0,23H), 5,65-5,55 (m, 0,25H), 5,30 - 5,19 (m, 0,81 H), 3,25 (s, 2,12H), 3,23 (s, 0,77H),	

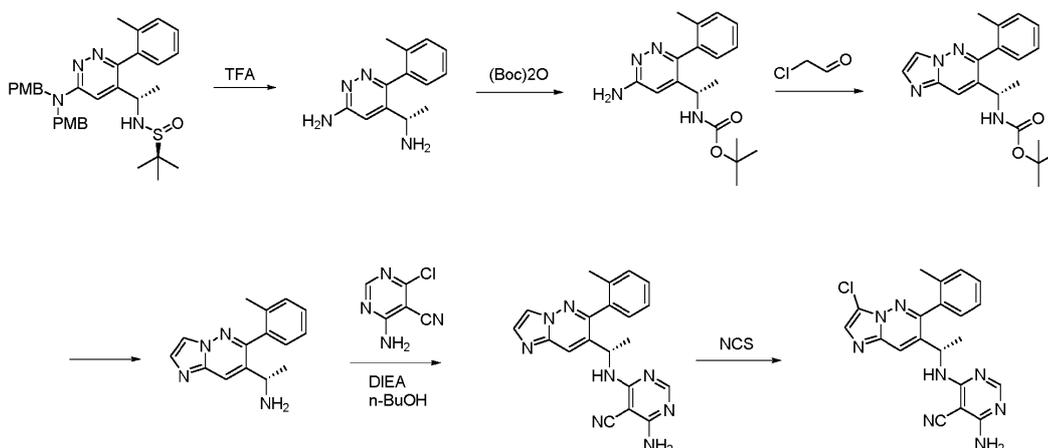
ES 2 765 510 T3

Compuesto	Estructura	MS (M+H) <sup>+</sup>	RMN	Intermedio
			1,60 (d, J = 6,8 Hz, 0,7H), 1,41 (d, J = 6,9 Hz, 2,2H).	MS (M+H) <sup>+</sup> : 317
70		449	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, dmsO-6d) δ 8,19 (s, 1H), 7,86 (s, 2H), 7,70 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,23 (s, 2H), 7,13 -7,07 (m, 2H), 6,93 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,30-5,26 (m, 1H), 4,25 (s, 4H), 1,34 (d, J = 6,9 Hz, 3H).	
				MS (M+H) <sup>+</sup> : 297
71		441	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, dmsO-6d) δ 8,33 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,10 - 7,95 (m, 3H), 7,92 (s, 1H), 7,85 - 7,73 (m, 3H), 7,59 (p, J = 6,4 Hz, 2H), 7,21 (s, 2H), 5,22 (t, J = 7,1 Hz, 1H), 1,37 (d, J = 6,9 Hz, 3H).	
				MS (M+H) <sup>+</sup> : 289
72		395	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, dmsO-6d) δ 8,23 (s, 2H), 7,93 (s, 1 H), 7,88 - 7,84 (m, 3H), 7,28 (s, 2H), 5,50-5,46 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 1,43 (d, J = 6,9 Hz, 3H).	
				MS (M+H) <sup>+</sup> : 243
74		448	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, dmsO-6d) δ 9,47 (s, 1H), 8,36 (s, 4H), 8,32 (s, 1H), 8,30 (d, J = 8,3, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,78 - 7,73 (m, 3H), 7,21 (s, 2H), 5,26 - 5,19 (m, 1H), 1,38 (d, J = 6,9, 4H).	
				MS (M+H) <sup>+</sup> : 296
75		448	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, dmsO-6d) δ 9,47 (d, J = 0,8, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,29 (d, J = 8,3, 1H), 7,92 (d, J = 1,2, 1H), 7,79 - 7,72 (m, 3H), 7,21 (s, 2H), 5,25 - 5,21 (m, 1H), 1,38 (d, J = 6,8, 3H).	
				MS (M+H) <sup>+</sup> : 296

Compuesto	Estructura	MS (M+H) <sup>+</sup>	RMN	Intermedio
76		444	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,03 (s, 1H), 7,98 (d, J = 4,7 Hz, 2H), 7,77 (s, 1H), 7,72 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,47 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,13 (s, 1H), 5,56 - 5,49 (m, 1H), 5,44- 5,43 (m, 1H), 5,32 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 1,37 (d, J = 6,7 Hz, 3H).	
				MS (M+H) <sup>+</sup> : 292
77		392	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,85 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,68 - 8,59 (m, 1H), 8,20- 8,18 (m, 1H), 8,15 - 8,12 (m, 1H), 7,88 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,59-7,55 (m, 1H), 5,36 (c, J = 6,8 Hz, 1H), 1,49 (d, J = 6,9 Hz, 3H).	
				MS (M+H) <sup>+</sup> : 293

## Compuesto 31

(S)-4-amino-6-((1-(3-cloro-6-(o-tolil)imidazo[1,2-b]piridazin-7-il)etil)amino)pirimidin-5-carbonitrilo



## 5 (A) (S)-5-(1-aminoetil)-6-(o-tolil)piridazin-3-amina

La disolución de (R)-N-((S)-1-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-(o-tolil)piridazin-4-il)etil)-2-metilpropano-2-sulfonamida (este compuesto se preparó según el procedimiento del Compuesto 30 (G)) (960 mg, 1,68 mmoles) en CF<sub>3</sub>COOH (5 ml) se calentó y se agitó a reflujo durante 1 hora. Después de que se enfrió hasta la temperatura ambiente, la mezcla se concentró *a vacío*, se ajustó a pH = 9 con amoníaco, se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (MeOH:H<sub>2</sub>O = 4:6 (+0,5% de amoníaco)) para dar 140 mg de compuesto diana como un sólido amarillo pálido. Rendimiento: 37%. MS (m/z) = 229 [M+H]<sup>+</sup>.

10

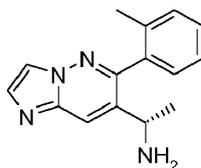
(B) (S)-(1-(6-amino-3-(o-tolil)piridazin-4-il)etil)carbamato de *terc*-butilo

La disolución de (S)-5-(1-aminoetil)-6-(o-tolil)piridazin-3-amina (140 mg, 0,61 mmoles) y (Boc)<sub>2</sub>O (200 mg, 0,92 mmoles) en DCM (2 ml) se agitó toda la noche a temperatura ambiente. Después, la mezcla se concentró a 20°C, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (MeOH:H<sub>2</sub>O = 4:6 (+0,5% de amoníaco)) para dar 140 mg de compuesto diana como un sólido amarillo pálido. Rendimiento: 70%. MS (m/z) = 329 [M+H]<sup>+</sup>.

(C) (S)-(1-(6-(o-tolil)imidazo[1,2-b]piridazin-7-il)etil)carbamato de *terc*-butilo

Este compuesto se preparó según el procedimiento del Compuesto 30(H). MS (m/z) = 353 [M+H]<sup>+</sup>.

(D) (S)-1-(6-(o-tolil)imidazo[1,2-*b*]piridazin-7-il)etan-1-amina



10 Este compuesto se preparó según el procedimiento del Compuesto 30 (I). MS (m/z) = 253 [M+H]<sup>+</sup>.

(E) (S)-4-amino-6-((1-(6-(o-tolil)imidazo[1,2-*b*]piridazin-7-il)etil)amino)pirimidin-5-carbonitrilo

Este compuesto se preparó según el procedimiento del Compuesto 30(J). MS (m/z) = 371 [M+H]<sup>+</sup>.

(F) (S)-4-amino-6-((1-(3-cloro-6-(o-tolil)imidazo[1,2-*b*]piridazin-7-il)etil)amino)pirimidin-5-carbonitrilo

Este compuesto se preparó según el procedimiento del Compuesto 4 (M). MS (m/z) = 405 [M+H]<sup>+</sup>.

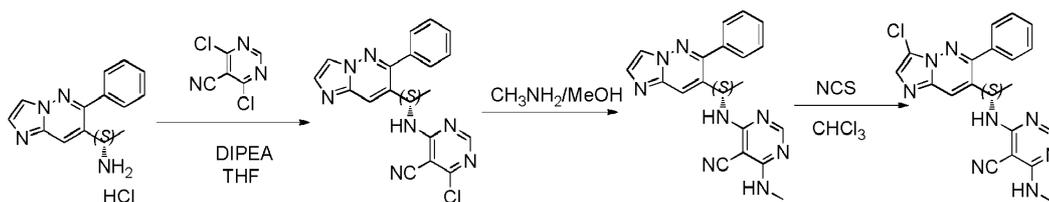
15 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,08 (s, 1H), 7,90 - 7,66 (m, 2H), 7,53 - 7,16 (m, 4H), 5,33 - 5,22 (m, 1H), 2,25 - 2,14 (m, 3H), 1,45 (d, *J* = 31,3 Hz, 3H).

Los siguientes compuestos se prepararon según el procedimiento de 31, usando los reactivos e intermedios correspondientes en condiciones apropiadas que serán reconocidas por la POSITA.

Compuesto	Estructura	MS (M+H) <sup>+</sup>	RMN	Intermedio
73		392	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,70 - 8,66 (m, 2H), 8,16 - 8,15 (m, 1H), 7,90 - 7,88 (m, 1H), 7,81 - 7,78 (m, 1H), 7,78 - 7,73 (m, 2H), 5,41 - 5,34 (m, 1H), 1,50 (d, <i>J</i> = 7,1 Hz, 3H).	
				MS (M+H) <sup>+</sup> : 240

20 Compuesto 33

(S)-4-((1-(3-cloro-6-fenilimidazo[1,2-*b*]piridazin-7-il)etil)amino)-6-(metilamino)pirimidin-5-carbonitrilo



(A) (S)-4-cloro-6-((1-(6-fenilimidazo[1,2-*b*]piridazin-7-il)etil)amino)pirimidin-5-carbonitrilo

La (S)-1-(6-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-7-il)etan-1-amina se preparó según el procedimiento del Compuesto 30 (I). El compuesto del título se preparó según el procedimiento del Compuesto 30 (J). MS (m/z) = 376 [M+H]<sup>+</sup>.

(B) (S)-4-(metilamino)-6-((1-(6-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-7-il)etil)amino)pirimidin-5-carbonitrilo

- 5 La mezcla de (S)-4-cloro-6-((1-(6-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-7-il)etil)amino)pirimidin-5-carbonitrilo (55,0 mg, 0,146 mmoles) y CH<sub>3</sub>NH<sub>2</sub> (35% en CH<sub>3</sub>OH) (2 ml) se agitó en un reactor de microondas a 120°C durante 1,5 horas. Tras concentrar, el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida con (H<sub>2</sub>O:MeOH = 3:2 - 2:3) para dar 15,0 mg del producto como un sólido blanco. Rendimiento 28%. MS (m/z) = 371 [M+H]<sup>+</sup>.

(C) (S)-4-((1-(3-cloro-6-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-7-il)etil)amino)-6-(metilamino)pirimidin-5-carbonitrilo

Este compuesto se preparó según el procedimiento del Compuesto 4 (M). MS (m/z) = 405 [M+H]<sup>+</sup>.

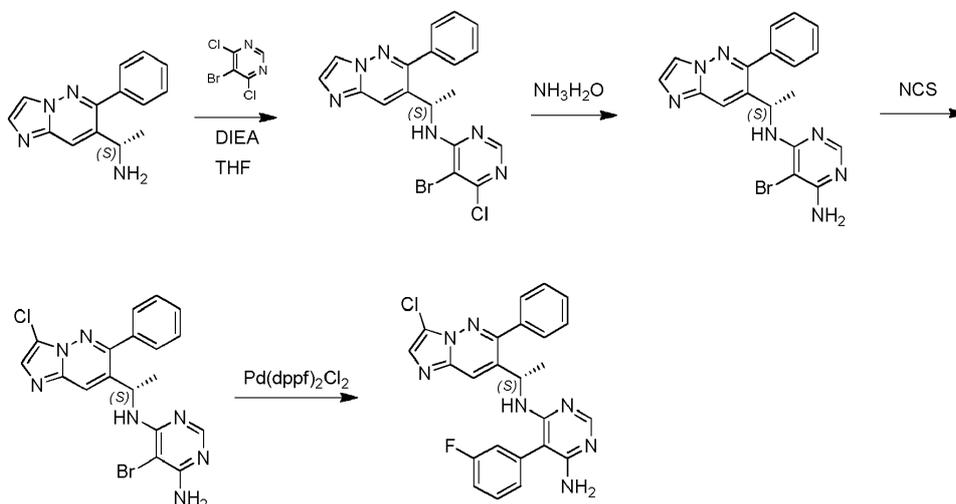
- 10 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,03 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,69 - 7,65 (m, 2H), 7,51 - 7,45 (m, 3H), 5,42 (c, J = 6,9 Hz, 1H), 2,90 (s, 3H), 1,38 (d, J = 6,9 Hz, 3H).

Los siguientes compuestos se prepararon según el procedimiento de 33, usando los reactivos e intermedios correspondientes en condiciones apropiadas que serán reconocidas por la POSITA.

Compuesto	Estructura	MS (M+H) <sup>+</sup>	RMN
34		391	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,08 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,71 - 7,66 (m, 3H), 7,53 - 7,48 (m, 3H), 5,24 (c, J = 6,7 Hz, 1H), 1,29 (d, J = 6,7 Hz, 3H).
40		400, 402	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, dmso-d <sub>6</sub> ) δ 8,19 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,68 - 7,66 (m, 2H), 7,55 - 7,47 (m, 3H), 7,01 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,48 (s, 2H), 5,15 - 5,11 (m, 1H), 1,31 (d, J = 7,0 Hz, 3H).

- 15 Compuesto 37

(S)-N<sup>4</sup>-(1-(3-cloro-6-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-7-il)etil)-5-(3-fluorofenil)pirimidin-4,6-diamina



(A) (S)-5-bromo-6-cloro-N-(1-(6-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-7-il)etil)pirimidin-4-amina

Este compuesto se preparó según el procedimiento del Compuesto 30(J). MS (m/z) = 431 [M+H]<sup>+</sup>.

(B) (S)-5-bromo-N<sup>H</sup>-(1-(6-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-7-il)etil)pirimidin-4,6-diamina

- 5 La mezcla de (S)-5-bromo-6-cloro-N-(1-(6-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-7-il)etil)pirimidin-4-amina (850 mg, 1,97 mmoles), disolución de hidróxido de amonio (5 ml, 36%), y EtOH (2 ml) se irradió en el reactor de microondas a 150°C durante 4 horas. Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla se concentró a vacío para dar 1 g de producto bruto, que se usó para la etapa siguiente sin purificación. MS (m/z) = 441 [M+H]<sup>+</sup>.

(C) (S)-5-bromo-N<sup>H</sup>-(1-(3-cloro-6-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-7-il)etil)pirimidin-4,6-diamina

Este compuesto se preparó según el procedimiento del Compuesto 4(M). MS (m/z) = 446 [M+H]<sup>+</sup>.

- 10 (D) (S)-N<sup>H</sup>-(1-(3-cloro-6-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-7-il)etil)-5-(3-fluorofenil)pirimidin-4,6-diamina

Este compuesto se preparó según el procedimiento del Compuesto 30(F). MS (m/z) = 460 [M+H]<sup>+</sup>.

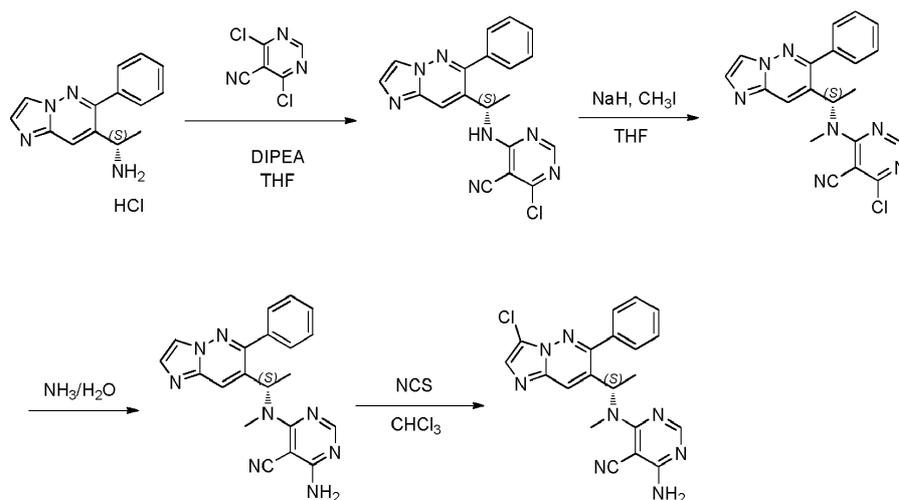
<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,92 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,76 - 7,64 (m, 3H), 7,62 - 7,45 (m, 4H), 7,25 - 7,04 (m, 3H), 5,37 (c, J = 7,0 Hz, 1H), 1,20 (d, J = 6,9 Hz, 3H).

- 15 Los siguientes compuestos se prepararon según el procedimiento de 37, usando los reactivos e intermedios correspondientes en condiciones apropiadas que serán reconocidas por la POSITA.

Compuesto	Estructura	MS (M+H) <sup>+</sup>	RMN
38		476	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 7,94 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,68 (m, 3H), 7,51 (m, 3H), 7,01-7,12 (m, 3H), 5,33 (c, J = 6,9 Hz, 1H), 1,20 (d, J = 6,9 Hz, 3H).
39		473	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,03 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,75 - 7,66 (m, 3H), 7,60 (s, 1H), 7,56 - 7,47 (m, 3H), 6,96 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,37 (c, J = 6,9 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 1,22 (d, J = 6,9 Hz, 3H).
50		473	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,25 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 7,90-7,88 (m, 2H), 7,76 - 7,61 (m, 3H), 7,52 (m, 3H), 6,89 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 6,78 (s, 1H), 5,37 (c, J = 6,9 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H), 1,21 (d, J = 6,9 Hz, 3H).

Compuesto 42

(S)-4-amino-6-((1-(3-cloro-6-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-7-il)etil)(metil)amino)pirimidin-5-carbonitrilo



(A) (S)-4-cloro-6-((1-(6-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-7-il)etil)amino)pirimidin-5-carbonitrilo

Este compuesto se preparó según el procedimiento del Compuesto 30(J). MS (m/z) = 376 [M+H]<sup>+</sup>.

(B) (S)-4-cloro-6-(metil(1-(6-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-7-il)etil)amino)pirimidin-5-carbonitrilo

- 5 Se disolvió (S)-4-cloro-6-((1-(6-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-7-il)etil)amino)pirimidin-5-carbonitrilo (70 mg, 0,19 mmoles) en THF anhidro (4 ml). La mezcla se enfrió hasta 0°C, y después de lo cual se añadió NaH (60% suspendido en aceite mineral, 11,2 mg, 0,28 mmoles). Tras agitar a temperatura ambiente durante 0,5 hora, la mezcla se enfrió hasta 0°C de nuevo, y después de lo cual se añadió CH<sub>3</sub>I (39,6 mg, 0,28 mmoles) gota a gota. La mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche. A la mezcla se añadió H<sub>2</sub>O (8 ml) y se agitó durante 5 minutos, después se extrajo mediante DCM. Las capas orgánicas combinadas se concentraron, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida con (DCM:MeOH = 19:1-9:1) para dar 32,0 mg de producto como un sólido blanco. Rendimiento 45%. MS (m/z) = 386 [M+H]<sup>+</sup>.

(C) (S)-4-amino-6-(metil(1-(6-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-7-il)etil)amino)pirimidin-5-carbonitrilo

Este compuesto se preparó según el procedimiento del Compuesto 37(B). MS (m/z) = 371 [M+H]<sup>+</sup>.

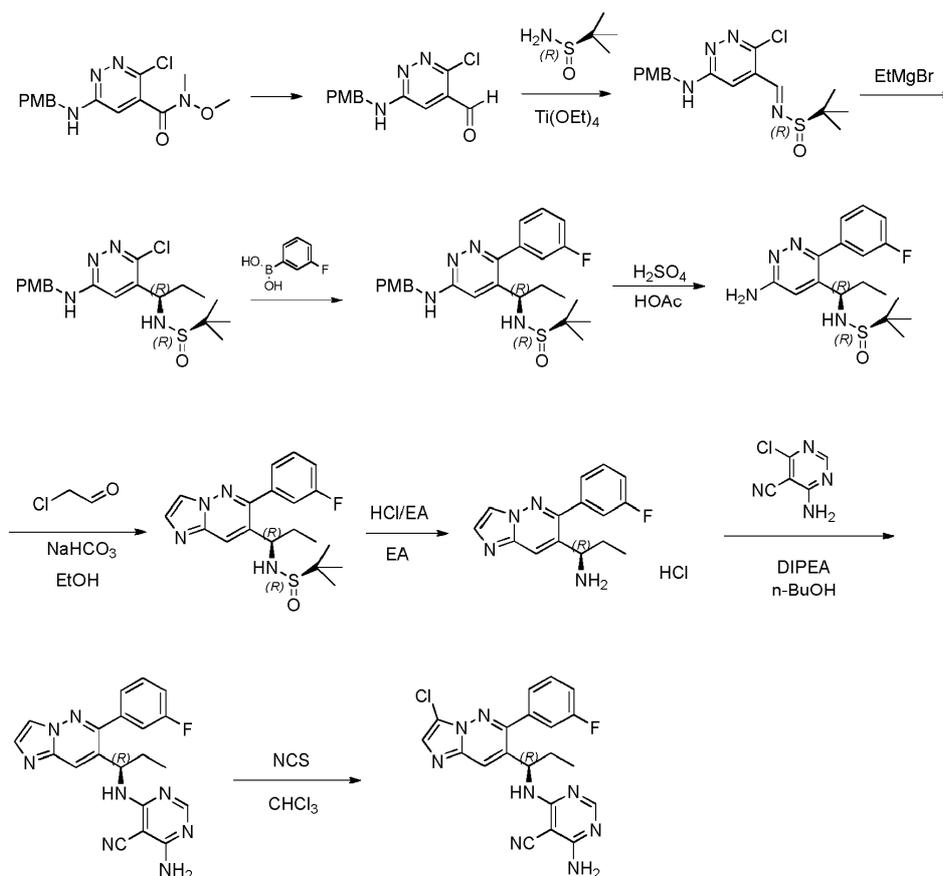
- 15 (D) (S)-4-amino-6-((1-(3-cloro-6-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-7-il)etil)(metil)amino)pirimidin-5-carbonitrilo

Este compuesto se preparó según el procedimiento del Compuesto 4(M). MS (m/z) = 405 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,12 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,43 - 7,37 (m, 2H), 7,31 - 7,23 (m, 3H), 6,25 (c, J = 6,7 Hz, 1H), 2,77 (s, 3H), 1,62 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

Compuesto 43

- 20 (R)-4-amino-6-((1-(3-cloro-6-(3-fluorofenil)imidazo[1,2-b]piridazin-7-il)propil)amino)pirimidin-5-carbonitrilo



(A) 3-cloro-6-((4-metoxibencil)amino)piridazin-4-carbaldehído

Este compuesto se preparó según el procedimiento del Compuesto 7 y 8 (A). MS (m/z) = 310 [M+H]<sup>+</sup>, 312 [M+2+H]<sup>+</sup>.

(B) (R,E)-N-((3-cloro-6-((4-metoxibencil)amino)piridazin-4-il)metileno)-2-metilpropano-2-sulfonamida

5 Este compuesto se preparó según el procedimiento del Compuesto 7 y 8 (B). MS (m/z) = 381 [M+H]<sup>+</sup>, 383 [M+2+H]<sup>+</sup>.

(C) (R)-N-(1-(3-cloro-6-((4-metoxibencil)amino)piridazin-4-il)etil)-2-metilpropano-2-sulfonamida

Este compuesto se preparó según el procedimiento del Compuesto 7 y 8 (C). MS (m/z) = 411 [M+H]<sup>+</sup>, 413 [M+2+H]<sup>+</sup>.

(D) (R)-N-((R)-1-(3-(3-fluorofenil)-6-((4-metoxibencil)amino)piridazin-4-il)propil)-2-metilpropano-2-sulfonamida

Este compuesto se preparó según el procedimiento del Compuesto 4 (C). MS (m/z) = 471 [M+H]<sup>+</sup>

10 (E) (R)-N-((R)-1-(6-amino-3-(3-fluorofenil)piridazin-4-il)propil)-2-metilpropano-2-sulfonamida

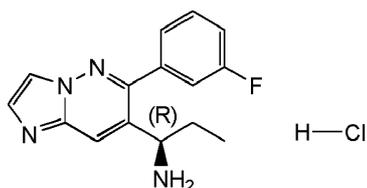
Se disolvió (R)-N-((R)-1-(3-(3-fluorofenil)-6-((4-metoxibencil)amino)piridazin-4-il)propil)-2-metilpropano-2-sulfonamida (1,1 g, 2,34 mmoles) en HOAc (5,5 ml). La mezcla se enfrió hasta 10°C, y se añadió lentamente H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> conc. (2,75 ml) gota a gota. Tras agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, la mezcla se añadió gota a gota a la disolución de NaOH (8,0 g) en agua con hielo (100 ml) y se agitó durante 5 minutos, y después se extrajo con DCM (100 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (H<sub>2</sub>O:MeOH = 3:2 - 2:3 (+0,5% de NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O)) para dar 545,0 mg de producto diana como un sólido marrón pálido. Rendimiento 66%. MS (m/z) = 351 [M+H]<sup>+</sup>.

15

(F) (R)-N-((R)-1-(6-(3-fluorofenil)imidazo[1,2-b]piridazin-7-il)propil)-2-metilpropano-2-sulfonamida

Este compuesto se preparó según el procedimiento del Compuesto 4 (J). MS (m/z) = 375 [M+H]<sup>+</sup>.

20 (G) hidrocloreto de (R)-1-(6-(3-fluorofenil)imidazo[1,2-b]piridazin-7-il)propan-1-amina



Este compuesto se preparó según el procedimiento del Compuesto 4 (K). MS (m/z) = 271 [M+H]<sup>+</sup>.

(H) (R)-4-amino-6-((1-(6-(3-fluorofenil)imidazo[1,2-b]piridazin-7-il)propil)amino)pirimidin-5-carbonitrilo

Este compuesto se preparó según el procedimiento del Compuesto 4 (I). MS (m/z) = 389 [M+H]<sup>+</sup>.

5 (I) (R)-4-amino-6-((1-(3-cloro-6-(3-fluorofenil)imidazo[1,2-b]piridazin-7-il)propil)amino)pirimidin-5-carbonitrilo

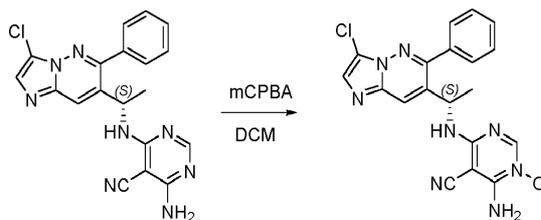
Este compuesto se preparó según el procedimiento del Compuesto 4 (M). MS (m/z) = 423 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,06 (s, 1H), 7,91 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 7,55 - 7,48 (m, 3H), 7,28 - 7,21 (m, 1H), 5,24 (c, J = 5,2 Hz, 1H), 1,89 - 1,70 (m, 2H), 0,83 (t, J = 7,3 Hz, 3H).

10 Los siguientes compuestos se prepararon según el procedimiento de 43, usando los reactivos e intermedios correspondientes en condiciones apropiadas que serán reconocidas por la POSITA.

Compuesto	Estructura	MS (M+H) <sup>+</sup>	RMN
44		423	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,17 (s, 1H), 8,08-8,07 (m, 2H), 7,69 (s, 1H), 7,64-7,62 (m, 2H), 7,56 - 7,48 (m, 1H), 7,28 - 7,20 (m, 1H), 5,50 - 5,28 (m, 1H), 1,81 (p, J = 7,2 Hz, 2H), 0,87 (t, J = 7,3 Hz, 3H).
47		423	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,17 (s, 1H), 8,08 (s, 2H), 7,70 (s, 1H), 7,67 - 7,59 (m, 2H), 7,57 - 7,50 (m, 1H), 7,29 - 7,22 (m, 1H), 5,46 - 5,26 (m, 1H), 1,82 (p, J = 7,2 Hz, 2H), 0,89 (t, J = 7,3 Hz, 3H).

Compuesto 51

1-óxido de (S)-6-amino-4-((1-(3-cloro-6-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-7-il)etil)amino)-5-cianopirimidina

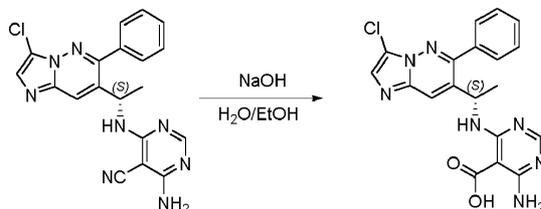


15 A una disolución de compuesto 4 (40 mg, 0,10 mmoles) en DCM (10 ml) se añadió mCPBA (53 mg, 0,30 mmoles) a 5°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla se concentró *a vacio*, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (MeOH:H<sub>2</sub>O (+0,5% de NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O)) para dar 15 mg de compuesto del título como un sólido blanco. Rendimiento:36%; MS (m/z) = 407 [M+H]<sup>+</sup>.

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,20 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,60 - 7,58 (m, 2H), 7,50 - 7,47 (m, 3H), 5,44 - 5,39 (m, 1H), 1,47 (d,  $J = 6,9$  Hz, 3H).

### Compuesto 52

ácido (S)-4-amino-6-((1-(3-cloro-6-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-7-il)etil)amino)pirimidin-5-carboxílico



5

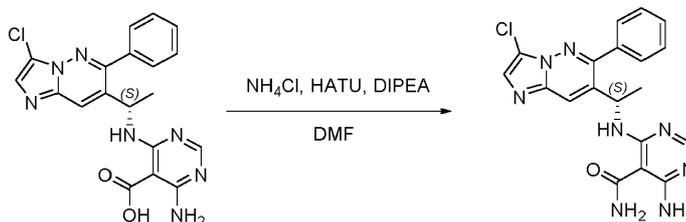
El compuesto 4 (50,0 mg, 0,13 mmoles) se disolvió en disolución acuosa de NaOH (2,0 mol/L, 2 ml), y se añadió EtOH (0,4 ml). La mezcla se agitó a 60°C toda la noche, y después se enfrió hasta la temperatura ambiente. Se añadió ácido clorhídrico (2 mol/l) para ajustar el valor del pH hasta 8 ~9. La mezcla se concentró, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida ( $\text{H}_2\text{O}:\text{MeOH} = 3:2-1:2$ ) para dar 60,0 mg de producto como un sólido blanco. Rendimiento 95%. MS ( $m/z$ ) = 410 [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$ .

10

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  10,49 - 10,38 (m, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,73 - 7,68 (m, 3H), 7,68 - 7,64 (m, 1H), 7,53 - 7,46 (m, 3H), 5,33 - 5,22 (m, 1H), 1,31 (d,  $J = 6,8$  Hz, 3H).

### Compuesto 53

(S)-4-amino-6-((1-(3-cloro-6-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-7-il)etil)amino)pirimidin-5-carboxamida



15

Se disolvieron ácido (S)-4-amino-6-((1-(3-cloro-6-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-7-il)etil)amino)pirimidin-5-carboxílico (20,0 mg, 0,049 mmoles),  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (10,4 mg, 0,19 mmoles) y HATU (37,2 mg, 0,098 mmoles) en DMF (2 ml), después se añadió lentamente DIPEA (12,7 mg, 0,098 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se concentró, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida con ( $\text{H}_2\text{O}:\text{MeOH} = 1:1-1:4$ ) para dar 14,5 mg de producto como un sólido blanco. Rendimiento 72%. MS ( $m/z$ ) = 409 [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$ .

20

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,01 - 7,97 (m, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,73 - 7,68 (m, 2H), 7,67 - 7,64 (m, 1H), 7,52 - 7,47 (m, 3H), 5,33 - 5,24 (m, 1H), 1,31 (d,  $J = 6,9$  Hz, 3H).

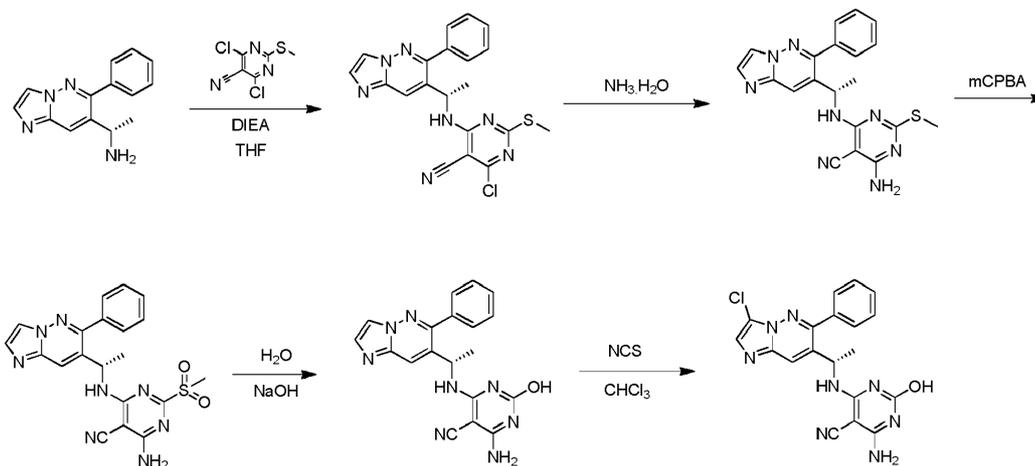
Los siguientes compuestos se prepararon según el procedimiento de 53, usando los reactivos e intermedios correspondientes en condiciones apropiadas que serán reconocidas por la POSITA.

Compuesto	Estructura	MS ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$	RMN
56		437	$^1\text{H}$ RMN (400 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ 8,00 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,74 - 7,69 (m, 2H), 7,69 - 7,66 (m, 1H), 7,53 - 7,48 (m, 3H), 5,38 - 5,31 (m, 1H), 3,05 (s, 3H), 3,03 (s, 3H), 1,30 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H).

Compuesto	Estructura	MS (M+H) <sup>+</sup>	RMN
57		446	1 H RMN (400 MHz, cd 3 od) δ 7,92 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,76 - 7,67 (m, 4H), 7,58 - 7,48 (m, 4H), 5,37 - 5,32 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 1,22 (d, J = 6,9 Hz, 3H).

## Compuesto 55

(S)-4-amino-6-((1-(3-cloro-6-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-7-il)etil)amino)-2-hidroxipirimidin-5-carbonitrilo



5 (A) (S)-4-cloro-2-(metiltio)-6-((1-(6-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-7-il)etil)amino)pirimidin-5-carbonitrilo

Este compuesto se preparó según el procedimiento del Compuesto 30(J). MS (m/z) = 422 [M+H]<sup>+</sup>.

(B) (S)-4-amino-2-(metiltio)-6-((1-(6-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-7-il)etil)amino)pirimidin-5-carbonitrilo

Este compuesto se preparó según el procedimiento del Compuesto 37 (B). MS (m/z) = 403 [M+H]<sup>+</sup>.

(C) (S)-4-amino-2-(metilsulfonil)-6-((1-(6-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-7-il)etil)amino)pirimidin-5-carbonitrilo

10 Este compuesto se preparó según el procedimiento del Compuesto 51. MS (m/z) = 435 [M+H]<sup>+</sup>.

(D) (S)-4-amino-2-hidroxil-6-((1-(6-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-7-il)etil)amino)pirimidin-5-carbonitrilo

La mezcla de (S)-4-amino-2-(metilsulfonil)-6-((1-(6-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-7-il)etil)amino)pirimidin-5-carbonitrilo (150 mg, 0,34 mmoles) y disolución acuosa de NaOH (2 ml, 2 N) en THF (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se extrajo con DCM (20 ml X 3), la capa orgánica combinada se concentró para dar 200 mg de producto bruto, que se usó para la etapa siguiente sin purificación. MS (m/z) = 373 [M+H]<sup>+</sup>.

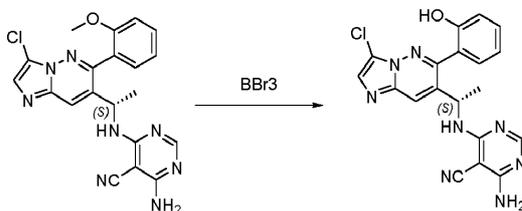
(E) (S)-4-amino-6-((1-(3-cloro-6-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-7-il)etil)amino)-2-hidroxipirimidin-5-carbonitrilo

Este compuesto se preparó según el procedimiento del Compuesto 4 (M). MS (m/z) = 407 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,00 (s, 1H), 7,78 - 7,67 (m, 3H), 7,55 - 7,40 (m, 3H), 5,44 (c, J = 6,8 Hz, 1H), 1,36 (d, J = 6,9 Hz, 3H).

## Compuesto 69

(S)-4-amino-6-((1-(3-cloro-6-(2-hidroxifenil)imidazo[1,2-b]piridazin-7-il)etil)amino)pirimidin-5-carbonitrilo

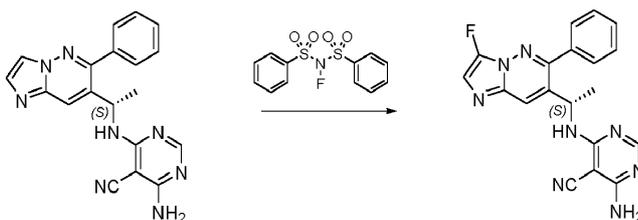


5 A una disolución de (S)-4-amino-6-((1-(3-cloro-6-(2-metoxifenil)imidazo[1,2-b]piridazin-7-il)etil)amino)pirimidin-5-carbonitrilo (120 mg, 0,28 mmoles, este compuesto se preparó según el procedimiento del Compuesto 30) en DCM (3 ml) se añadió  $\text{BBr}_3$  (1,4 ml, 1,4 mmoles) gota a gota a 0°C. La mezcla se agitó durante 6 horas a temperatura ambiente. Después, la mezcla se paralizó con MeOH, se concentró, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (MeOH:H<sub>2</sub>O = 7:3) para dar 36 mg de compuesto del título como un sólido amarillo pálido. Rendimiento: 32%. MS (m/z) = 411 [M+H]<sup>+</sup>.

10 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,08 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,31 -7,19 (m, 2H), 6,93-6,82 (m, 2H), 5,39 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 1,53 (d, J = 6,9 Hz, 3H).

## Compuesto 78

(S)-4-amino-6-((1-(3-fluoro-6-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-7-il)etil)amino)pirimidin-5-carbonitrilo

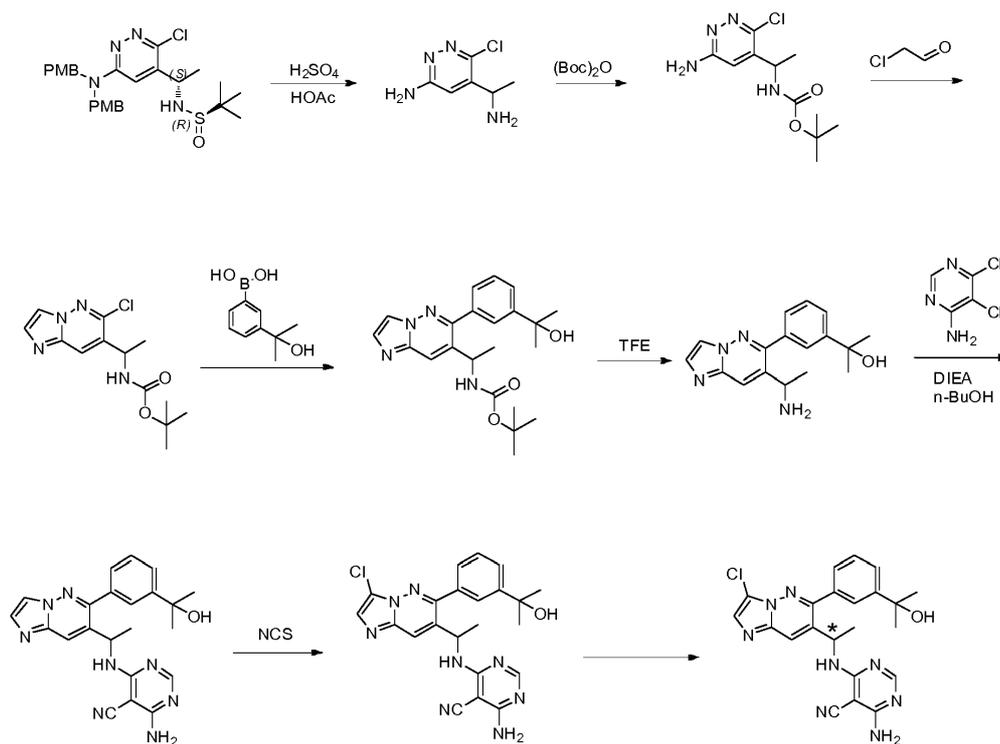


15 A una disolución de (S)-4-amino-6-((1-(6-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-7-il)etil)amino)pirimidin-5-carbonitrilo (100 mg, 0,28 mmoles) en CHCl<sub>3</sub> (15 ml) se añadió N-fluoro-N-(fenilsulfonyl)bencenosulfonamida (886 mg, 2,81 mmoles). La mezcla se agitó a reflujo durante 32 horas. La mezcla se concentró a vacío, y el residuo se purificó mediante cromatografía de capa fina para dar 5 mg de compuesto del título como un sólido blanco. MS (m/z) = 375 [M+H]<sup>+</sup>.

20 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,05 (s, 1H), 7,87 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,67 - 7,64 (m, 2H), 7,53 - 7,49 (m, 3H), 7,49 - 7,43 (m, 1H), 7,37 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 5,46 - 5,31 (m, 3H), 1,37 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

## Compuesto 79

(quiral)-4-amino-6-((1-(3-cloro-6-(3-(2-hidroxipropan-2-il)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-7-il)etil)amino)pirimidin-5-carbonitrilo



(A) 5-(1-aminoetil)-6-cloropiridazin-3-amina

Este compuesto se preparó según el procedimiento del Compuesto 30 (G). ((*R*)-*N*-(1-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-cloropiridazin-4-il)etil)-2-metilpropano-2-sulfonamida se preparó según el procedimiento del Compuesto 30 (E)).

5 (B) 1-(6-amino-3-cloropiridazin-4-il)etil)carbamato de *tert*-butilo

Este compuesto se preparó según el procedimiento del Compuesto 31 (B).

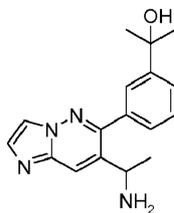
(C) 1-(6-cloroimidazo[1,2-*b*]piridazin-7-il)etil)carbamato de *tert*-butilo

Este compuesto se preparó según el procedimiento del Compuesto 31 (C).

(D) 1-(6-(3-(2-hidroxiopropan-2-il)fenil)imidazo[1,2-*b*]piridazin-7-il)etil)carbamato de *tert*-butilo

10 Este compuesto se preparó según el procedimiento del Compuesto 30 (F). MS (*m/z*) = 397 [M+H]<sup>+</sup>.

(E) 2-(3-(7-(1-aminoetil)imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il)fenil)propan-2-ol



15 La mezcla de 1-(6-(3-(2-hidroxiopropan-2-il)fenil)imidazo[1,2-*b*]piridazin-7-il)etil)carbamato de *tert*-butilo (120 mg, 0,30 mmoles) en TFE (3 ml) se agitó a 140°C durante 1 hora en el reactor de microondas. La mezcla se concentró a vacío para dar 95 mg de producto bruto, que se usó para la etapa siguiente sin purificación. MS (*m/z*) = 297 [M+H]<sup>+</sup>.

(F) 4-amino-6-((1-(6-(3-(2-hidroxiopropan-2-il)fenil)imidazo[1,2-*b*]piridazin-7-il)etil)amino)pirimidin-5-carbonitrilo

Este compuesto se preparó según el procedimiento del Compuesto 4 (I). MS (*m/z*) = 415 [M+H]<sup>+</sup>.

(G) 4-amino-6-((1-(3-cloro-6-(3-(2-hidroxiopropan-2-il)fenil)imidazo[1,2-*b*]piridazin-7-il)etil)amino)pirimidin-5-carbonitrilo

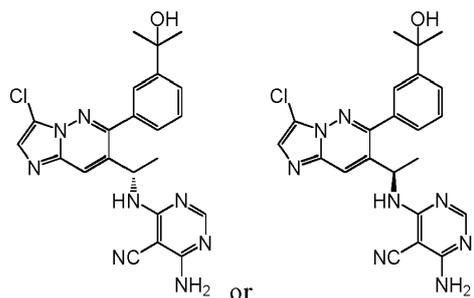
Este compuesto se preparó según el procedimiento del Compuesto 4 (M).

(H) (*quiral*)-4-amino-6-((1-(3-cloro-6-(3-(2-hidroxiopropan-2-il)fenil)imidazo[1,2-*b*]piridazin-7-il)etil)amino)pirimidin-5-carbonitrilo

- 5 El compuesto racémico G se resolvió mediante HPLC quiral para proporcionar los enantiómeros ópticamente puros del compuesto 79 (condiciones de HPLC: columna: QUIRALPAK la 20 mm I.D. × 25 cm L; fase móvil: EtOH/DEA = 100/0,10; caudal = 8,0 ml/min.; detector: UV 254 nm). El eluyente (*R<sub>f</sub>* = 3,958 min.) fue 97,51% ee. MS (*m/z*): 449 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, dms<sub>o</sub>-6d) δ 8,26 (s, 1H), 7,87 (d, *J* = 5,3 Hz, 2H), 7,78 - 7,76 (m, 2H), 7,60 - 7,58 (m, 1H), 7,43 - 7,72 (m, 2H), 7,21 (s, 2H), 5,19 - 5,11 (m, 1H), 1,43 (s, 3H), 1,43 (s, 3H), 1,34 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H).

- 10 El compuesto 79 puede ser:

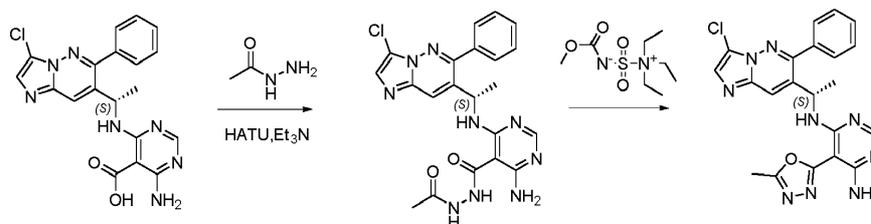


El siguiente compuesto se preparó según el procedimiento de 79 (G), usando los reactivos e intermedios correspondientes en condiciones apropiadas que serán reconocidas por la POSITA.

Compuesto	Estructura	MS (M+H) <sup>+</sup>	RMN	Intermedio
80		396	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,05 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 5,46 - 5,44 (m, 1H), 5,41 - 5,34 (m, 1H), 5,33 (s, 2H), 1,36 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 3H).	
				MS (M+H) <sup>+</sup> : 244

- 15 Compuesto 81

(S)-*N*<sup>4</sup>-(1-(3-cloro-6-fenilimidazo[1,2-*b*]piridazin-7-il)etil)-5-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)pirimidin-4,6-diamina



(A)(S)-*N*-acetil-4-amino-6-((1-(3-cloro-6-fenilimidazo[1,2-*b*]piridazin-7-il)etil)amino)pirimidin-5-carbohidrazida

- 20 A una disolución de ácido (S)-4-amino-6-((1-(3-cloro-6-fenilimidazo[1,2-*b*]piridazin-7-il)etil)amino)pirimidin-5-carboxílico (88 mg, 0,21 mmoles), hidrazida acética (19 mg, 0,25 mmoles), HATU (95 mg, 0,25 mmoles) en DMF (2 ml) se añadió gota a gota Et<sub>3</sub>N (64 mg, 0,63 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche. TLC y LC-MS mostraron que el material de partida se había consumido. Después, la mezcla se repartió entre agua (2 ml)

y EA (5 ml). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con EA (5 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se concentraron para dar 70 mg de producto bruto, que se usó para la etapa siguiente sin ninguna purificación. MS (m/z) = 466 [M+H]<sup>+</sup>.

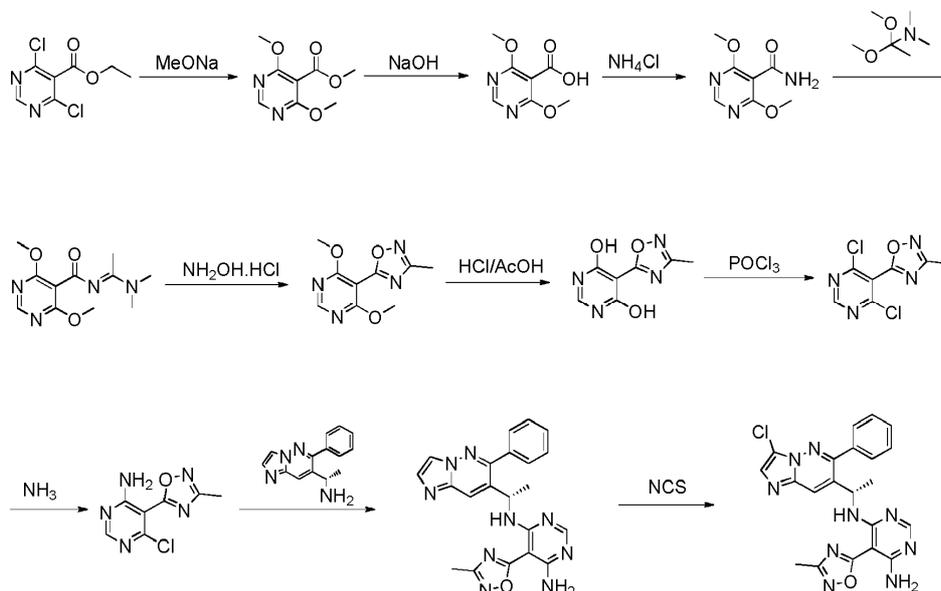
(B) (S)-N<sup>4</sup>-(1-(3-cloro-6-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-7-il)etil)-5-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)pirimidin-4,6-diamina

5 A una disolución agitada de (S)-N<sup>2</sup>-acetil-4-amino-6-((1-(3-cloro-6-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-7-il)etil)amino)pirimidin-5-carbohidrazida (70 mg, 0,15 mmoles) en THF seco (3 ml) se añadió N-(trietilamoniosulfonil)carbamato de metilo (89 mg, 0,38 mmoles). La mezcla se calentó y se agitó durante 3 horas a reflujo. Después la mezcla se enfrió y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (MeOH:H<sub>2</sub>O = 6:4) para dar 10 mg de compuesto del título. MS (m/z) = 448 [M+H]<sup>+</sup>.

10 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,25 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,71 - 7,66 (m, 2H), 7,54 - 7,50 (m, 3H), 7,22 (s, 2H), 5,24-5,17 (m, 1H), 2,57 (s, 3H), 1,37 (d, J = 6,9 Hz, 3H).

Compuesto 82

(S)-N<sup>4</sup>-(1-(3-cloro-6-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-7-il)etil)-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)pirimidin-4,6-diamina



15 (A) 4,6-dimetoxipirimidin-5-carboxilato de metilo

A una disolución de 4,6-dicloropirimidin-5-carboxilato de etilo (5 g, 22,73 mmoles) en MeOH (50 ml) se añadió metóxido de sodio (4,3 g, 79,55 mmoles) en lotes. La mezcla de reacción se calentó y se agitó toda la noche a reflujo. Después, a la mezcla se añadió agua (50 ml) y se extrajo con EA (50 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se concentraron para dar 3,9 g de producto bruto. Rendimiento: 88%. MS (m/z) = 199 [M+H]<sup>+</sup>.

20 (B) ácido 4,6-dimetoxipirimidin-5-carboxílico

A una disolución de 4,6-dimetoxipirimidin-5-carboxilato de metilo (3,9 g, 19,69 mmoles) en MeOH (40 ml) se añadió disolución de NaOH (1,6 g, 39,38 mmoles) en agua (5 ml). Después, la mezcla de reacción se calentó hasta reflujo y se agitó durante 2 horas. Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, a la mezcla se añadió ácido clorhídrico (4 M, 10 ml) hasta pH = 4-5. El precipitado se filtró para dar 3,5 g de compuesto del título. Rendimiento: 95%. MS (m/z) = 185 [M+H]<sup>+</sup>.

(C) 4,6-dimetoxipirimidin-5-carboxamida

30 A una disolución de ácido 4,6-dimetoxipirimidin-5-carboxílico (2,5 g, 13,58 mmoles), cloruro de amonio (864 mg, 16,3 mmoles), HATU (6,2 g, 16,3 mmoles) en DMF (30 ml) se añadió gota a gota Et<sub>3</sub>N (4,1 g, 40,74 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente toda la noche. TLC y LC-MS mostraron que el material de partida se había consumido. Después, la mezcla se paralizó con agua (30 ml) y se extrajo con DCM (50 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se concentraron, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (DCM:MeOH = 8:2) para dar 1,3 g de compuesto del título. Rendimiento: 51%. MS (m/z) = 184 [M+H]<sup>+</sup>.

(D) (*E*)-*N*-(1-(dimetilamino)etiliden)-4,6-dimetoxipirimidin-5-carboxamida

5 La disolución de 4,6-dimetoxipirimidin-5-carboxamida (1,3 g, 7,1 mmoles) y *N,N*-dimetilacetamida dimetil acetal (4,7 g, 35,5 mmoles) en tolueno seco (20 ml) se calentó hasta reflujo y se agitó toda la noche. Después la mezcla se concentró, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (EA:MeOH = 7:3) para dar 715 mg de compuesto del título. Rendimiento: 40%. MS (m/z) = 253 [M+H]<sup>+</sup>.

(E) 5-(4,6-dimetoxipirimidin-5-il)-3-metil-1,2,4-oxadiazol

10 Se añadió (*E*)-*N*-(1-(dimetilamino)etiliden)-4,6-dimetoxipirimidin-5-carboxamida (715 mg, 2,83 mmoles) a la disolución de hidrocloreuro de hidroxilamina (254 mg, 3,68 mmoles) en la disolución acuosa de NaOH (2 M, 2,4 ml, 4,81 mmoles). Después se añadieron dioxano (8 ml) y AcOH (5,6 ml, 99,05 mmoles). La mezcla se calentó hasta reflujo y se agitó toda la noche. Después la mezcla se enfrió, se concentró, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (MeOH:H<sub>2</sub>O = 6:4) para dar 131 mg de compuesto del título. Rendimiento: 21%. MS (m/z) = 223 [M+H]<sup>+</sup>.

(F) 5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)pirimidin-4,6-diol

15 A una disolución agitada de 5-(4,6-dimetoxipirimidin-5-il)-3-metil-1,2,4-oxadiazol (131 mg, 0,59 mmoles) en AcOH (0,2 ml) se añadió lentamente ácido clorhídrico concentrado (0,2 ml) gota a gota. Después, la mezcla se calentó hasta 50°C y se agitó durante 3 horas. Después la mezcla se enfrió y se concentró, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (MeOH:H<sub>2</sub>O = 15:85) para dar 71 mg de compuesto del título. Rendimiento: 62%. MS (m/z) = 195 [M+H]<sup>+</sup>.

(G) 5-(4,6-dicloropirimidin-5-il)-3-metil-1,2,4-oxadiazol

20 La disolución de 5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)pirimidin-4,6-diol (71 mg, 0,36 mmoles) en POC<sub>l</sub><sub>3</sub> (1 ml) se calentó hasta 100°C y se agitó durante 1 hora. La mezcla se enfrió y se añadió a agua con hielo muy lentamente, gota a gota. La capa acuosa se extrajo con DCM (5 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se concentraron para dar 54 mg de compuesto del título que se usó para la etapa siguiente sin ninguna purificación. Rendimiento: 64% MS (m/z) = 231 [M+H]<sup>+</sup>.

(H) 6-cloro-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)pirimidin-4-amina

25 La disolución de 5-(4,6-dicloropirimidin-5-il)-3-metil-1,2,4-oxadiazol (54 mg, 0,23 mmoles) en THF (1 ml) se burbujeó a través de NH<sub>3</sub> durante 5 minutos y se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Después la mezcla se concentró para dar 36 mg de compuesto del título, que se usó para la etapa siguiente sin ninguna purificación. Rendimiento: 75%. MS (m/z) = 212 [M+H]<sup>+</sup>.

(I) (S)-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-*N*<sup>H</sup>-(1-(6-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-7-il)etil)pirimidin-4,6-diamina

30 Este compuesto se preparó según el procedimiento del Compuesto 4 (I). MS (m/z) = 414 [M+H]<sup>+</sup>

(J) (S)-*N*<sup>H</sup>-(1-(3-cloro-6-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-7-il)etil)-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)pirimidin-4,6-diamina

Este compuesto se preparó según el procedimiento del Compuesto 4 (M). MS (m/z) = 448 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,00 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,72-7,69 (m, 3H), 7,54 - 7,49 (m, 3H), 5,53 - 5,43 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 1,45 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H).

### 35 **Ejemplo 2: Determinación fluorescente de la actividad enzimática de PI3K**

Las cinasas PI3K, incluyendo p110α/p85α y p110γ se adquirieron de Invitrogen, p110δ/p85α y p110β/p85α procedieron de Millipore.

40 Los datos de cribado primario y los valores de IC<sub>50</sub> se midieron usando el ensayo Transcreeper™ KINASE (Bellbrook, nº de Catálogo 3003-10K). El ensayo se puede llevar a cabo según procedimientos sugeridos por el fabricante. Es una tecnología de cribado de alto rendimiento (HTS), homogénea, universal, que usa inmunoensayo de polarización fluorescente competitivo, en el rojo lejano, basado en la detección de ADP para monitorizar la actividad de enzimas que catalizan reacciones de transferencia de grupos. De forma breve, el ensayo Transcreeper KINASE se diseñó como un ensayo simple de criterio de valoración, de dos partes, como sigue:

45 1) preparación de 25 ul de reacción de cinasa: la reacción de cinasa de 25 ul se llevó a cabo preparando una mezcla de reacción que contiene 10 ul de amortiguador de cinasa (HEPES 50 mM, NaCl 100 mM, EGTA 1 mM, 0,03% de CHAPS, MgCl<sub>2</sub> 3 mM, y DTT 1 mM recientemente suplementado), y 10 ul de PIP2 30 uM y ATP 10 uM, 5 ul de disolución de compuesto de ensayo (el compuesto se disolvió en DMSO, las concentraciones finales del compuesto en la mezcla de reacción fueron 1 uM, 0,3 uM, 0,1 uM, 0,037 uM, 0,012 uM, 0,0041 uM, 0,0014

## ES 2 765 510 T3

uM y 0,0005 uM, y la concentración final de DMSO en la mezcla de reacción fue 2%) o 5 ul de control (2% de DMSO). La mezcla de reacción se añadió en los pocillos deseados de una placa de 96 pocillos. La placa se cerró herméticamente y se incubó durante 80 min. a temperatura ambiente.

- 5 2) A continuación, se añadieron a cada pocillo 25 ul de mezcla de detección de ADP. La placa se cerró herméticamente de nuevo, y se incubó durante 60 min. a temperatura ambiente. Después, se midió la polarización de fluorescencia mediante el lector Tecan Infinite F500.

Se analizaron los datos, y se generaron valores de IC<sub>50</sub> usando el software de complemento para Microsoft Excel, Xlfit™ (versión 5.3).

- 10 Las tasas de inhibición se calcularon como sigue: IH% = (cantidad de ADP en el pocillo de 2% de DMSO – cantidad de ADP en el pocillo de compuesto de ensayo)/cantidad de ADP en el pocillo de 2% de DMSO x 100%.

A continuación se dan los valores de IC<sub>50</sub> (uM) o tasas de inhibición (IH%) a 1 uM de algunos compuestos:

Compuesto	PI3K-δ		PI3K-γ		PI3K-β		PI3K-α	
	IC <sub>50</sub> (uM)	IH%	IC <sub>50</sub> (uM)	IH%	IC <sub>50</sub> (uM)	IH%	IC <sub>50</sub> (uM)	IH%
1	0,028			16,1%		28,1%	-	
2	0,001		0,168		0,323		>1	
3	0,048			6,9%	4,810		-	
4	0,0003		0,038		0,087		>1	
5		47,3%		4,1%		-10,7%	-	
6	0,001			61,1%	0,303		>1	
7		12,5%		-2,3%		-2,7%	-	
8	0,010			-1,4%		37,7%	>1	
9	0,002		0,046		0,158		-	
11	0,003		0,094			55,7%	-	
12	0,002		0,55		0,080		-	
13	0,003		0,484		1,918		>1	
14		51,0%		22,5%		3,2%	-	
15	0,001		0,393			59%	>1	
16	0,003		0,326			27,5%	>1	
17	0,026			61,2%		15,8%	>1	
18	0,004		0,617			42%	>1	
19	0,002		1,965		1,07		>1	
20	0,073			43,1%		17,4%	>1	
21	0,006		0,424		0,5			21,7%
22	0,002		0,322			76,7%		13,6%
23	0,006		0,343			28,7%		3,2%
24	0,002			44,5%		46,6%		
25	0,004		2,593			22,8%		
26	0,839			8%		-7,5%		

ES 2 765 510 T3

Compuesto	PI3K- $\delta$		PI3K- $\gamma$		PI3K- $\beta$		PI3K- $\alpha$	
	IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	IH%	IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	IH%	IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	IH%	IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	IH%
27	0,025			24,9%		9,5%		
28		39,8%		18,8%		11,1%		
29	0,003			35%	0,174			
30	0,003		0,410		1,039			
31	0,004		0,146		0,371			
32	0,015		0,243			23,8%		
33	0,288			-6,9%		2,2%		
34		8,3%		-19,3%		3,7%		
35	0,004			64,6%		67,6%		
36	0,003		0,243		1,310			
37	0,288			27,5%		-0,4%		
38	0,066			54,3%		-2,2%		
39	0,073			28,1%		-4,4%		
40	0,002		>0,333		0,277			
41	0,003		0,499		1,331			
42	0,339			18,2%		7,4%		
43	0,132			27,2%		23,6%		
44	0,283			36,0%		18,8%		
45	0,003		0,195		0,450			
46	0,004		0,050		1,318			
47	0,018			55,2%		32,2%		
48	0,009		1,331		4,083			
49	0,001		0,146		0,001			
50		68,9%		5,5%		-14,1%		
51	0,957			36,7%		-15,5%		
52	0,080			-26,1 %		-6,3%		
53	0,011			34,3%		30,5%		
54	0,002		0,226		0,009			
55		60,3%		-4,7%		8,5%		
56		21,0%		1,0%		9,0%		
57	0,062			30,3%		6,3%		
58	0,138			20,2%		20,5%		
59	0,005		2,393		1,161			

Compuesto	PI3K- $\delta$		PI3K- $\gamma$		PI3K- $\beta$		PI3K- $\alpha$	
	IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	IH%	IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	IH%	IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	IH%	IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	IH%
60	0,001		0,048		0,034			
61	0,007			26,5%		24,4%		
62	0,002		0,247		1,232			
63	0,006		0,105			48,1%		
64	0,048		>0,333			44,1%		
65	0,002		0,611		1,257			
66	0,009		1,119		4,298			
67	0,005		1,145		3,584			
68	0,002		0,345		0,963			
69	0,001		0,023		0,133			
70	0,022		1,979			37,4%		
71	0,129			32,6%		35,2%		
72	0,004		0,513		0,089			
73	0,082			62,8%		60,8%		
74	0,009			40,8%		49,4%		
75		1,0%		31,7%		-7,1%		
76		48,9%		-14,3%		54,9%		
77	0,002		0,436		0,238			
78	0,001		0,712			50,1%		
79	0,002			56,2%		43,8%		
80	0,0005		0,059		0,272			
81	0,002		0,098		0,630			
82	0,013		0,203			55,2%		

**Ejemplo 3: Inhibición de la fosforilación de AKT en la estirpe celular Ramos**

Células Ramos 6x10<sup>4</sup>/ml (ATCC, CRL-1596; las células se cultivaron en medio RPMI1640 con 10% de FBS) se sembraron en una placa de 96 pocillos (Beckman Dickinson, No. 356692) a 80  $\mu$ l/pocillo, 4.800 células/pocillo. Tras incubar durante 3 h a 37°C en 5% de CO<sub>2</sub>, las células Ramos se trataron con 10  $\mu$ l/pocillo de diversas concentraciones de compuesto de ensayo (concentraciones finales del compuesto de ensayo: 1  $\mu$ M, 0,3  $\mu$ M, 0,1  $\mu$ M, 0,037  $\mu$ M, 0,012  $\mu$ M, 0,0041  $\mu$ M, 0,0014  $\mu$ M y 0,0005  $\mu$ M) o 0,3% de DMSO durante 30 min., y entonces se estimularon con 10  $\mu$ l/pocillo de Anti-IgM 1  $\mu$ g/ml (Jackson Immunoresearch, 709-006-073) durante 15-20 min.

- 1) Las células se fijaron con 100  $\mu$ l de paraformaldehído al 4% previamente calentado (concentración final 2%), y se incubaron durante 45 min. a temperatura ambiente.
- 2) La disolución de paraformaldehído se eliminó. Se añadieron 100  $\mu$ l de metanol enfriado con hielo en cada pocillo, y la placa se dejó a 4°C durante 30 min.
- 3) Las células se lavaron tres veces con 160  $\mu$ l de PBS.

## ES 2 765 510 T3

4) Se añadieron a cada pocillo 40  $\mu$ l de dilución 1:350 de anticuerpo de conejo anti-p-AKT(Ser<sup>473</sup>) (Cell Signaling Technology, 4060L) en amortiguador de dilución de anticuerpo (1% de BSA, en PBS). La placa se incubó toda la noche a 4°C.

5) Las células se lavaron 3 veces con 160  $\mu$ l de PBS.

5 6) Se añadieron a cada pocillo 45  $\mu$ l de anticuerpo de cabra anti-IgG de conejo conjugado con Alexa488 (Invitrogen, A11034), a una dilución 1:1.000 en amortiguador de dilución de anticuerpo (1% de BSA, en PBS). La placa se cubrió con una hoja metálica para preservarla de la luz, y se incubó durante 90 min. a temperatura ambiente.

7) Las células se lavaron 3 veces con 160  $\mu$ l de PBS.

10 8) Se añadieron a cada pocillo 50  $\mu$ l de yoduro de propidio 1,5  $\mu$ M (Sigma: P4170), para determinar el número de células (el lote de yoduro de propidio 1,5 mM se diluyó con 1:1.000 en PBS, y la concentración final fue 1,5  $\mu$ M).

9) La placa se incubó a temperatura ambiente durante 30 min., y después se cerró herméticamente con una cubierta hermética.

15 10) La placa se cargó en el Acumen Explorer, y se barrió con los ajustes apropiados del instrumento.

Se analizaron los datos, y se generaron los valores de IC<sub>50</sub> usando el software de complemento para Microsoft Excel, Xlfit™ (versión 5.3).

A continuación se dan los valores de IC<sub>50</sub>  $\mu$ M de algunos compuestos:

Compuesto	IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	Compuesto	IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	Compuesto	IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)
2	0,001	32	0,020	62	0,001
4	0,002	35	0,013	65	0,002
6	0,0003	36	0,001	66	0,002
13	0,004	40	0,003	67	0,003
15	0,0005	41	0,012	68	0,001
22	0,004	45	0,003	74	0,023
23	0,012	46	0,006	77	0,003
24	0,007	48	0,008	78	0,007
25	0,005	53	0,016	79	0,002
30	0,001	59	0,006		
31	0,002	61	0,041		

### 20 Ejemplo 4: Inhibición de la señalización de PI3K $\delta$ en basófilos de sangre completa humana

#### 1. Reactivos y materiales

Reactivo	Marca	Cat
anti-IgE-PE, anti-CD63-FITC	ORPEGEN pharma	Componente del kit BAT
amortiguador de lavado	ORPEGEN pharma	Componente del kit BAT
amortiguador de lisis 10 x	BD	555899
IL-3 humana recombinante	Peptrotech	AF-200-03
anti-IgE humana de cabra	Bethyl	A80-108A

Reactivo	Marca	Cat
placa de fondo en v de 96 pocillos	NUNC	249952

## 2. Métodos

- 1) Se mezcló sangre completa humana heparinizada y se pipeteó en la placa de fondo en v de 96 pocillos, 100  $\mu$ l por pocillo.
- 5 2) Se añadieron 10  $\mu$ l de amortiguador de estimulación (lote de 1 mg/ml, concentración final de IL-3 humana recombinante: 20 ng/ml) a las muestras de sangre completa de cada pocillo, y se sometieron a vórtice suavemente. Las muestras se incubaron durante 20 min. a 37°C.
- 10 3) Se añadieron en cada pocillo de la placa 10  $\mu$ l/pocillo de dilución de compuesto de ensayo (concentraciones finales del compuesto de ensayo en pocillo: 1  $\mu$ M, 0,3  $\mu$ M, 0,1  $\mu$ M, 0,037  $\mu$ M, 0,012  $\mu$ M, 0,0041  $\mu$ M, 0,0014  $\mu$ M y 0,0005  $\mu$ M) o vehículo (0,2% de DMSO), y la placa se incubó durante 1,5 h a 37°C.
- 4) Se añadieron a cada pocillo de la placa 100  $\mu$ l de disolución de trabajo de anticuerpo de cabra anti-IgE humana (lote de 1 mg/ml, concentración final de IgE: 0,31  $\mu$ g/ml). Se aplicó un vórtice a todos los pocillos una vez más, y se incubaron durante 20 min. a 37°C.
- 15 5) Marcaje con anticuerpo de tinción: La desgranulación se detuvo incubando las muestras en hielo durante 5 min. Se añadieron a cada pocillo 6  $\mu$ l de mezcla de anticuerpos de tinción (anti-CD63-FITC y anti-IgE-PE). Los pocillos se sometieron a vórtice y se incubaron durante 20 min. en un baño de hielo, y se cubrieron para evitar la exposición a la luz.
- 20 6) Las muestras de sangre completa se lisaron con 300  $\mu$ l de lisis de RBC (previamente calentada hasta temperatura ambiente, 20 a 25°C). Las muestras se sometieron a vórtice y se incubaron durante 15 min. a temperatura ambiente. Las células se centrifugaron (5 min., 250 x g, 4°C). El sobrenadante se aspiró, dejando aproximadamente 100  $\mu$ l en cada pocillo.
- 7) Las muestras de sangre se lisaron una vez más como en la etapa 6).
- 25 8) Lavado: Las muestras se lavaron una vez con 0,5 ml de disolución de lavado. La placa se centrifugó (5 min., 250 x g, 4°C). El sobrenadante se aspiró, dejando aproximadamente 100  $\mu$ l en cada pocillo. La muestra en cada pocillo se lavó y se centrifugó una vez más como antes.
- 9) Se añadieron a cada pocillo 200  $\mu$ l de disolución de fijación (1% de paraformaldehído en 1% de BSA/PBS). La placa se incubó en un baño de hielo cubierto hasta el análisis.
- 10) Análisis citométrico de flujo: Las células se analizaron mediante citometría de flujo usando la luz de excitación azul-verde (láser de ion de argón de 488 nm, FACSCalibur, software CELLQuest).

## 30 3. Análisis de datos

Se analizaron los datos, y se generaron los valores de IC<sub>50</sub> usando el software de complemento para Microsoft Excel, Xlfit™ (versión 5.3).

A continuación se dan los valores de IC<sub>50</sub> ( $\mu$ M) de algunos compuestos:

Compuesto	IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	Compuesto	IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	Compuesto	IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)
4	0,001	20	0,397	59	0,1
6	0,006	22	0,002	61	0,109
8	0,009	23	0,006	62	0,015
13	0,010	24	0,011	65	0,014
15	0,002	25	0,037	66	0,262
16	0,011	27	0,565	67	0,010
17	0,618	30	0,006	68	0,002

Compuesto	IC <sub>50</sub> (μM)	Compuesto	IC <sub>50</sub> (μM)	Compuesto	IC <sub>50</sub> (μM)
18	0,088	41	0,018	78	0,010
19	0,016	48	0,041		

**Ejemplo 5: Ensayo de proliferación celular in vitro en la estirpe celular SU-DHL-6**

5 Se llevaron a cabo ensayos de inhibición del crecimiento usando medios suplementados con 10% de FBS. Las células se sembraron a una concentración de 15000 células/pocillo en una placa de 96 pocillos. Tras 24 horas, se añadió dilución de compuesto de ensayo a diferentes concentraciones (concentraciones finales del compuesto de ensayo: 1 μM, 0,3 μM, 0,1 μM, 0,037 μM, 0,012 μM, 0,0041 μM, 0,0014 μM y 0,0005 μM). El crecimiento se evaluó usando Cell Counting Kit-8 (CCK-8) (Dojindo, n° de Catálogo CK04) después de que el compuesto de ensayo se incubase durante 72 h. La absorbancia se leyó a una longitud de onda de 450 nm en una máquina Multiskan MK3 (Thermo).

10 Se analizaron los datos, y se generaron los valores de IC<sub>50</sub> usando el software de complemento para Microsoft Excel, Xlfit™ (versión 5.3).

A continuación se dan los valores de IC<sub>50</sub> (μM) de algunos compuestos:

Compuesto	IC <sub>50</sub> (μM)	Compuesto	IC <sub>50</sub> (μM)	Compuesto	IC <sub>50</sub> (μM)
4	0,001	16	0,011	22	0,019
6	0,003	17	0,172	23	0,078
8	0,031	18	0,026	24	0,011
13	0,011	19	0,023	25	0,032
15	0,002	20	0,262	29	0,011

**Ejemplo 6: Efecto del compuesto 4 en la activación de células B inducida por el anticuerpo anti-IgD en sangre completa de rata**

15 Se sabe que la activación de células B (B220+) en sangre completa de rata con anticuerpo anti-IgD, que conduce a la activación vía receptores de Ig, implica las rutas de PI<sub>3</sub>K, y es sensible a la modulación por inhibidores de PI<sub>3</sub>Kδ. Se desarrolló un ensayo de farmacodinámica para evaluar la actividad de inhibidores de PI<sub>3</sub>Kδ *es vivo* tras la administración oral de inhibidores a ratas.

20 En los experimentos se usaron ratas Wistar (hembras, 6-8 semanas). La dependencia de la dosis, el estudio del transcurso de tiempo, y la relación de PKPD del compuesto 4 se llevaron a cabo en ratas Wistar normales. Se administró el compuesto 4 (0,01, 0,03, 0,1, 0,3, 1, 3 mg/kg), disuelto o suspendido en vehículo (0,5% de CMC-Na, pH 2,1), a ratas (3 ratas por dosis) oralmente una vez. El grupo de control (6 ratas) se trató con el vehículo solo. En puntos de tiempo designados (1 hora, 8 horas, 16 horas y 24 horas tras la administración), se recogieron muestras de sangre de las ratas vía sangrado retroorbital bajo anestesia de isofluorano, en tubos heparinizados. La sangre anticoagulada con heparina se mezcló con anti-IgD de rata, después se incubó a 37°C toda la noche en 5% de CO<sub>2</sub>. La señal de fluorescencia para CD86 en células B220 (células B) positivas se detectó usando un citómetro de flujo (BD FACSCalibur, BD Biosciences) y los datos se analizaron mediante el software CellQuest. Se recogió plasma para medir los niveles del compuesto 4.

30 Como se muestra en la Figura 1, el compuesto 4 inhibió la activación de células B inducida por anti-IgD en sangre completa de rata, *ex vivo*, de una manera dependiente de la dosis y del tiempo, en el intervalo de dosis de 0,01 a 3 mg/kg (p < 0,01). Los valores de ED<sub>50</sub> a 2 h después de la dosis fueron < 0,01 mg/kg con el valor de EC<sub>50</sub> correspondiente de 1,487 ng/ml. Los niveles plasmáticos del compuesto 4 fueron proporcionales a la dosis en el intervalo de dosis de 0,01 mg/kg a 3 mg/kg. Tras una única administración oral de una dosis de 0,1 mg/kg, se observó inhibición completa de la activación de células B (inhibición de >90%) durante un tiempo de hasta 24 h.

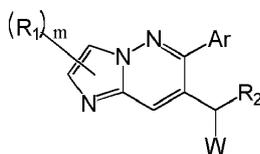
**Ejemplo 7: Efecto del compuesto 4 en modelo de artritis inducida por colágeno II (CIA) de rata**

35 La artritis inducida por colágeno de rata es un modelo experimental de poliartritis que se ha usado ampliamente para ensayos no clínicos de numerosos agentes antiartríticos que están bajo investigación no clínica o clínica o se usan actualmente como sustancias terapéuticas en esta enfermedad.

- 5 Se evaluó el efecto protector del compuesto 4 en el modelo de artritis inducida por colágeno (CIA) de rata. Ratas Wistar se inmunizaron intradérmicamente con 200 µg de colágeno II bovino emulsionado en adyuvante incompleto de Freund (IFA, Sigma, US), en el día 0 y en el día 7. Los volúmenes de las patas traseras se midieron antes y después de la inmunización. Para evaluar la acción antiinflamatoria del compuesto 4, ratas Wistar hembras con artritis inducida por colágeno de tipo II consolidada se trataron oralmente (PO) con compuesto 4 (0,03, 0,1 y 1 mg/kg) o vehículo (0,5% de CMC-Na, pH 2,1) una vez al día (QD) durante 7 días (días 10-16) tras la inducción con colágeno de tipo II. Al grupo sin tratamiento previo no se le administró. Como control positivo, se administró YiSaiPu (10 mg/kg), una proteína de fusión de Fc con el receptor p75 del factor de necrosis tumoral humano, con inyección intraperitoneal en los días 10, 12 y 14. El estudio se terminó en el día 18. Los resultados del estudio se muestran en la Figura 2.
- 10 Como se muestra en la Figura 2, el volumen de la pata para las ratas tratadas con vehículo mostró un pico en el día 16. Al final del período de tratamiento, el volumen medio disminuyó significativamente para todos los grupos de tratamiento activos en comparación con los animales enfermos tratados con vehículo ( $p < 0,01$ ), excepto a la dosis más baja de compuesto 4 (0,03 mg/kg)
- 15 El área bajo la curva (AUC) procedente del hinchamiento medio de la pata a lo largo del perfil de tiempo se usó como un parámetro para evaluar el efecto del compuesto 4 sobre el volumen de la pata a lo largo de varios días de dosificación. Para cada grupo de dosis, se determinó el porcentaje de reducción en la AUC, con respecto a los animales enfermos tratados con vehículo, a lo largo del intervalo de dosis de 0,03 a 1 mg/kg evaluado. Las reducciones en la AUC del diámetro del tobillo del compuesto 4 oscilaron desde 15,5% hasta 99,5% con respecto a los controles de vehículo. En el mismo estudio, el tratamiento con YiSaiPu (10 mg/kg, QOD) redujo la AUC del hinchamiento de la
- 20 pata en 81,6% con respecto a los animales tratados con vehículo.
- En conclusión, el tratamiento oral diario con el compuesto 4 presentó efectos beneficiosos dependientes de la dosis sobre los parámetros asociados con artritis inducida por colágeno de tipo II consolidada en ratas.

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



(I)

5 y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y/o sus solvatos, mezcla racémica, enantiómeros, diastereómeros, y tautómeros, en el que

Ar es

arilo, dicho arilo es un radical hidrocarbonado carbocíclico de un anillo monocíclico o anillos condensados que contienen 6-12 átomos de carbono anulares, en el que al menos un anillo es aromático y ninguno de los otros anillos es heteroarilo;

10 o heteroarilo, dicho heteroarilo es un radical hidrocarbonado aromático monocíclico que tiene 5, 6 o 7 átomos anulares, y que contiene 1 o 2 heteroátomos escogidos independientemente de N, O, y S en el anillo, siendo los átomos anulares restantes carbono; o un radical hidrocarbonado aromático bicíclico que tiene 9 o 10 átomos anulares, y que contiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos escogidos independientemente de N, O, y S en los anillos, siendo los átomos anulares restantes carbono, en el que al menos uno de los anillos es aromático; cuando el número total de átomos de S y O en el grupo heteroarílico excede 1, esos heteroátomos no están adyacentes entre sí, y dicho grupo heteroarílico también incluye aquellos en los que el heteroátomo de N aparece como N-óxido;

15 cada uno de dicho arilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos escogidos de deuterio, halo, -CN, -OH, -SH, alquilo de C<sub>1-6</sub>, haloalquilo de C<sub>1-6</sub>, -(alquilo C<sub>1-6</sub>)OH, y -S(O)<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1-6</sub>);

20 W se escoge de heteroarilo y -N(R<sub>3</sub>)heteroarilo, en el que dicho heteroarilo es un radical hidrocarbonado aromático monocíclico que contiene nitrógeno que tiene 5, 6 o 7 átomos anulares, y que contiene 1 o 2 heteroátomos, en el que el heteroátomo o heteroátomos son átomos de nitrógeno, siendo los átomos anulares restantes carbono; o un radical hidrocarbonado aromático bicíclico que contiene nitrógeno que tiene 9 o 10 átomos anulares, y que contiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos, en el que el heteroátomo o heteroátomos son átomos de nitrógeno, siendo los átomos anulares restantes carbono, en el que al menos uno de los anillos es aromático; y dicho grupo heteroarilo también incluye aquellos en los que el heteroátomo de N aparece como N-óxido, y dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos escogidos de halo, -CN, -OH, -SH, alquilo de C<sub>1-6</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo de C<sub>1-6</sub>), -N(alquilo de C<sub>1-6</sub>)(alquilo de C<sub>1-6</sub>), -COOH, -C(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)NH(alquilo de C<sub>1-6</sub>), -C(O)N(alquilo de C<sub>1-6</sub>)(alquilo de C<sub>1-6</sub>), fenilo, y heteroarilo de 5 o 6 miembros; en el que dicho heteroarilo de 5 o 6 miembros es un radical hidrocarbonado aromático monocíclico que tiene 5 o 6 átomos anulares, y que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos escogidos independientemente de N, O, y S en el anillo, siendo los átomos anulares restantes carbono; cuando el número total de átomos de S y de O en el grupo heteroarílico excede 1, esos heteroátomos no están adyacentes entre sí, y cada uno de dicho fenilo o de dicho heteroarilo de 5 o 6 miembros como sustituyente de W está opcionalmente sustituido con uno o más grupos escogidos de halo, -OH, -SH, alquilo de C<sub>1-6</sub>, y -O(alquilo de C<sub>1-6</sub>);

35 R<sub>1</sub> se escoge independientemente de H, halo, y alquilo de C<sub>1-6</sub>;

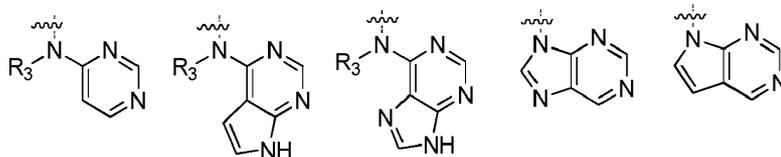
R<sub>2</sub> se escoge de alquilo de C<sub>1-6</sub>;

R<sub>3</sub> es H o alquilo de C<sub>1-6</sub>;

m es 1 o 2.

40 2. El compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y/o sus solvatos, mezcla racémica, enantiómeros, diastereómeros, tautómeros, en el que W se escoge de heteroarilo que contiene nitrógeno o heteroarilo que contiene nitrógeno de -N(R<sub>3</sub>), en el que dicho heteroarilo que contiene nitrógeno se selecciona del grupo que consiste en pirimidinilo, pirrolopirimidinilo y purinilo, y está opcionalmente sustituido con uno o más grupos escogidos de fluoro, cloro, bromo, -CN, -OH, -SH, alquilo de C<sub>1-6</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo de C<sub>1-6</sub>), -N(alquilo de C<sub>1-6</sub>)(alquilo de C<sub>1-6</sub>), -COOH, -C(O)NH<sub>2</sub>, fenilo, y heteroarilo de 5 o 6 miembros seleccionado del grupo que consiste en piridilo, pirazolilo, y tetrazolilo; en el que cada uno de dicho fenilo o dicho heteroarilo de 5 o 6 miembros como sustituyente de W está opcionalmente sustituido con uno o más grupos escogidos de halo, -OH, alquilo de C<sub>1-6</sub>, y -O(alquilo de C<sub>1-6</sub>).

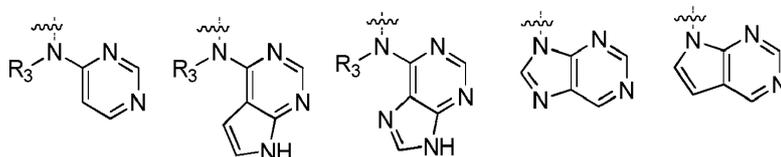
3. El compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 o reivindicación 2, y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y/o sus solvatos, mezcla racémica, enantiómeros, diastereómeros, tautómeros, en el que W se escoge de



5 cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más grupos escogidos de fluoro, cloro, bromo, -CN, -OH, -SH, alquilo de C<sub>1-6</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo de C<sub>1-6</sub>), -N(alquilo de C<sub>1-6</sub>)(alquilo de C<sub>1-6</sub>), -COOH, -C(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)NH(alquilo de C<sub>1-6</sub>), fenilo, y heteroarilo de 5 o 6 miembros seleccionado del grupo que consiste en piridilo, pirazolilo, y tetrazolilo; en el que cada uno de dicho fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros como sustituyente de W está opcionalmente sustituido con uno o más grupos escogidos de halo, -OH, alquilo de C<sub>1-6</sub> y -O(alquilo de C<sub>1-6</sub>),

o

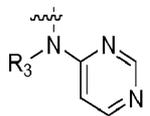
10 W se escoge de



15 cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más grupos escogidos de cloro, -CN, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo de C<sub>1-6</sub>), -COOH, -C(O)NH<sub>2</sub>, fenilo, piridilo, oxadiazolilo, pirazolilo, y tetrazolilo; en el que cada uno de dicho fenilo, piridilo, oxadiazolilo, pirazolilo, o tetrazolilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos escogidos de halo, -OH, alquilo de C<sub>1-6</sub>, y -O(alquilo de C<sub>1-6</sub>),

o

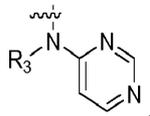
W es



20 que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos escogidos de fluoro, cloro, bromo, -CN, -OH, -SH, alquilo de C<sub>1-6</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo de C<sub>1-6</sub>), -N(alquilo de C<sub>1-6</sub>)(alquilo de C<sub>1-6</sub>), -COOH, -C(O)NH<sub>2</sub>, fenilo, y heteroarilo de 5 o 6 miembros seleccionado del grupo que consiste en piridilo, pirazolilo, y tetrazolilo; en el que cada uno de dicho fenilo y dicho heteroarilo de 5 o 6 miembros como sustituyente de W está opcionalmente sustituido con uno o más grupos escogidos de halo, -OH, alquilo de C<sub>1-6</sub> y -O(alquilo de C<sub>1-6</sub>),

o

25 W es



30 que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos escogidos de cloro, -CN, -NH<sub>2</sub>, NH(alquilo de C<sub>1-6</sub>), -COOH, -C(O)NH<sub>2</sub>, fenilo, piridilo, oxadiazolilo, pirazolilo, y tetrazolilo; en el que cada uno de dicho fenilo, piridilo, oxadiazolilo, pirazolilo, y tetrazolilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos escogidos de halo, -OH, alquilo de C<sub>1-6</sub>, y -O(alquilo de C<sub>1-6</sub>).

4. El compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y/o sus solvatos, mezcla racémica, enantiómeros, diastereómeros, tautómeros, en el que Ar se escoge de fenilo, naftilo, piridilo, pirazolilo, quinolilo, tienilo, benzotiazolilo, indolilo, y 2,3-dihidro-1,4-benzodioxinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más grupos escogidos de D, halo, -CN, alquilo de C<sub>1-6</sub>, -(alquilo de C<sub>1-6</sub>)OH, haloalquilo de C<sub>1-6</sub>, y -S(O)<sub>2</sub>(alquilo de C<sub>1-6</sub>), por ejemplo

35

Ar es fenilo o piridilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más grupos escogidos de halo (por ejemplo, fluoro), -CN, y haloalquilo de C<sub>1-6</sub>.

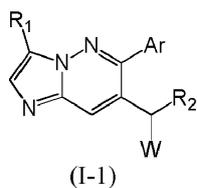
5. El compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y/o sus solvatos, mezcla racémica, enantiómeros, diastereómeros, tautómeros,

5 en el que R<sub>2</sub> es alquilo de C<sub>1-4</sub>, preferiblemente metilo y etilo; y/o

en el que R<sub>3</sub> es H; y/o

en el que m es 1.

6. El compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y/o sus solvatos, mezcla racémica, enantiómeros, diastereómeros, tautómeros, en el que la fórmula (I) es la fórmula (I-1),

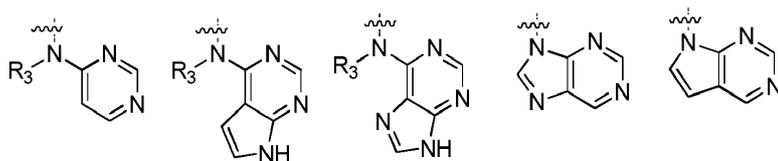


en la que R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, Ar y W son como se definen en una cualquiera de las reivindicaciones 1-5.

7. El compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 6, y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y/o sus solvatos, mezcla racémica, enantiómeros, diastereómeros, tautómeros, en el que W se escoge de heteroarilo que contiene nitrógeno y heteroarilo que contiene nitrógeno de -N(R<sub>3</sub>), en el que dicho heteroarilo que contiene nitrógeno es un radical hidrocarbonado aromático monocíclico que tiene 6 átomos anulares, y que contiene 1 o 2 heteroátomos de N en el anillo, siendo los átomos anulares restantes carbono, o un radical hidrocarbonado aromático bicíclico que tiene 9 átomos anulares, y que contiene 3 o 4 heteroátomos de N en los anillos, siendo los átomos anulares restantes carbono, en el que al menos uno de los anillos es aromático, y dicho heteroarilo que contiene nitrógeno está opcionalmente sustituido con uno o más grupos escogidos de fluoro, cloro, bromo, -CN, -OH, -SH, alquilo de C<sub>1-6</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo de C<sub>1-6</sub>), -N(alquilo de C<sub>1-6</sub>)(alquilo de C<sub>1-6</sub>), fenilo, y heteroarilo de 5 o 6 miembros seleccionado del grupo que consiste en piridilo, pirazolilo y tetrazolilo,

o

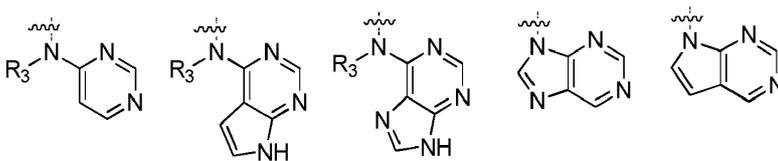
W se escoge de



25 cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más grupos escogidos de fluoro, cloro, bromo, -CN, -OH, -SH, alquilo de C<sub>1-6</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo de C<sub>1-6</sub>), -N(alquilo de C<sub>1-6</sub>)(alquilo de C<sub>1-6</sub>), fenilo, y heteroarilo de 5 o 6 miembros seleccionado del grupo que consiste en piridilo, pirazolilo, y tetrazolilo,

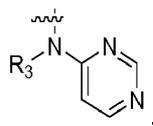
o

30 W se escoge de



cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más grupos escogidos de -CN, -NH<sub>2</sub>, y tetrazolilo; o

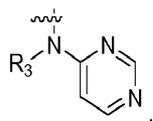
W es



que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos escogidos de fluoro, cloro, bromo, -CN, -OH, -SH, alquilo de C<sub>1-6</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo de C<sub>1-6</sub>), -N(alquilo de C<sub>1-6</sub>)(alquilo de C<sub>1-6</sub>), fenilo, y heteroarilo de 5 o 6 miembros seleccionado del grupo que consiste en piridilo, pirazolilo, y tetrazolilo,

5 o

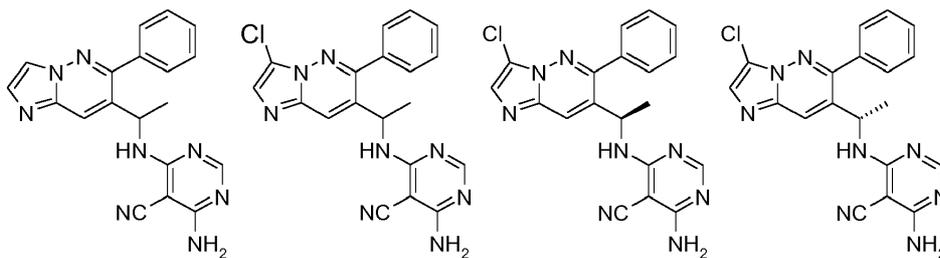
W es



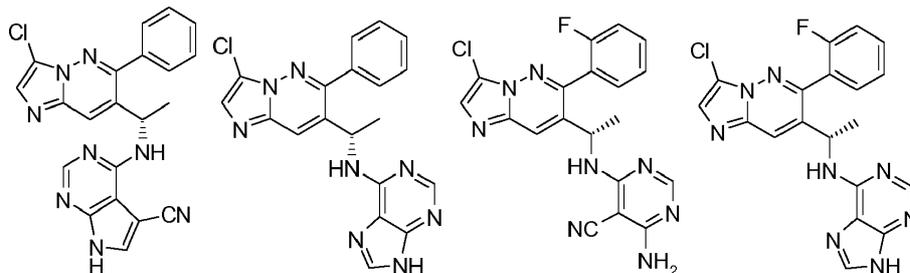
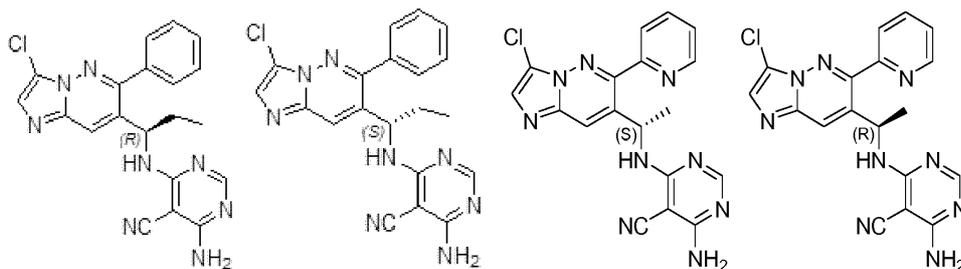
que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos escogidos de -CN, -NH<sub>2</sub>, y tetrazolilo.

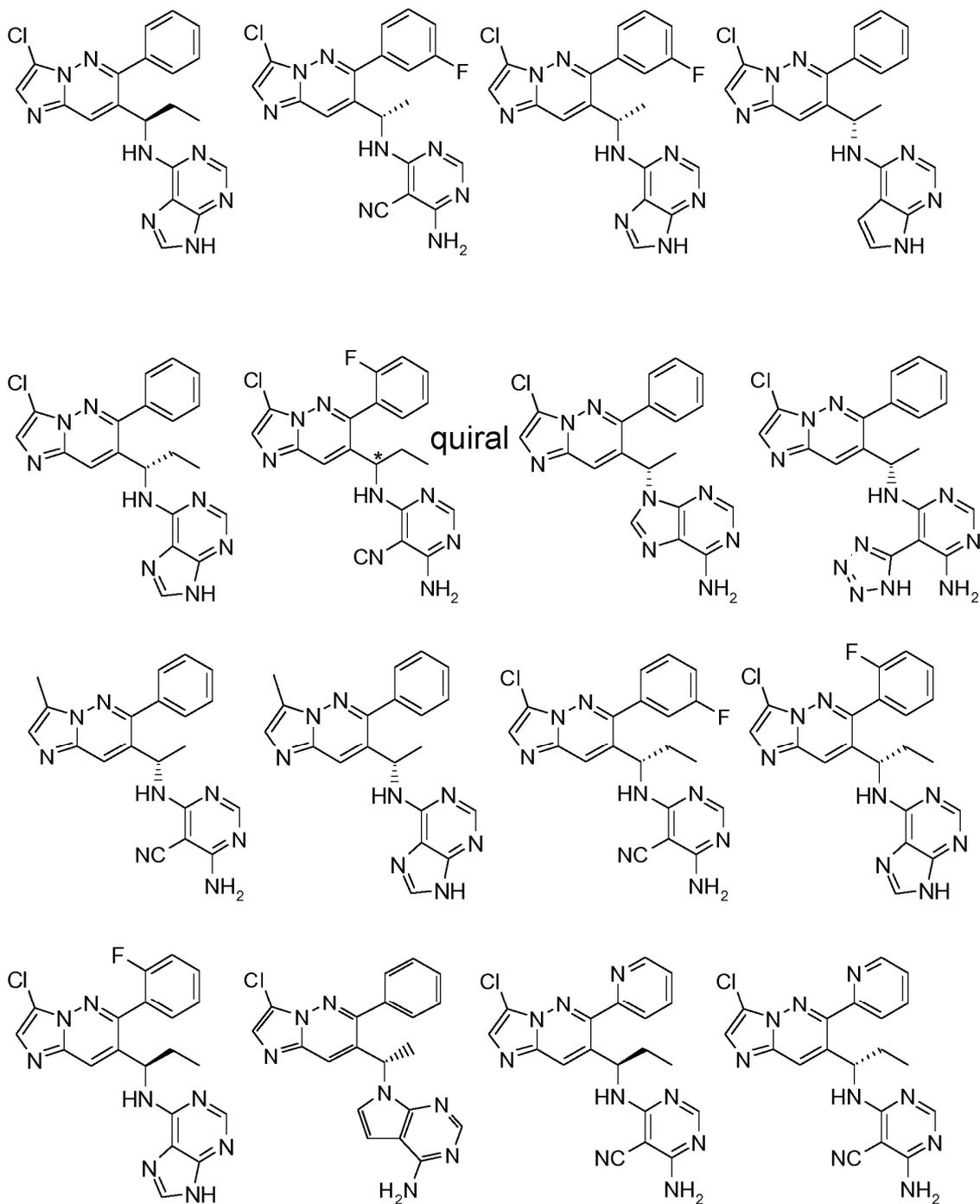
10 8. El compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 6 o reivindicación 7, y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y/o sus solvatos, mezcla racémica, enantiómeros, diastereómeros, tautómeros, en el que Ar se escoge de fenilo, naftilo, piridilo, pirazolilo, quinolilo, tienilo, y benzotiazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más grupos escogidos de halo, -CN, alquilo de C<sub>1-6</sub>, -(alquilo de C<sub>1-6</sub>)OH, y haloalquilo de C<sub>1-6</sub>.

9. El compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, que se escoge de:

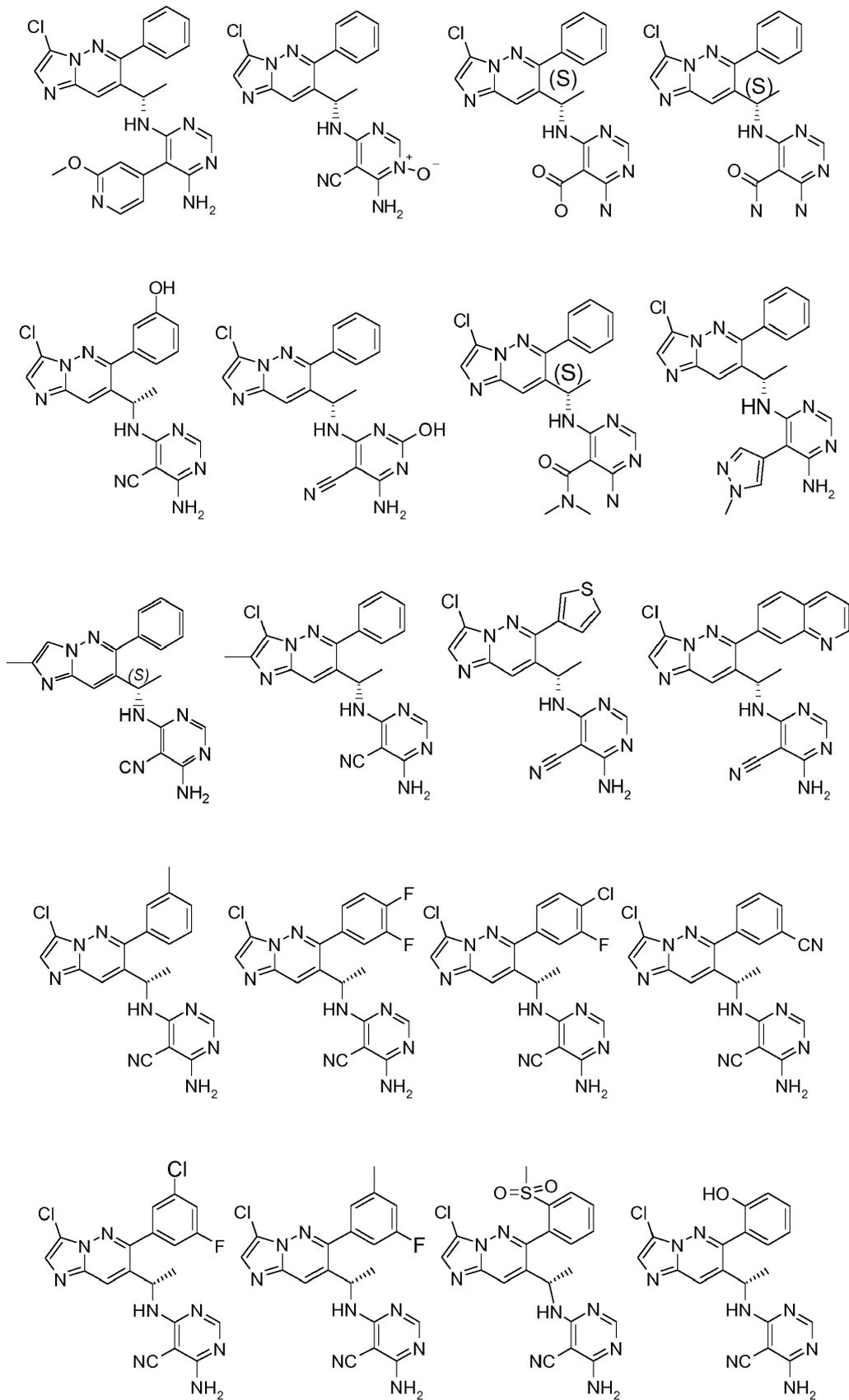


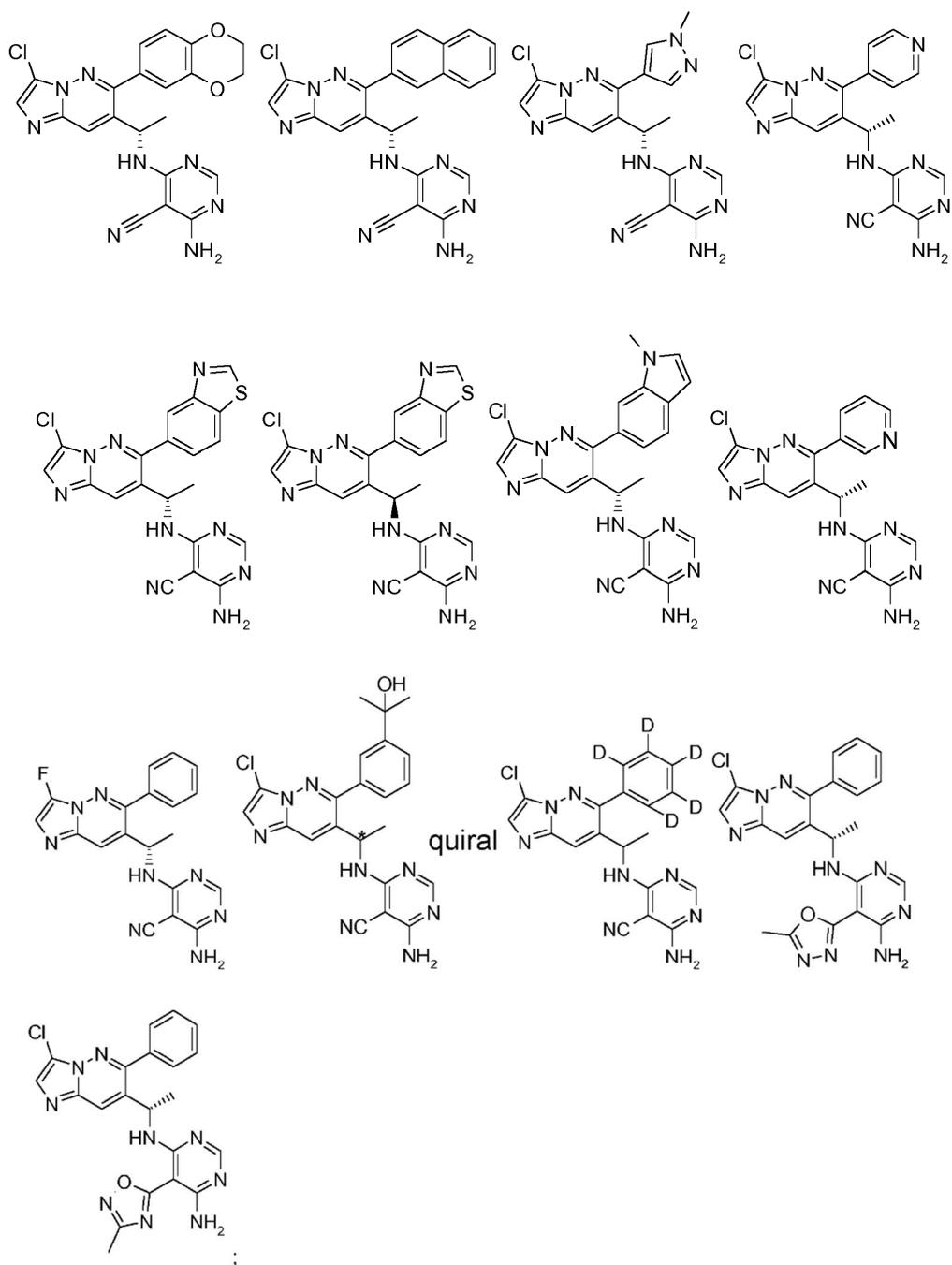
15











5 y/o una sal farmacéuticamente aceptable de uno cualquiera de los mismos, y/o solvatos, mezcla racémica, enantiómeros, diastereómeros, tautómeros de uno cualquiera de los mismos.

10. Una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

10 11. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-9 o una composición farmacéutica según la reivindicación 10, para uso como un medicamento.

12. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-9 o una composición farmacéutica según la reivindicación 10, para uso en un método para tratar una enfermedad sensible a la inhibición de PI<sub>3</sub>K en un sujeto, en el que dicha enfermedad sensible a la inhibición de PI<sub>3</sub>K es una enfermedad inflamatoria, enfermedad autoinmune, o

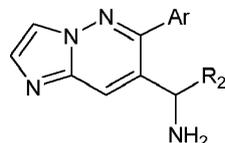
15 cáncer.

13. El compuesto o composición farmacéutica para uso según la reivindicación 12, en el que dicha enfermedad inflamatoria o enfermedad autoinmune se escoge de artritis reumatoide, enfermedad pulmonar obstructiva crónica

(COPD), rinitis alérgica, asma, lupus, lupus eritematoso sistémico, psoriasis, y esclerosis múltiple; dicho cáncer es un tumor sólido o una neoplasia hematológica escogida de leucemia, tal como leucemia linfocítica (ALL), leucemia mieloide aguda (AML), leucemia linfocítica crónica (CLL), o leucemia mielogenosa crónica (CML); mieloma múltiple (MM); y linfoma, tal como linfoma de Hodgkin, linfoma no de Hodgkin (NHL), linfoma de células del manto (MCL), linfoma folicular, linfoma de células B, linfoma de células T, o linfoma de células B grandes difuso (DLBCL).

5

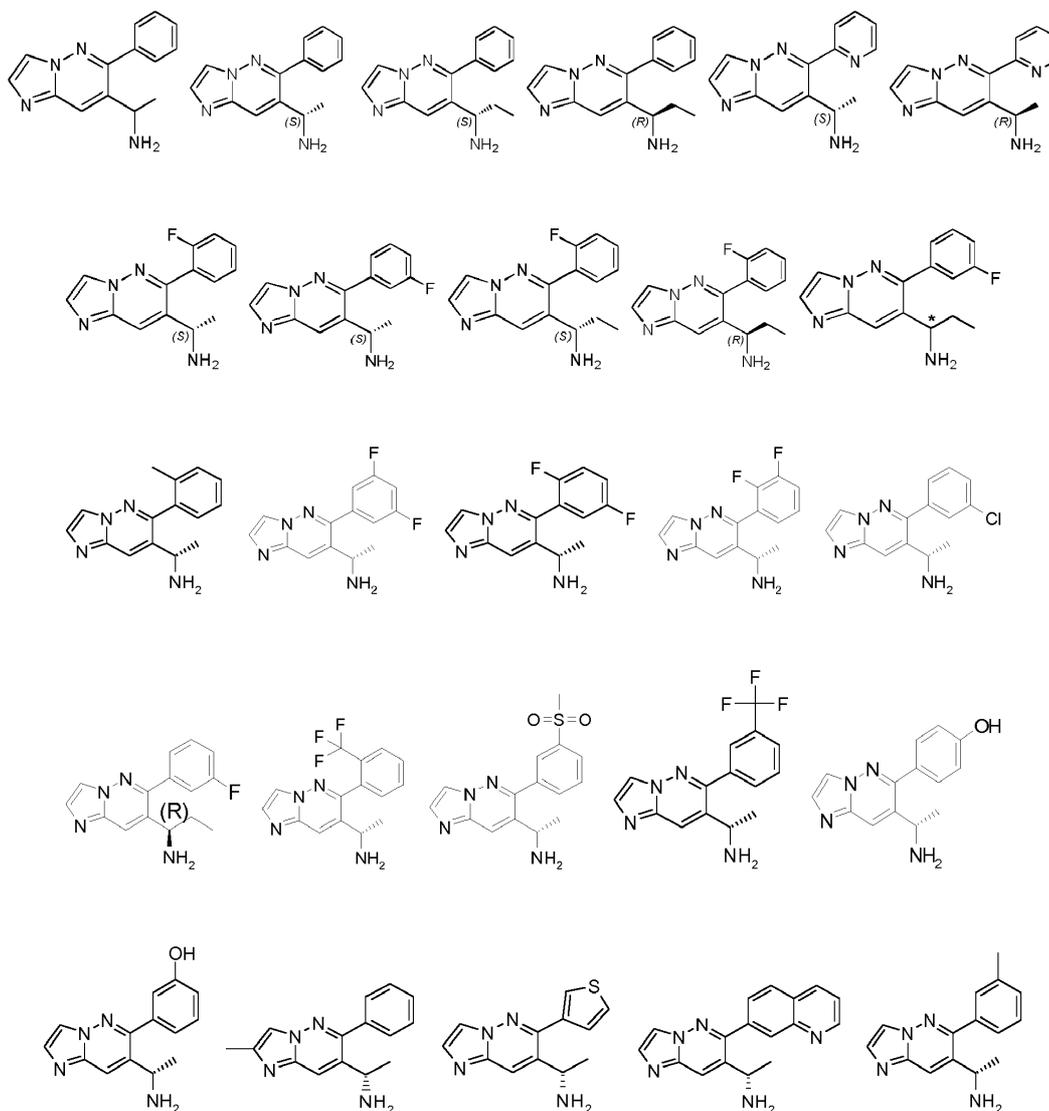
14. Un compuesto de fórmula (II)



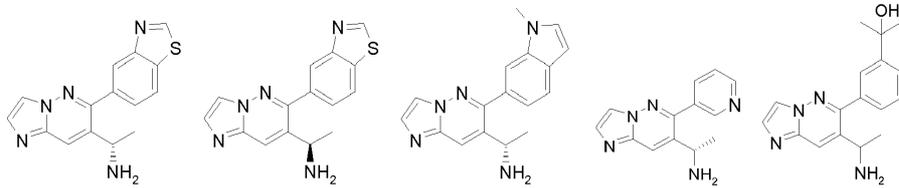
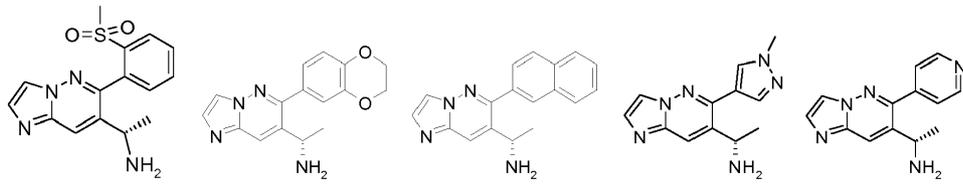
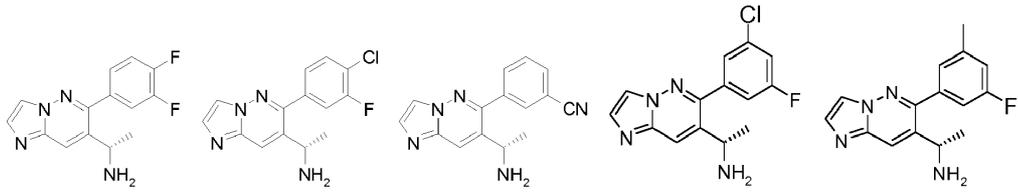
(II)

y/o una sal del mismo; y/o una mezcla racémica o enantiómero del mismo; en la que Ar y R<sub>2</sub> se definen como en una cualquiera de las reivindicaciones 1-9.

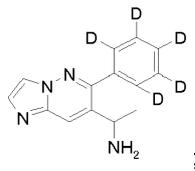
10 15. El compuesto de fórmula (II) según la reivindicación 14, que se escoge de:



ES 2 765 510 T3



y



y sales de uno cualquiera de los mismos.

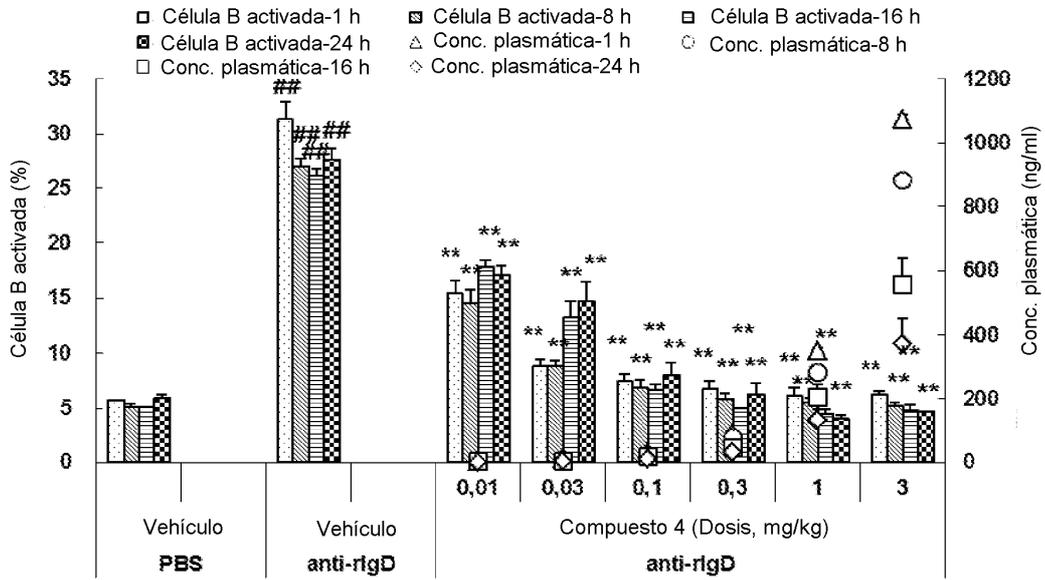


Figura 1

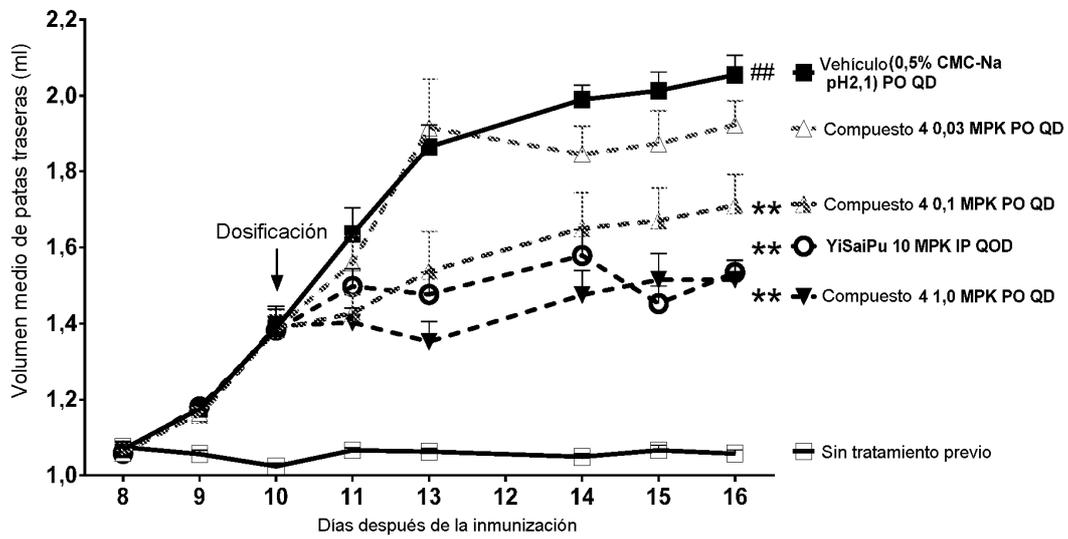


Figura 2